

Victória Foyes Gittens

Simulação Numérica da Viroterapia Oncolítica como Tratamento de Câncer

Florianópolis

2018

Victória Foyes Gittens

Simulação Numérica da Viroterapia Oncolítica como Tratamento de Câncer

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Matemática do Departamento
de Matemática do Centro de Ciências Físicas
e Matemáticas da Universidade Federal
de Santa Catarina para obtenção de grau de
Licenciada em Matemática

Universidade Federal de Santa Catarina

Orientador: Sonia Elena Palomino Castro

Florianópolis
2018

Victória Foyes Gittens

Simulação Numérica da Viroterapia Oncolítica como Tratamento de Câncer

Esta monografia foi julgada adequada como TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO no Curso de Matemática - Habilitação Licenciatura e aprovada em sua forma final pela Banca Examinadora.

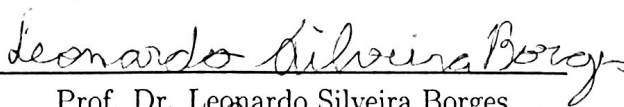


Prof.ª Sonia Elena Palomino Castro
Coordenadora de Curso

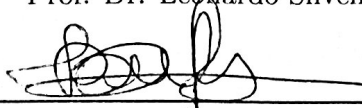
Banca Examinadora:



Prof.ª Dra. Sonia Elena Palomino Castro
Orientadora



Prof. Dr. Leonardo Silveira Borges



Prof. Dr. Juliano de Bem Francisco

Aos meus pais

Agradecimentos

Este trabalho é resultado de um longo caminho percorrido. Todas as pessoas que aqui agradeço foram de suma importância para a realização do mesmo e para meu crescimento pessoal durante estes quatro anos.

Agradeço aos meus pais, por terem me ensinado a ser perseverante e não desistir. Agradeço também por me apoiarem incondicionalmente e demonstrarem tanto orgulho de mim.

Agradeço a Sonia, por ter me ensinado tudo o que está escrito neste trabalho e por compartilhar comigo seu valioso conhecimento. Por todos os puxões de orelha e risadas. Minha carreira não poderia ter começado ao lado de alguém melhor.

Aos amigos que fiz nas incontáveis horas que passei no CALMA. Aos melhores amigos que fiz: Andy, Letícia, Bruninha, por todos os rolês que matei (e vocês continuaram me amando), por todas as listas de exercícios compartilhadas, todas as vésperas de prova reclamando, risadas e apoio emocional; Ao Victor por conseguir me fazer rir quando tudo vai mal e ser meu companheiro para todas as horas; Ao Juan, por nunca me deixar sozinha; Agradeço ao Gabriel, por todas as piadas ruins; Ao Damian, pelo melhor abraço; Fabio, por estar comigo desde o início; Manu, que mesmo estando longe, nunca me deixou chorar sozinha. Lara, por ter me apoiado e torcido por mim todos esses anos; Bruna, por todos os sorvetes e apoio trocado; Aos meus amigos do Hospital: Helena e Elídio, por serem minha inspiração;

Por fim, agradeço aos professores Rosi, Muhamad, Morgado, Alda e Virgínia por suas contribuições à minha carreira.

Resumo

A viroterapia oncolítica vêm sendo estudada há décadas, mas nos últimos cinco anos avançou à aplicações clínicas. A partir deste momento, diversos protocolos de tratamento estão sob testes para que se encontrem as melhores alternativas para tratamento. Os modelos matemáticos desempenham um papel chave nesta etapa, pois além de descrever a dinâmica evolutiva dos sistemas propostos e ajudar na tomada de decisões, podem baratear os custos de testes laboratoriais. Neste trabalho, apresenta-se um modelo para viroterapia oncolítica baseado no artigo “*Memory versus effector immune responses in oncolytic virotherapies*” (2015), e utiliza o efeito *switching* como uma possível alternativa que gere melhores resultados na evolução da densidade tumoral. Após simulações numéricas do modelo aqui proposto, e comparações com o apresentado no artigo acima referido, constatam-se melhoras ao longo do tempo na eficácia do modelo. Por exemplo, usando 349 células de memória como uma das condições iniciais, a estabilidade passa de aproximadamente 105 dias para aproximadamente 15 dias, utilizando apenas dois como intensidade do *switching*, termo que compõe o foco deste trabalho.

Palavras-chave: modelagem matemática. estabilidade. simulações numéricas. imunologia. viroterapia.

Abstract

Oncolytic virotherapy has been researched for decades, but only in the past five years advanced towards clinical applications. From this moment, many treatment protocols are under tests to discover the best alternatives for this type of cancer treatment. Mathematical models are crucial in this step for their capability of testing protocols and ability to assist in decision, besides helping to lower costs of laboratorial tests. Here we present a model for oncolytic virotherapy, based on the model presented in “*Memory versus effector immune responses in oncolytic virotherapies*”, 2015, and we use the switching effect as an alternative, seeking better results for the evolution of tumoral density. After numerical simulations, and comparisons of results from both of models, our results show that, for example, using 349 memory cells as one of the inicial conditions, the stability of tumor cells decreased from 105 days to 15 days to be achieved, using only two as the switching intensity.

Keywords: mathematical modeling. stability. numerical simulation. immuno-oncology. virotherapy.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Gráfico das intersecções das superfícies (a) $n = 1$, (b) $n = 2$	44
Figura 1 – Gráfico das intersecções das superfícies (c) $n = 3$, (d) $n = 20$	44
Figura 2 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas, x_u , (b) densidade populacional de células efetoras, x_e , para diferentes valores iniciais da população de células de memória e considerando as condições iniciais livres de vírus. $n = 1$. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	47
Figura 3 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas, (b) densidade populacional de células efetoras, para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. $n = 2$. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	49
Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	51
Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	52
Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	52
Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	53
Figura 5 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	54
Figura 5 – (b) densidade populacional de células efetoras. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	55

Figura 6 – Gráfico da variação no tempo das (a) células tumorais não-infectadas, para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	56
Figura 6 – Gráfico da variação no tempo das (b) células efetoras , para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	56
Figura 7 – Gráfico da variação no tempo das (a) células tumorais não-infectadas, para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	57
Figura 7 – Gráfico da variação no tempo da (b) população de células efetoras para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.	57

Lista de tabelas

Tabela 1 – Critério Routh-Hurwitz para $n = 2, 3, 4$	34
Tabela 2 – Descrição das equações	38
Tabela 3 – Valores iniciais das variáveis para o modelo proposto	39
Tabela 4 – Parâmetros do modelo proposto e valores utilizados nas simulações numéricas	39
Tabela 5 – Valores nos quais a população de células tumorais não-infectadas estabilizam-se, t em dias. Caso $n = 1$	48
Tabela 6 – Valores nos quais a população de células tumorais não-infectadas estabilizam-se, t em dias. Caso $n = 2$	50

Sumário

	Sumário	15
1	INTRODUÇÃO	17
2	SISTEMAS DE EDO'S	21
2.1	Exemplo - Problema do Quimiostato	22
2.2	Estabilidade e linearização	24
2.3	Estabilidade do caso linear	27
2.4	Exemplo - Estabilidade	28
2.5	Caso $n > 2$ e o critério Routh-Hurwitz	32
2.5.1	Critério Routh-Hurwitz	33
2.5.2	Exemplo - Critério Routh-Hurwitz	34
3	DESCRIÇÃO DO MODELO PROPOSTO	37
3.1	Valores iniciais e parâmetros	39
4	ESTADO E ESTUDO DA ESTABILIDADE DO SISTEMA	41
4.1	Estados estacionários livres de tumor ($x_u^* = 0$)	43
4.2	Estados estacionários livres de tratamento ($x_v^* = 0$)	43
4.3	Pontos de coexistência	45
5	SIMULAÇÕES	47
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
8	APÊNDICE A	63
8.1	Caso $x_m = 0$	63
8.2	Caso $x_v = 0$	66
8.3	Caso $x_m = M$	68

1 Introdução

Vírus oncolíticos são variedades de vírus que podem infectar e matar células malignas (oncólise), enquanto poupa as células saudáveis. A oncólise pode ser uma propriedade natural do vírus, ou uma consequência de engenharia genética (manipulação do genoma viral), sendo usada como principal característica da viroterapia oncolítica como tratamento de câncer. Segundo SANTIAGO et al. (2017), a viroterapia mostra resultados desde 1904, quando uma mulher com Leucemia mieloide crônica apresentou melhoras ao pegar gripe (ocorrência que não foi vinculada à presença do vírus na época, pois ocorreu três décadas antes de descobrirem que gripe era infecção viral). Em 1910, reportou-se a regressão de um caso de câncer cervical a partir do uso da vacina antirrábica. Em 1940, começaram-se os estudos com outros tipos de vírus, também em humanos. (FILLEY e DEY, 2017).

Inúmeros modelos murinos foram desenvolvidos para o estudo do câncer em humanos. Estes modelos são usados para investigar quais fatores estão envolvidos na formação de células tumorais, invasão e metástase, além de servir para examinar a eficácia do tratamento. Um dos modelos mais usados é o xenoenxerto de tumor humano. Neste modelo, células tumorais humanas são transplantadas, tanto de baixo da pele ou do tipo de órgão no qual o tumor origina-se, até murinos com o sistema imunológico comprometido que não rejeitam as células humanas (RICHMOND e SU, 2008). Mudanças na área de viroterapia começaram a acontecer na década de 1990, quando o primeiro vírus oncolítico geneticamente modificado, *Thymidine Kinase Herpes Simplex Virus (TK⁻HSV)*, foi injetado em um modelo de xenoenxerto de glioma humano, que mostrou resultados promissores (FILLEY e DEY, 2017). Testes clínicos recentes comprovaram que viroterapias são seguras e eficazes ao tratamento de diversos tipos de tumor. O caso mais notável foi a aprovação, em 2015, pela *US Food and Drug Administration*(FDA) do vírus geneticamente modificado *Talimogene Laherparepvec (T – VEC)*, para o uso como tratamento do melanoma nos Estados Unidos. Em dezembro de 2016, a *Pfizer* investiu na *Ignite*, uma empresa inteiramente focada no desenvolvimento de vírus oncolíticos (IGNITE IMMUNOTHERAPY INC. (IGNITE), 2016). Hoje existem 45 vírus em estudo e este é só o começo.

Juntamente da atividade oncolítica, vírus oncolíticos mostraram-se promissores como agentes imunoterapêuticos. Isso acontece, porque na presença de uma infecção viral e subsequente lise tumoral, geram-se respostas imunes inatas e adaptativas que mediam futuras destruições tumorais. Também podemos colocá-las como imunidade a curto prazo

(terapêutica) e a longo prazo (profilática), que podem ser representadas por células efectoras e células de memória, respectivamente. As células efectoras agem para eliminar o patógeno, enquanto as células de memória agem na prevenção da volta do mesmo. Células de memória são antígeno-específicas, sendo geradas quando um patógeno é eliminado, também são capazes de gerar células efectoras. (MACNAMARA e EFTMIE, 2015). Estes dois tipos de células imunes aparecerão constantemente nos capítulos que se seguem, sendo integrantes fundamentais do conjunto das variáveis do modelo a definir-se.

No artigo de Macnamara *et al.*(2015) coloca-se que modelos matemáticos mostraram que os possíveis resultados de um tratamento antitumoral são: eliminação do tumor, dormência, fuga ou controle. Faz-se uma distinção entre controle e dormência, já que o controle ocorre quando o tumor é permanentemente mantido constante, mas em um tamanho relativamente baixo, enquanto que a dormência é descrita como um período no qual o tumor permanece pequeno, a ponto de ser assintomático e indetectável, mas que em algum estágio voltará a crescer. Através da interação do tumor com as células imunes, é possível que o tumor atinja um estado de equilíbrio temporário até que uma das populações supere o tamanho da outra e o tumor fuja do controle e cresça rapidamente ou seja eliminado. As autoras do artigo também colocam que o controle tumoral talvez seja a única saída quando a eliminação tumoral não é possível. A dormência não é muito interessante, porque é imprevisível.

Segundo Palomino *et al.*(2006, 2010, 2017), o efeito *switching* utiliza um inteiro positivo n , chamado de intensidade do *switching*, como uma “influência estabilizadora” na interação das populações desses modelos multidimensionais. Também coloca que o efeito tem eficácia comprovada por “fatos empíricos, experimentais e teóricos”. Este trabalho tem por objetivo propor um modelo alternativo para viroterapia oncolítica, baseado no modelo descrito por Macnamara *et. al* (2015) e no efeito *switching*. Após a descrição do modelo proposto, será feito um estudo dos estados estacionários e sua estabilidade. A partir disto, junto das simulações numéricas, será realizado um estudo da dinâmica evolutiva do crescimento tumoral, tanto para o modelo sem tratamento (estudo da dinâmica entre células tumorais e células imunes), quanto para o modelo com a presença do vírus oncolítico, e uma comparação entre o modelo proposto e o modelo no qual é baseado.

Este trabalho foi estruturado como se segue. No capítulo 2, apresentamos alguns conceitos e teoremas que justificam os procedimentos feitos nos capítulos subsequentes. No capítulo 3, o modelo proposto é descrito, assim como todas as variáveis que o compõem, parâmetros e valores iniciais. No capítulo 3, os estados estacionários são descritos, assim como a jacobiana associada ao modelo. Depois, os estados são separados entre livres de tumor, livres de tratamento e pontos de coexistência, para que sejam analisadas as

estabilidades. No capítulo 4, é apresentada a análise dos resultados obtidos pelas diversas simulações realizadas. Por último, no capítulo 5, são feitas as considerações finais.

2 Sistemas de EDO's

Neste capítulo apresentaremos partes teóricas que fundamentarão o que será feito nos próximos capítulos.

Seja $I \in \mathbb{R}$ um intervalo aberto, ou então, o conjunto de todos os reais t satisfazendo $a < t < b$, para a, b constantes reais quaisquer. Sejam D um domínio no plano (t, x) e f uma função real tal que f de classe C^1 .

Problema: Encontrar uma função diferenciável φ definida em um intervalo I , dado como acima, tal que

1. $(t, \varphi(t)) \in D \quad (t \in I)$
2. $\varphi'(t) = f(t, \varphi(t)) \quad (t \in I)$

Este problema é chamado de *Equação Diferencial Ordinária de primeira ordem* e é denotado por

$$x' = f(t, x) \tag{2.1}$$

Se tal intervalo I e função φ existem, então φ é chamada de solução da equação diferencial (2.1) em I . O problema (2.1) pode ter muitas soluções em um intervalo I . Por exemplo, a equação

$$x' = 1$$

possui, para qualquer constante real c , a solução φ_c dada por

$$\varphi_c(t) = t + c,$$

para qualquer $t \in I$. Para falarmos de unicidade das soluções de (2.1), somos conduzidos ao problema de encontrar uma solução que passe por um dado ponto do plano (t, x) .

Seja (τ, ξ) ponto em D . Então, um *problema de valor inicial* associado a (2.1) e a este ponto é definido por:

Problema de Valor Inicial: Encontrar um intervalo I contendo τ e uma solução φ de (2.1) em I satisfazendo

$$\varphi(\tau) = \xi$$

Este problema é denotado por

$$x' = f(t, x), \quad x(\tau) = \xi$$

Definição 1 Uma EDO de primeira ordem é linear se pode ser escrita como

$$x' + p(t)x = g(t) \quad (2.2)$$

Em que p e g são funções de t .

Exemplo 1 $x' = -ax + b$, a, b constantes dadas.

Um sistema de n equações diferenciais ordinárias de primeira ordem é descrito como

$$\begin{cases} x_1' = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ x_2' = a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \vdots \\ x_n' = a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{nn}x_n = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n), \end{cases}$$

Aqui, a_{ij} ($(i = 1, \dots, n), j = (1, \dots, n)$) são n^2 constantes (números reais) e cada x_i denota uma função desconhecida de uma variável real t . Denotaremos um sistema como este por

$$x' = F(t, x). \quad (2.3)$$

Definição 2 Uma EDO é não-linear quando não pode ser escrita como em (2.2).

Exemplo 2 $xx' = t^4$, que é não-linear devido ao termo xx' .

Exemplo 3 Dado o sistema

$$\begin{cases} N' = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N \\ C' = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 \end{cases},$$

ambas as equações são não-lineares devido ao termo $\left(\frac{C}{1+C} \right) N$.

Definição 3 Considere uma equação diferencial como em (2.1). Um ponto $t^* \in I$ é chamado de estado estacionário de (2.1) se $f(t^*, x) = 0$.

2.1 Exemplo - Problema do Quimiostato

Em experimentos de crescimento de microorganismos sob diversas condições laboratoriais é conveniente manter uma cultura ativa, da onde possamos colher células a qualquer momento. Para criar este tipo de cultura, é necessário que tenhamos um sistema que mantenha a concentração de nutrientes constante e, que ao mesmo tempo mantenha uma quantidade aceitável de bactérias na cultura. Isto normalmente é feito num dispositivo

chamado de quimiostato.

O problema do quimiostato é dado pelo seguinte sistema de EDO's:

$$N' = \alpha_1 \left(\frac{C}{1+C} \right) N - N, \quad (2.4)$$

$$C' = - \left(\frac{C}{1+C} \right) N - C + \alpha_2 \quad (2.5)$$

em que α_1, α_2 são constantes que somos capazes de selecionar valores, sendo assim, pediremos $\alpha_1 \neq 1$ e $\alpha_1 \neq 0$. N, C são funções de t tais que N é a densidade de bactérias e C a concentração de nutrientes.

Note que as equações (2.4) e (2.5) são não-lineares por causa do termo $\left(\frac{C}{1+C} \right) N$. Este fato pode significar que não conseguiríamos encontrar soluções analíticas para $N(t)$ e $C(t)$. Como definido acima, um estado estacionário é um caso no qual o sistema não apresenta nenhuma mudança aparente. Ou ainda, os valores das variáveis de estado N e C seriam constantes no estado estacionário, apesar de que partículas de nutrientes continuariam a entrar, sair e serem consumidas.

Fazendo

$$\begin{aligned} N' &= 0, \\ C' &= 0, \end{aligned}$$

podemos considerar apenas o lado direito das equações (2.4) e (2.5), que devem ser zero. Assim, denotando por N^* e C^* os estados estacionários de N e C , respectivamente, temos

$$f_1(N^*, C^*) = \alpha_1 \left(\frac{C^*}{1+C^*} \right) N^* - N^* = 0 \quad (2.6)$$

$$f_2(N^*, C^*) = - \left(\frac{C^*}{1+C^*} \right) N^* - C^* + \alpha_2 = 0 \quad (2.7)$$

Esta condição nos fornece duas equações algébricas que podem ser solucionadas explicitamente para N^* e C^* .

De (2.6) tiramos que

$$N^* = 0 \quad \text{ou} \quad \frac{C^*}{1+C^*} = \frac{1}{\alpha_1},$$

ou ainda,

$$C^* = \frac{1}{\alpha_1 - 1}.$$

Agora, utilizando (2.7), temos que se $N^* = 0$, então $C^* = \alpha_2$. Se $N^* \neq 0$, temos que

$$N^* \left(\frac{C^*}{1 + C^*} \right) = \alpha_2 - C^* \quad (2.8)$$

$$N^* = (\alpha_2 - C^*) \frac{1 + C^*}{C^*} = \alpha_1 (\alpha_2 - C^*) \quad (2.9)$$

Combinando as equações (2.8) e (2.9) segue que existem dois estados estacionários:

$$(N_1^*, C_1^*) = \left(\alpha_1 \left(\alpha_2 - \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right), \frac{1}{\alpha_1 - 1} \right) \quad (2.10)$$

$$(N_2^*, C_2^*) = (0, \alpha_2) \quad (2.11)$$

A equação (2.11) nos fornece uma solução na qual não estamos interessados, pois representa uma situação onde não há bactérias no quimiostato. Já a equação (2.10) é mais interessante, mas devemos dizer que ela nem sempre existe biologicamente. Sua existência depende dos parâmetros α_1 e α_2 . Obviamente, se $\alpha_1 < 1$, obtemos valores negativos. Como densidade e concentração são sempre positivas, valores negativos seriam inúteis ao considerar o contexto biológico. Então pedimos α_1 e α_2 tais que $\alpha_1 > 1$, e $\alpha_2 > \frac{1}{\alpha_1 - 1}$.

Após definirmos o problema e formularmos sistemas de equações consistentes, podemos analisar as soluções. Tratando-se de sistemas complexos, as únicas soluções que podem ser encontradas analiticamente são os estados estacionários. Um estado estacionário deve satisfazer um certo critério de estabilidade para que seja relevante biologicamente¹.

2.2 Estabilidade e linearização

Na seção passada, chegamos em dois estados estacionários que satisfaziam as equações (2.4) e (2.5). Em situações reais, existem pequenas perturbações. É interessante pensarmos se tais perturbações aumentam conforme o tempo, ou se são reduzidas. A seguir apresentamos definições de estabilidade para sistemas de EDO's não-lineares.

Um estado estacionário é estável se soluções próximas à ele permanecem próximas para sempre, ou seja, o que trataremos a seguir sobre sistemas não-lineares é dado localmente, numa vizinhança de um estado estacionário conhecido.

Definição 4 *A Solução ψ de um sistema*

$$x' = F(t, x)$$

¹ Em alguns momentos deste trabalho falamos em relevância biológica, porque nossa intenção é analisar as soluções matemáticas dentro do contexto do problema, que está inserido na área da biologia.

definido para $t \geq 0$ estável se, dado qualquer $\epsilon > 0$, existe um $\delta > 0$ tal que qualquer solução φ do sistema satisfazendo

$$|\varphi(t) - \psi(t)| < \delta$$

satisfaz

$$|\varphi(t) - \psi(t)| < \epsilon \quad (t \geq 0).$$

A definição acima requer soluções começando na vizinhança de $\psi(0)$ para que seja verdadeira, para todo $t \geq 0$.

Definição 5 A solução ψ é assintoticamente estável se, em adição ao estabelecido pela Definição 4, satisfizer

$$|\varphi(t) - \psi(t)| \rightarrow 0 \quad (t \rightarrow \infty)$$

Definição 6 A solução ψ é instável se não é estável.

O Teorema de Hartman-Grobman é um importante resultado que nos permite estabelecer, localmente, uma relação entre um sistema não-linear e um sistema similar a ele, mais simples, linear, que podemos encontrar computando a jacobiana do sistema no estado estacionário. Ou ainda,

$$x' = F(t, x) \approx Jx,$$

em que J é a matriz jacobiana.

O Teorema diz que, em uma vizinhança do estado estacionário, se todos os autovalores da jacobiana possuírem a parte real não nula, então conseguiremos ter uma ideia qualitativa do comportamento das soluções do sistema não-linear. A partir daí podemos ponderar em relação à estabilidade das soluções de estado estacionário utilizando o critério Routh-Hurwitz².

Para linearizar um sistema não-linear devemos encontrar os estados estacionários $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, isto é,

$$x' = F(t, x) = 0 \Leftrightarrow \begin{cases} f_1(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0 \\ f_2(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0 \\ \vdots \\ f_n(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0 \end{cases} \quad (2.12)$$

² (EDELSTEIN-KESHET, 1988, p.233)

Para facilitar, aqui faremos para $n = 2$. Utilizando a série de Taylor, vamos linearizar o sistema em volta de cada estado estacionário. Para isso, consideremos o sistema

$$x' = F(x) \quad (2.13)$$

Agora, fazendo $x = x^* + \xi$, em que $\xi \in \mathbb{R}^2$, $\|\xi\| \ll 1$ (norma de ξ muito menor do que um):

$$\frac{d\xi}{dt} = \frac{dx}{dt} = F(x^* + \xi) = F(x^*) + \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1^*} & \frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2^*} \\ \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1^*} & \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2^*} \end{pmatrix} \xi + \vartheta(\|\xi\|)^2$$

Pudemos tomar as derivadas parciais de f_1, f_2, \dots, f_n , pois no começo do capítulo definimos f como sendo de classe C^1 . Note que como $F(x^*) = 0$ e a matriz acima é a Jacobiana associada ao sistema avaliada no ponto fixo x^* , obtemos:

$$\frac{d\xi}{dt} = J_{x^*} \xi, \quad (2.14)$$

em que J_{x^*} é a Jacobiana avaliada no ponto fixo x^* , ou seja, a matriz constante cujo elemento (i, j) é

$$a_{i,j}(x^*) = \frac{\partial f_i(x^*)}{\partial x_j^*}.$$

Observação 1 Quando mencionamos que $\|\xi\| \ll 1$, estamos considerando que este é um limite razoável para o problema em questão e que o limite varia conforme o problema dado.

Assim, estudar a estabilidade de (2.13) equivale a estudar a estabilidade de (2.14), na vizinhança de x^* .

Considere

$$J_{x^*} = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}.$$

Os autovalores de J_{x^*} são dados resolvendo

$$\det(J_{x^*} - \lambda I) = 0$$

que nos fornece a equação

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0,$$

em que $(a + d) = \text{Tr}(J_{x^*})$, sendo $\text{Tr}(J_{x^*})$ o traço da matriz J_{x^*} e $(ad - bc) = \Delta$, em que Δ é o determinante de J_{x^*} .

Os autovalores são

$$\lambda^2 - \text{Tr}(J_{x^*})\lambda + \Delta = 0$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}(J_{x^*}) \pm \sqrt{(\text{Tr}(J_{x^*}))^2 - 4\Delta}}{2}$$

Portanto, diagonalizando J_{x^*} , vemos que a solução geral é dada por

$$\xi(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t}, \xi(t), c_1, c_2 \in \mathbb{R}^2,$$

em que $\lambda_{1,2}$ são os autovalores de J_{x^*} e $c_{1,2}$ são constantes.

A diagonalização nos habilita a reduzir o problema inicial a achar a solução de uma EDO linear de primeira ordem.

2.3 Estabilidade do caso linear

Depois de tudo o que vimos, devemos voltar à questão principal: determinar se uma pequena perturbação no estado estacionário aumenta conforme o tempo, ou se é reduzida.

Como estas pequenas perturbações satisfazem um sistema de equações lineares, a nossa resposta se encontra em pensar se uma combinação linear de $e^{\lambda_1 t}$, $e^{\lambda_2 t}$ se aproxima ou fica longe da origem com o tempo.

Aqui, estamos considerando o caso $n = 2$:

$$ax'' + bx' + cx = v$$

em que a, b, c, v são constantes.

Note que possuímos os seguintes casos:

1. λ_1 e λ_2 são autovalores reais
2. λ_1 e λ_2 são autovalores complexos :

$$\lambda_{1,2} = r \pm ci, \quad r = \frac{\beta}{2}, \quad c = \frac{1}{2}(4\gamma - \beta^2)^{\frac{1}{2}}$$

No caso 2, pedimos que e^{rt} se aproxime de zero. Em outras palavras, r , a parte real do autovalor, seja negativa. No caso 1, $e^{\lambda_1 t}$, $e^{\lambda_2 t}$ devem estar diminuindo. Portanto, λ_1 , λ_2 devem ser negativos.

No caso 2, vemos que o critério acima é satisfeito sempre que $\beta < 0$. Já no caso 1, vamos mostrar que esta condição é suficiente para que o estado estacionário seja estável.

Sejam

$$\lambda_1 = \frac{-\beta + \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2}$$

$$\lambda_2 = \frac{-\beta - \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}}{2}$$

Queremos que os dois autovalores sejam negativos. Para que $\lambda_1 < 0$, é necessário que $\beta < 0$. Note que $\beta < 0$ sempre implicará $\lambda_2 < 0$. Mas também é necessário que $|\beta| > \sqrt{\beta^2 - 4\gamma}$, pois caso contrário, λ_1 seria positivo (o radical seria maior que β). Manipulando as equações obtemos que:

$$\beta^2 > \beta^2 - 4\gamma$$

ou

$$0 > -\gamma$$

Ou então, $\gamma > 0$.

Assim, concluímos que o estado estacionário será estável quando satisfizer

$$\beta = a_{11} + a_{22} < 0$$

$$\gamma = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} > 0$$

Agora, reescrevendo a afirmação acima no contexto exposto em estabilidade e linearização, segue que o estado estacionário (x_1^*, x_2^*) de um sistema de equações como (2.12) será estável quando

$$\frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1^*} + \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2^*} < 0$$

$$\frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1^*} \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2^*} - \frac{\partial f_2(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_1^*} \frac{\partial f_1(x_1^*, x_2^*)}{\partial x_2^*} > 0$$

2.4 Exemplo - Estabilidade

Neste exemplo, calcularemos os estados estacionários e determinaremos a estabilidade dos mesmos, do modelo para interações presa-predador, no qual a população de presa possui capacidade auto regulatória. Assumindo crescimento logístico da presa, temos:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \frac{ax(k-x)}{k} - bxy = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = -cy + dxy = g(x, y) \end{cases}, \quad (2.15)$$

com condição inicial (x_0, y_0) , em que x e y representam as populações de presa e predador, respectivamente. a, b, c, d são parâmetros tais que: a é a taxa de crescimento da presa quando não há presença de predadores; c é a taxa de morte de predadores na ausência de presa; b e d acompanham o termo xy , que é uma aproximação da probabilidade de presas e predadores encontrarem-se, mesmo movendo-se aleatoriamente e estando igualmente distribuídos pelo *habitat*. A razão entre b e d pode ser descrita como a eficiência de predação, ou seja, a eficiência na qual converte-se uma unidade de massa de presa em uma unidade de massa de predador; k é a capacidade máxima de presas neste determinado *habitat*.

Primeiro, vamos encontrar os estados estacionários.

Fazendo

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 0 \end{cases},$$

encontramos que

$$\begin{aligned} \frac{ax(k-x)}{k} - bxy &= 0 \\ \Rightarrow x \left(\frac{a(k-x)}{k} - by \right) &= 0 \\ \Rightarrow x = 0 \quad \text{ou} \quad \frac{a(k-x)}{k} - by &= 0 \end{aligned}$$

Se $x = 0$, substituindo-o na segunda equação (2.15), temos:

$$-cy = 0 \Rightarrow y = 0,$$

o que nos leva ao primeiro estado estacionário, trivial, dado por $P_0 = (x^*, y^*) = (0, 0)$

Agora, se

$$\frac{a(k-x)}{k} - by = 0,$$

então

$$\begin{aligned}
 a(k-x) - bky &= 0 \\
 \Rightarrow ak - ax - bky &= 0 \\
 \Rightarrow -ax &= bky - ak \\
 \Rightarrow x &= k - \frac{bky}{a} = k \left(1 - \frac{by}{a}\right). \tag{2.16}
 \end{aligned}$$

Substituindo o valor de x encontrado acima, na segunda equação de (2.15), obtemos

$$\begin{aligned}
 -cy + dk \left(1 - \frac{by}{a}\right) y &= 0 \\
 \Rightarrow y \left[-c + dk \left(1 - \frac{by}{a}\right)\right] &= 0 \\
 \Rightarrow y = 0 \quad \text{ou} \quad -c + dk \left(1 - \frac{by}{a}\right) &= 0
 \end{aligned}$$

Se $y = 0$, segue da primeira equação de (2.15) que

$$\begin{aligned}
 \frac{ax(k-x)}{k} &= 0 \\
 x = 0 \quad \text{ou} \quad x &= k
 \end{aligned}$$

Como já havíamos obtido o ponto trivial, segue nosso segundo ponto estacionário:
 $P_1 = (k, 0)$.

Agora, se

$$-c + dk \left(1 - \frac{by}{a}\right) = 0,$$

então

$$\begin{aligned}
 \frac{c}{dk} &= 1 - \frac{by}{a} \\
 \Rightarrow 1 + \frac{c}{dk} &= \frac{by}{a} \\
 \Rightarrow y &= \frac{a}{b} - \frac{ac}{bdk} \tag{2.17}
 \end{aligned}$$

De (2.16) e (2.17), tiramos que:

$$\begin{aligned}
 x &= k \left[1 - \frac{b}{a} \left(\frac{a}{b} - \frac{ac}{bdk}\right)\right] \\
 x &= \frac{c}{d}
 \end{aligned}$$

Logo, obtemos o ponto de coexistência,

$$P_2 = (x^*, y^*) = \left(\frac{c}{d}, \frac{a}{b} - \frac{ac}{bdk}\right)$$

De tudo o que foi exposto nesta parte do trabalho, sabemos que depois de encontrarmos os pontos estacionários, devemos avaliar a Jacobiana associada ao sistema em cada um dos pontos. Para tal, precisamos das derivadas parciais de f e g . A matriz Jacobiana J , avaliada em um ponto fixo (x^*, y^*) , é dada por:

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x^*} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y^*} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x^*} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y^*} \end{pmatrix}$$

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} \frac{a}{k}(k - 2x^*) - by^* & -by^* \\ dy^* & dx^* - c \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

Substituindo P_0, P_1, P_2 em (2.18), temos:

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{pmatrix} \quad (2.19)$$

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} -a & 0 \\ 0 & dk - c \end{pmatrix} \quad (2.20)$$

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} \frac{-ac}{kd} & \frac{-bc}{d} \\ d\left(\frac{a}{b} - \frac{ac}{bdk}\right) & 0 \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

Agora, para analisarmos a estabilidade de cada estado estacionário, precisamos dos autovalores de $J(P_i)$, $i = 0, 1, 2$. Existe uma relação que nos diz que a equação característica de sistemas com duas variáveis é dada por $\lambda^2 - \lambda \text{Tr}(J) + \det(J) = 0$, o que nos daria dois autovalores com a cara

$$\lambda_{1,2} = \frac{\text{Tr}(J) \pm \sqrt{(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J)}}{2}$$

Para que os autovalores sejam reais, exigimos que $(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J) > 0$. Se $\det(J) > 0$, então

$$(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J) < (\text{Tr}(J))^2 \Rightarrow \sqrt{(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J)} < \text{Tr}(J)$$

Fazendo $n = \sqrt{(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J)}$, segue que $\text{Tr}(J) - n$ e $\text{Tr}(J) + n$ possuem o mesmo sinal. Ou seja, os autovalores são ambos negativos se $\text{Tr}(J) < 0$ e positivos se $\text{Tr}(J) > 0$.

Da mesma forma, se $\det(J) < 0$, então

$$(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J) > (\text{Tr}(J))^2 \Rightarrow \sqrt{(\text{Tr}(J))^2 - 4 \det(J)} > \text{Tr}(J),$$

ou seja, $Tr(J) + n$ e $Tr(J) - n$ possuem sinais contrários.

A partir desta análise inicial, podemos fazer a análise da estabilidade de cada um dos pontos estacionários. P_0 possui $\det(J(P_0)) = -ac < 0$ e da análise acima, podemos afirmar que os autovalores possuem sinais contrários e isso implica na instabilidade de P_0 .

P_1 possui $\det(J(P_1)) = ac - adk > 0$ se $c > dk$ (pedimos que seja maior que zero, pois do contrário seria instável). Agora, a estabilidade depende do sinal do traço de $J(P_1)$. $Tr(J(P_1)) = -a - c + dk$. Como estamos supondo $c > dk$, $-a - c + dk < -a - c + c = -a < 0$. Logo, ambos os autovalores são negativos e o estado é estável.

P_2 possui $\det(J(P_2)) = bc \left(\frac{a}{b} - \frac{ac}{bdk} \right)$, e para que seja positivo, $1 > \frac{c}{dk}$. Supondo que isso seja verdade, como o $Tr(J(P_2)) = \frac{-ac}{kd} < 0$, segue que ambos os autovalores são negativos e o estado é estável.

2.5 Caso $n > 2$ e o critério Routh-Hurwitz

Considere um sistema como em (2.3). Suponhamos que seja possível resolver o sistema

$$F(t, x) = 0,$$

para que identifiquemos, dependendo do valor de n , um, ou possivelmente vários, pontos de estado estacionário, $x^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, satisfazendo $F(t, x) = 0$.

O próximo passo seria determinar a estabilidade destes pontos de estado estacionário. A teoria é análoga à anterior, só precisamos de uma maior sofisticação para concluirmos.

Através da equação

$$x' = F(t, x) \tag{2.22}$$

achamos a Jacobiana de $F(t, x)$. Esta é simbolizada por

$$J_{x^*} = \frac{\partial F}{\partial x}(x^*)$$

Lembre-se que isso significa

$$J_{x^*} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1^*} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n^*} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1^*} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n^*} \end{pmatrix}$$

Agora, os autovalores desta matriz satisfazem

$$\det(J_{x^*} - \lambda I) = 0.$$

Pensando no que isso significa, devemos chegar à conclusão de que λ deve satisfazer a equação característica da forma

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0. \quad (2.23)$$

Diferentemente de quando pensávamos no caso $n = 2$, agora seria quase impossível encontrar todos os autovalores correspondentes. Todavia, podemos obter informações sobre sua magnitude. Consideremos $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ todos autovalores do sistema linearizado

$$x' = J_{x^*}x.$$

Recordemos que para que houvesse estabilidade do estado estacionário x^* , todos os autovalores deveriam ter as partes reais negativas, já que perto do estado estacionário, cada uma das populações pode ser representada por uma soma exponencial de $\lambda_i t$, como:

$$x_i = x_i^* + a_1 e^{(\lambda_1 t)} + a_2 e^{(\lambda_2 t)} + \dots + a_n e^{(\lambda_n t)}.$$

A partir desta equação, note que se um ou mais autovalores possuírem partes reais negativas, $x_i - x_i^*$ será uma função crescente de t , significando que x_i não retornará ao ponto de equilíbrio x_i^* . Assim, podemos falar de estabilidade do estado estacionário se pudermos determinar negativamente ou positivamente se todos os autovalores $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ possuem a parte real negativa. Felizmente, isso pode ser feito sem termos de calcular analiticamente cada um dos autovalores, basta que utilizemos um critério para tal.

Para $n = 2$, nós determinamos condições a partir das quantidades de β, γ (que eram respectivamente o determinante e o traço da Jacobiana), que garantia autovalores com partes reais negativas. Para $n > 2$, estas condições são conhecidas como Critério Routh-Hurwitz, estabelecido a seguir.

2.5.1 Critério Routh-Hurwitz

Dada a equação característica (2.23), defina n matrizes da seguinte forma

$$\mathbf{H}_1 = (a_1) \qquad \mathbf{H}_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{H}_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots$$

$$\mathbf{H}_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots & a_j \end{pmatrix}, \dots$$

$$\mathbf{H}_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix},$$

em que o (l, m) termo da matriz \mathbf{H}_j é

$$\begin{cases} a_{2l-m}, & \text{para } 0 < 2l - m < n \\ 1, & \text{para } 2l = m \\ 0, & \text{para } 2l < m \text{ ou } 2l > n + m \end{cases}.$$

Assim, todos os autovalores possuem partes reais negativas. Ou seja, o estado estacionário x^* é estável se, e somente se, os determinantes de todas as matrizes Hurwitz são positivos:

$$\det(\mathbf{H}_j) > 0 \quad (j = 1, 2, \dots, n)$$

A Tabela 1 mostra as condições de estabilidade para os casos $n = 2, 3, 4$.

Tabela 1 – Critério Routh-Hurwitz para $n = 2, 3, 4$

n	Condições a serem satisfeitas
2	$a_1 > 0, a_2 > 0$
3	$a_1 > 0, a_3 > 0; a_1 a_2 > a_3$
4	$a_1 > 0, a_3 > 0; a_4 > 0; a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$

O exemplo (EDELSTEIN-KESHET, 1988) a seguir ilustra como o critério Routh-Hurwitz pode ser aplicado em uma situação em que três espécies interagem.

2.5.2 Exemplo - Critério Routh-Hurwitz

Seja x a densidade populacional de predadores, y e z densidades populacionais de presas. z cresce logisticamente sem a presença de predadores. x morre sem a presença de presas

e y cresce exponencialmente na ausência de predadores. O sistema de EDO's que modela este problema é dado como se segue:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha(xz) + \beta(xy) - \gamma x, \quad (2.24)$$

$$\frac{dy}{dt} = \delta y - \epsilon(xy), \quad (2.25)$$

$$\frac{dz}{dt} = \mu z(v - z) - \chi(xz). \quad (2.26)$$

Usaremos o critério Routh-Hurwitz para determinar se essas três espécies podem co-existir em um estado de equilíbrio.

Primeiro, precisamos determinar os estados estacionários do sistema. Igualando as equações do sistema à zero, obtemos:

$$\alpha xz + \beta xy - \gamma x = 0 \Rightarrow \alpha z^* + \beta y^* = \gamma, \quad \text{ou} \quad x^* = 0 \quad (2.27)$$

$$\delta y - \epsilon(xy) = 0 \Rightarrow x^* = \frac{\delta}{\epsilon}, \quad \text{ou} \quad y^* = 0, \quad (2.28)$$

$$\mu z(v - z) - \chi xz = 0 \Rightarrow \mu v - \mu z^* - \chi x^* = 0. \quad (2.29)$$

A partir do determinado acima, obtemos o seguinte estado estacionário não-trivial:

$$x^* = \frac{\delta}{\epsilon}, \quad y^* = \gamma - \alpha z^*, \quad z^* = v - \frac{\chi}{\mu} x^*.$$

Este estado estacionário faz sentido biologicamente sempre que $\gamma > \alpha z^*$ e $v > \frac{\chi}{\mu} x^*$.

Calculando a Jacobiana do sistema, obtemos

$$J = \begin{bmatrix} \alpha z^* + \beta y^* - \gamma & \beta x^* & \alpha x^* \\ -\epsilon y^* & \delta - \epsilon x^* & 0 \\ -\chi z^* & 0 & \mu v - 2\mu z^* - \chi x^* \end{bmatrix}$$

Avaliando a Jacobiana no estado estacionário não-trivial obtido acima, segue que

$$J = \begin{bmatrix} 0 & \beta x^* & \alpha x^* \\ -\epsilon y^* & 0 & 0 \\ -\chi z^* & 0 & -\mu z^* \end{bmatrix}$$

Para calcularmos os autovalores fazemos

$$\det(J - \lambda I) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} 0 - \lambda & \beta x^* & \alpha x^* \\ -\epsilon y^* & 0 - \lambda & 0 \\ -\chi z^* & 0 & -\mu z^* - \lambda \end{pmatrix} = 0$$

Fazendo o cálculo acima, obtemos

$$\begin{aligned}
& -\lambda \begin{pmatrix} -\lambda & 0 \\ 0 & -\mu z^* - \lambda \end{pmatrix} - (\epsilon y^*) \det \begin{pmatrix} \beta x^* & \alpha x^* \\ 0 & -\mu z^* - \lambda \end{pmatrix} + (-\chi z^*) \det \begin{pmatrix} \beta x^* & \alpha x^* \\ -\lambda & 0 \end{pmatrix} \\
& = (-\lambda)(-\lambda)(-\mu z^* - \lambda) - (-\epsilon y^*)(\beta x^*)(-\mu z^* - \lambda) + (-\chi z^*)(-\alpha x^*)(-\lambda) \\
& - \lambda^3 - \lambda^2 \mu z^* + \lambda(-\epsilon y^* \beta x^* - \chi z^* \alpha x^*) + (-\mu z^* \epsilon y^* \beta x^*) = 0.
\end{aligned}$$

Multiplicando por (-1) , segue que

$$\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0, \quad (2.30)$$

em que

$$\begin{aligned}
a_1 &= \mu z^*, \\
a_2 &= \epsilon \beta x^* y^* + \chi \alpha x^* z^*, \\
a_3 &= \mu \epsilon \beta x^* y^* z^*.
\end{aligned}$$

Por fim, devemos checar as três condições usando o critério Routh-Hurwitz para o caso $n = 3$ (três espécies). Da Tabela 1, as três condições necessárias são

1. $a_1 > 0$;
2. $a_3 > 0$;
3. $a_1 a_2 > a_3$.

A condição 1 é verdadeira, pois $a_1 = \mu z^*$ é positivo. Condição 2 é verdadeira pelo mesmo motivo. Analisando a condição 3, verificamos que

$$a_1 a_2 = \mu z^* (\epsilon \beta x^* y^* + \chi \alpha x^* z^*),$$

que claramente é maior do que $a_3 = \mu \epsilon \beta x^* y^* z^*$, visto que $\chi \alpha \mu x^* z^{*2}$ é positivo. Portanto, a condição 3 também é satisfeita.

Logo, pelo critério Routh-Hurwitz, o estado estacionário é estável.

3 Descrição do modelo proposto

Baseado no modelo de Macnamara *et al.* (2015) e Palomino (2017) neste capítulo apresenta-se o modelo em estudo proposto¹.

A fim de modelar a interação entre as células tumorais, células imunes e as partículas de vírus, no modelo abaixo são usadas as seguintes populações² x_u , a população de células tumorais não-infectadas; x_i , a população de células tumorais infectadas pelo vírus oncolítico; x_m , a população de células imunes de memória; x_e , a população de células imunes efectoras; e x_v , a população de partículas de vírus oncolítico.

As equações que serão descritas abaixo seguem as seguintes suposições biológicas:

1. Sem a presença de vírus ou de células imunes, a variação no tempo da população de células tumorais não-infectadas é dada logisticamente, até atingir sua máxima capacidade. Ao interagirem com as células efectoras e as partículas de vírus oncolítico, há uma perda populacional de células tumorais não-infectadas, por morte induzida pelas células efectoras e infecção viral do tumor.
2. A variação no tempo da população de células tumorais infectadas se dá através da interação entre as células tumorais não-infectadas com a população de vírus oncolítico, subtraindo-se a morte natural destas células e a morte induzida pelas células efectoras.
3. A variação no tempo da população de células de memória está relacionada a proliferação destas, levando em consideração a máxima capacidade M , que modela a competição por espaço entre as células de memória ou disputa por antígenos.
4. As células efectoras são geradas como resultado da integração das células de memória na presença de antígenos. Além disso, estas células morrem tanto naturalmente, quanto ao interagirem com a população de células tumorais não-infectadas. Portanto, a variação no tempo da população de células efectoras é dada pela geração das células efectoras, descontando-se a morte natural das células e a morte induzida pelas células tumorais não-infectadas.
5. As partículas de vírus são introduzidas no corpo com determinada concentração, mas a população segue a crescer dentro das células tumorais infectadas. Após certo

¹ O que diferencia os dois modelos é a inclusão do efeito switching.

² Por abuso de linguagem, usamos "populações" para nos referir à densidade populacional de cada uma das variáveis descritas

tempo, o corpo elimina naturalmente as partículas virais. Desta forma, a variação no tempo da população de partículas de vírus é dada pelo crescimento populacional devido à interação com a população de células tumorais infectadas, subtraindo-se a eliminação das partículas pelo corpo.

A seguir, a Tabela 2 mostra como as suposições acima podem ser vistas em equações matemáticas.

Tabela 2 – Descrição das equações

Equação	Termo	Descrição
$\frac{dx_u}{dt}$	$rx_u \left(1 - \frac{x_u + x_i}{k}\right)$	Crescimento logístico de x_u sob taxa r , até sua máxima capacidade k
	$-d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v$	Infecção viral de x_u sob a taxa d_v
	$-d_u x_u \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}$	Morte induzida das células tumorais não-infectadas pelas células efetoras
$\frac{dx_i}{dt}$	$d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n}$	Infecção viral de x_u sob a taxa d_v
	$-\delta x_i$	Morte de x_i ao se partirem e liberarem as partículas de vírus replicadas
	$-d_u x_i \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}$	Morte induzida de x_i pelas células efetoras
$\frac{dx_m}{dt}$	$p_m \frac{x_v}{h_v + x_v} x_m \left(1 - \frac{x_m}{M}\right)$	Proliferação de x_m levando em consideração a máxima capacidade M , que modela a competição por espaço entre as células de memória ou disputa por antígenos
$\frac{dx_e}{dt}$	$p_e \frac{(x_v + x_u)^g}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} x_m$	Geração de x_e como resultado da integração de x_m na presença de antígenos
	$-d_e x_e$	Morte natural de x_e
	$-d_t x_u x_e$	Morte induzida das células efetoras pelas células tumorais sob taxa d_t
$\frac{dx_v}{dt}$	$\delta b x_i$	Produção de partículas de vírus por x_i
	$-\omega x_v$	Eliminação das partículas de vírus pelo corpo

E desta forma, as EDO's do modelo são:

$$\frac{dx_u}{dt} = rx_u \left(1 - \frac{x_u + x_i}{k}\right) - d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - d_u x_u \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n} \quad (3.1)$$

$$\frac{dx_i}{dt} = d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - \delta x_i - d_u x_i \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n} \quad (3.2)$$

$$\frac{dx_m}{dt} = p_m \frac{x_v}{h_v + x_v} x_m \left(1 - \frac{x_m}{M}\right) \quad (3.3)$$

$$\frac{dx_e}{dt} = p_e \frac{(x_v + x_u)^g}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} x_m - d_e x_e - d_t x_u x_e \quad (3.4)$$

$$\frac{dx_v}{dt} = \delta b x_i - \omega x_v \quad (3.5)$$

Consideramos as seguintes condições iniciais $x_u(0) = x_{u_0}$, $x_i(0) = x_{i_0}$, $x_e(0) = x_{e_0}$,

$x_v(0) = x_{v_0}$, $x_m(0) = x_{m_0}$, n e g inteiros positivos. Para futuras referências, denotaremos por (1) o modelo definido acima.

3.1 Valores iniciais e parâmetros

Os valores iniciais das variáveis utilizados para o modelo (1)³ constam na Tabela 3 e os valores dos parâmetros, na Tabela 4⁴, ambas apresentadas abaixo.

Tabela 3 – Valores iniciais das variáveis para o modelo proposto

Variáveis	Descrição	Valor Inicial
x_u	Células tumorais não-infectadas	10^6
x_i	Células tumorais infectadas	0
x_m	Células imunes de memória	$1 \cdot 10^4$
x_e	Células imunes efectoras	0
x_v	Partículas de vírus oncolíticos	$0 \cdot 10^6$

Tabela 4 – Parâmetros do modelo proposto e valores utilizados nas simulações numéricas

Parâmetro	Valor	Unidade	Descrição
r	0.927	$(dias)^{-1}$	Taxa de proliferação das células tumorais
k	1.8182×10^8	cel/vol	Capacidade máxima de células tumorais
d_v	0.0038	$(cel/vol)(PFU/vol)^{-1}(dias)^{-1}$	Taxa de infecção das células tumorais pelo vírus oncolítico
d_u	2.0	$(dias)^{-1}$	Taxa de lise das células tumorais (infectadas ou não) pelas células imunes
h_u	1	cel/vol	Constante de saturação média para as células tumorais infectadas pelo vírus oncolítico
h_e	10^3	cel/vol	Constante de saturação média para as células efectoras que suportam metade da taxa máxima de morte
h_v	10^1	PFU/vol	Constante de saturação média (viral e tumoral) de antígenos que induzem meia taxa de proliferação máxima das células imunes
δ	1	$(dias)^{-1}$	Taxa sob a qual o vírus oncolítico mata as células tumorais
p_m	2.5	$(dias)^{-1}$	Taxa de proliferação das células de memória após encontro secundário com os antígenos tumorais gerados pelas partículas de vírus
M	10^4	cel/vol	Máxima capacidade de células de memória
p_e	0.4	$(dias)^{-1}$	Taxa sob a qual as células de memória passam a ser efectoras, através de encontro com antígenos tumorais gerados pelas partículas de vírus
d_e	0.1	$(dias)^{-1}$	Taxa de morte das células efectoras
d_t	5×10^{-9}	$(cel)^{-1}(vol)(dias)^{-1}$	Taxa de inativação das células imunes pelas células tumorais
ω	2.042	$(dias)^{-1}$	Taxa de decrescimento da concentração das partículas de vírus oncolítico (VSV) no sangue
b	1000	$(PFU/vol)(cel)^{-1}(vol)$	Número de partículas de vírus (VSV) liberadas no sangue por uma célula infectada

³ Foram mantidas as características originais do modelo de Macnamara et al.(2015) no que se refere a valores de parâmetros e condições iniciais das variáveis.

⁴ De Macnamara et al.(2015), os valores da Tabela 4 derivam de interações imunes-tumorais observadas em um modelo murino.

4 Estado e Estudo da Estabilidade do Sistema

Neste capítulo identificaremos todos os possíveis estados estacionários do modelo proposto no capítulo anterior e determinaremos suas estabilidades. Os valores dos parâmetros utilizados neste capítulo constam na Tabela 4¹. Denotamos os estados estacionários das variáveis x_u, x_i, x_m, x_e e x_v por $x_u^*, x_i^*, x_m^*, x_e^*$ e x_v^* , respectivamente.

Ao igualar o lado direito das equações de (1) à zero, obtivemos $x_m^* = 0, x_v^* = 0$ ou $x_m^* = M$. A partir destes três estados, obtivemos os seguintes pontos de estado estacionário: $P_0 = (0, 0, 0, 0, 0), P_1 = (k, 0, 0, 0, 0), P_2 = (x_u^*, x_i^*, 0, 0, x_v^*)$, em que

$$x_u^* = \sqrt[n]{\frac{\omega}{bd_v - \omega}} h_u, \quad x_i^* = \frac{k - x_u^*}{\frac{k\delta}{rx_u^*} + 1} \quad \text{e} \quad x_v^* = \frac{\delta b}{\omega} x_i^*.$$

P_0, P_1 e P_2 derivam do caso $x_m^* = 0$.

Também obtivemos $P_3 = (x_u^*, 0, x_m^*, x_e^*, 0)$, em que

$$x_e^* = \frac{p_e x_u^* x_m^*}{h_v + x_u^*} \quad \text{e} \quad x_m^* = \frac{h_e \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1 \right) (d_e + d_t x_u^*) \right]}{p_e \sqrt[n]{\frac{d_u}{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right)} - 1}}.$$

Além destes, $P_4 = (0, 0, x_m^*, 0, 0)$, implicações do caso $x_v^* = 0$ e, por fim, $P_5 = (x_u^*, x_i^*, M, x_e^*, x_v^*)$, nosso ponto de coexistência, quando $x_m^* = M$.

Para verificarmos a estabilidade dos pontos, devemos linearizar o sistema utilizando a Jacobiana associada ao sistema, avaliada nos estados estacionários. A estabilidade será avaliada através do sinal dos autovalores, seguindo o critério Routh-Hurwitz.

A matriz Jacobiana associada ao modelo é dada como se segue

¹ Além disso, a teoria matemática por trás de todos os passos feitos a partir deste momento consta no Capítulo 2 e as contas feitas para a obtenção dos pontos, no Apêndice A.

$$J = \begin{bmatrix} a_{11} & -r\frac{x_u}{k} & 0 & a_{14} & a_{15} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & a_{24} & a_{25} \\ 0 & 0 & a_{33} & 0 & a_{35} \\ a_{41} & 0 & a_{43} & -d_e - d_t x_u & a_{45} \\ 0 & \delta b & 0 & 0 & -\omega \end{bmatrix}$$

em que

$$a_{11} = r \left(1 - \frac{x_u + x_i}{k} \right) - \frac{rx_u}{k} - \frac{d_v n x_v x_u^{n-1}}{(h_u^n + x_u^n)} + \frac{d_v x_u^{2n-1} x_v n}{(h_u^n + x_u^n)^2} - \frac{d_u x_e^n}{h_e^n + x_e^n}$$

$$a_{14} = \frac{d_u x_u n x_e^{2n-1}}{(h_e^n + x_e^n)^2} - \frac{d_u x_u n x_e^{n-1}}{h_e^n + x_e^n}$$

$$a_{15} = -d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n}$$

$$a_{21} = \frac{d_v n x_v x_u^{n-1}}{(h_u^n + x_u^n)} - \frac{d_v x_v n x_u^{2n-1}}{(h_u^n + x_u^n)^2}$$

$$a_{22} = -\delta - d_u \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}$$

$$a_{24} = \frac{d_u x_i n x_e^{2n-1}}{(h_e^n + x_e^n)^2} - \frac{d_u x_i n x_e^{n-1}}{(h_e^n + x_e^n)}$$

$$a_{25} = d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n}$$

$$a_{33} = \left(\frac{p_m x_v^n}{h_v^n + x_v^n} \right) \left(1 - \frac{2x_m}{M} \right)$$

$$a_{35} = \frac{p_m x_m \left(1 - \frac{x_m}{M} \right) n x_v^{n-1}}{h_v^n + x_v^n} - \frac{p_m x_m x_v^{2n-1} \left(1 - \frac{x_m}{M} \right)}{(h_v^n + x_v^n)^2}$$

$$a_{41} = \frac{p_e g (x_v + x_u)^{g-1} x_m}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} - d_t x_e - \frac{g p_e x_m (x_v + x_u)^{2g-1}}{(h_v^g + (x_v + x_u)^g)^2}$$

$$a_{43} = \frac{p_e (x_v + x_u)^g}{h_v^g + (x_v + x_u)^g}$$

$$a_{45} = \frac{p_e g (x_v + x_u)^{g-1} x_m}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} - \frac{g p_e x_m (x_v + x_u)^{2g-1}}{(h_v^g + (x_v + x_u)^g)^2}$$

A partir deste momento, analisaremos a estabilidade dos pontos descritos no começo deste capítulo, agrupando-os em categorias: estados estacionários livres de tumor, caracterizados por $x_u^* = 0$, estados estacionários livres de tratamento, pontos nos quais $x_v^* = 0$ e, por consequência, $x_i^* = 0$, e por fim, pontos de coexistência, nos quais todos os estados estacionários das variáveis são não-nulos.

4.1 Estados estacionários livres de tumor ($x_u^* = 0$)

Aqui os estados estacionários não possuem população tumoral e são dados por $(0, 0, x_m^*, 0, 0)$. Avaliando a Jacobiana nestes pontos e calculando os respectivos autovalores, pelo critério de Routh-Hurwitz, segue que são sempre instáveis, devido a um dos autovalores ser positivo, de valor 0.927. O ponto P_0 encontra-se nesta classificação. Vale destacar que biologicamente, P_0 não é um ponto relevante, pois todas as populações encontram-se zeras e nossa intenção é analisar o efeito do tratamento no tumor. Note que a instabilidade dos estados estacionários livres de tumor nos diz que não é possível encontrar uma solução na qual x_u permanece zerada a longo prazo. Ou seja, esta conclusão nos predita que um tratamento baseado neste modelo, feito com estes valores de parâmetros e todos seus protocolos, não pode levar à eliminação permanente do tumor.

4.2 Estados estacionários livres de tratamento ($x_v^* = 0$)

Para o modelo proposto, existem infinitos estados estacionários que não possuem população viral. Por exemplo, o ponto P_1 pertence à esta classificação. Avaliando a Jacobiana neste ponto e calculando seus autovalores, pelo critério de Routh-Hurwitz, segue que P_1 é instável devido à um autovalor positivo, $\lambda \approx 0,4968$. Podemos ter uma melhor ideia sobre estes pontos considerando $f_i(x_u, x_m, x_e)$, $i = 1, 2$ como sendo as superfícies descritas pelas equações (3.1) e (3.4)², com respeito à x_m , x_e e x_u :

$$\begin{aligned} \frac{dx_u}{dt} &= rx_u \left(1 - \frac{x_u + x_i}{k} \right) - d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - d_u x_u \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n} \\ \frac{dx_e}{dt} &= p_e \frac{(x_v + x_u)^g}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} x_m - d_e x_e - d_t x_u x_e \end{aligned}$$

Na Figura 1 temos dois tipos de estados estacionários gerados na intersecção das duas superfícies: os estados livres de tumor ($x_u = x_e = 0$ e $x_m \in \mathbb{R}$) que já discutimos anteriormente, e o livre de vírus, que é o que nos interessa nesta seção.

² Como $x_v = x_i = 0$ (da relação $x_v^* = \frac{\delta b}{\omega} x_i^*$), todas as demais equações do modelo proposto são satisfeitas trivialmente

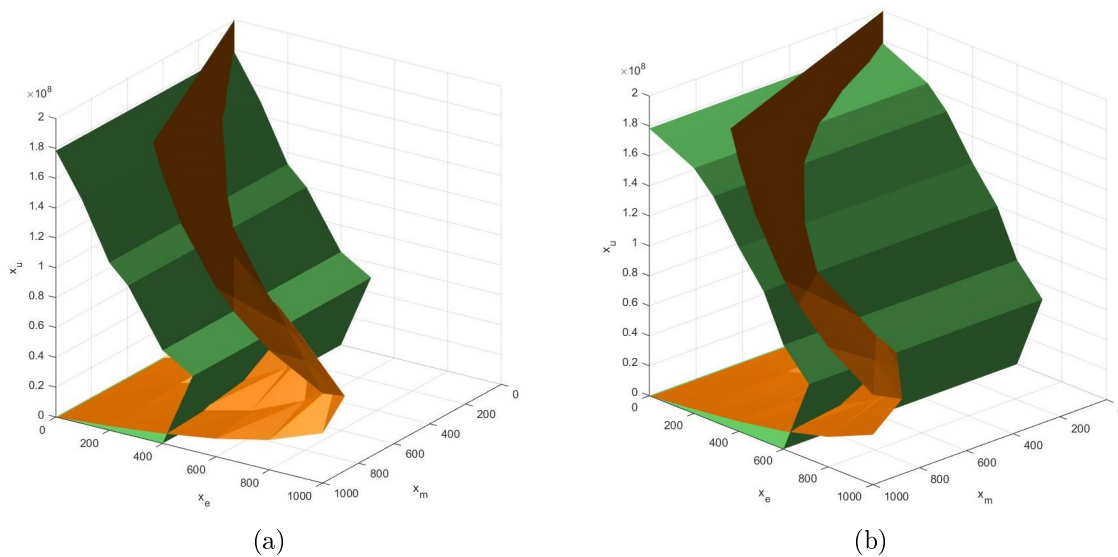


Figura 1 – Gráfico das intersecções das superfícies (a) $n = 1$, (b) $n = 2$.

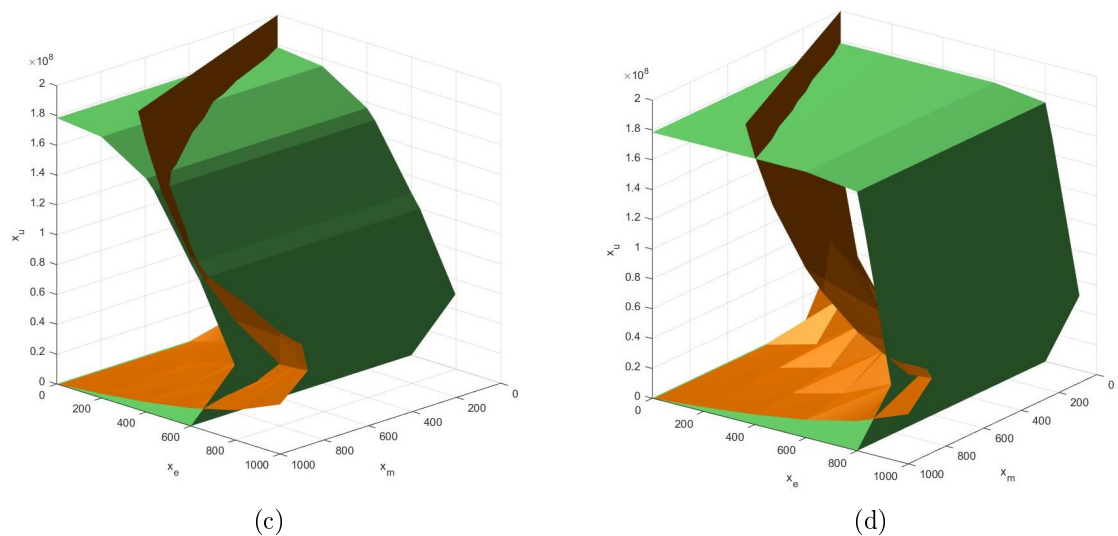


Figura 1 – Gráfico das intersecções das superfícies (c) $n = 3$, (d) $n = 20$.

Podemos observar em (a) que, para os estados nos quais x_u^* não é zero, a população tumoral é baixa para altas concentrações de células imunes, o que significa que o tumor, na ausência de vírus, é controlado pela imunidade. Conforme os valores das células imunes diminuem, o tumor cresce até valores próximos da capacidade máxima k . Na Figura 1(b), apresentamos o gráfico para $n = 2$. Observe que o mesmo ocorre, mas ao contrário do que acontecia em 1(a), x_u^* atinge valores altos mesmo com concentrações imunes também altas. A medida que aumentamos o valor de n , observamos que este fenômeno acentua-se ainda mais, como mostram os gráficos 1(c) e 1(d).

Além do gráfico, podemos considerar soluções analíticas para as equações (3.1) e (3.4) a fim de analisarmos a estabilidade destes pontos. Encontramos no caso $x_v = 0$ ³ exatamente isto. De lá, tiramos o ponto $P_3 = (x_u^*, 0, x_m^*, x_i^*, 0)$ em que

$$x_e^* = \frac{p_e x_u^* x_m^*}{h_v + x_u^*} \quad \text{e} \quad x_m^* = \frac{h_e \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1 \right) (d_e + d_t x_u^*) \right]}{p_e \sqrt[n]{\frac{d_u}{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right)} - 1}}$$

Os pontos desta classificação são dados por $P(x_u^*, 0, x_m^*, x_e^*, 0)$. Como $x_v^* = 0$, o sistema está livre de vírus e por esta situação não ser o foco do nosso trabalho, não é de nosso interesse prosseguir com a análise .

4.3 Pontos de coexistência

Se todas as populações existem, o lado direito da equação (3.3) igualada à zero implica em $x_m = M$. Substituindo x_m^* , e fazendo $x_i^* = \frac{\omega x_v^*}{\delta b}$, nas equações (3.1), (3.2) e (3.4), obtemos:

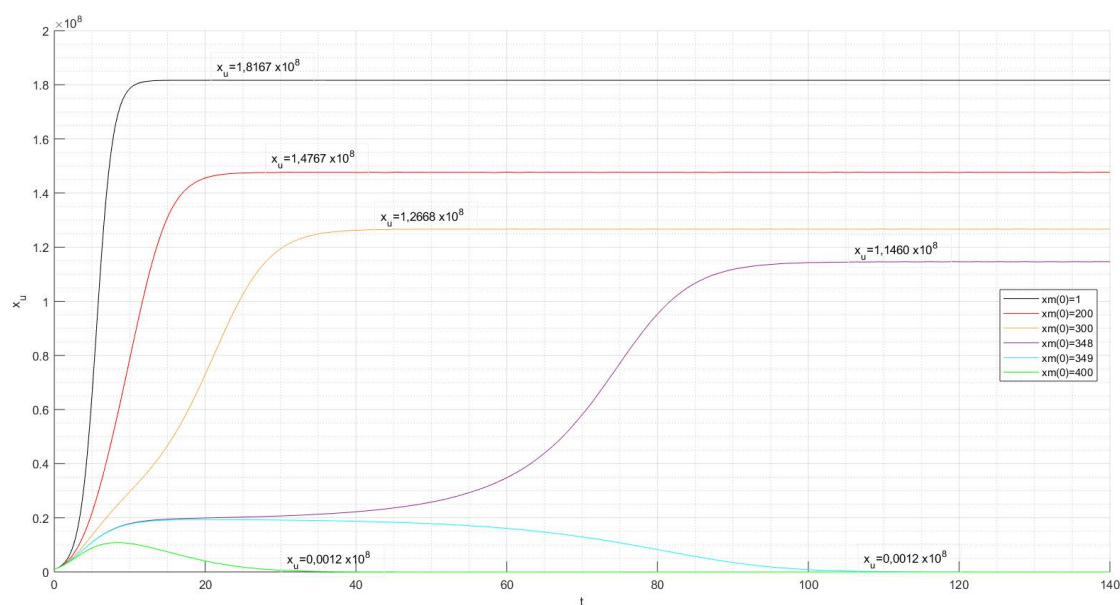
$$\begin{aligned} 1. \quad x_v^* &= \frac{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right) - d_u \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1}}{\frac{d_v}{x_u^* \left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} - \frac{\omega r}{\delta b k}} = f_1(x_u^*, x_e^*) \\ 2. \quad f_2(x_u^*, x_e^*) &= d_v \frac{1}{\left(\frac{h_u}{x_u^*} \right)^n + 1} - \frac{\omega}{\delta} - d_u \frac{\omega}{\delta b} \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} = 0 \\ 3. \quad x_e^* &= \frac{M p_e (x_u^* + x_v^*)}{(d_e + d_t x_u^*) (h_v + x_u^* + x_v^*)} = f_3(x_u^*, x_v^*) \end{aligned}$$

Compondo as funções conseguimos encontrar os pontos $P(x_u^*, x_i^*, M, x_e^*, x_v^*)$. Não fomos capazes de determinar uma condição de estabilidade para eles.

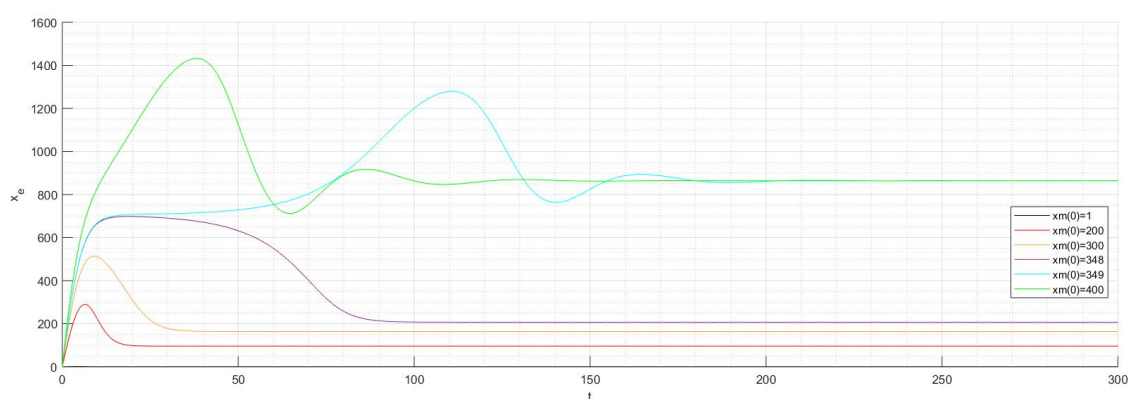
³ Ver Apêndice A

5 Simulações

Neste capítulo, investigaremos a evolução do modelo proposto em direção aos estados estacionários descritos anteriormente, considerando primeiro a evolução tumoral sem a viroterapia e posteriormente, a evolução tumoral na presença do vírus oncolítico. Também consideraremos o comportamento das células imunes nos dois casos. Todas as simulações foram geradas a partir dos dados da Tabela 4.



(a)



(b)

Figura 2 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas, x_u , (b) densidade populacional de células efetoras, x_e , para diferentes valores iniciais da população de memória e considerando as condições iniciais livres de vírus. $n = 1$. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

Começamos discutindo primeiro a dinâmica do sistema sem a presença viral. É conveniente dizer que aqui variamos os valores iniciais da população de células de memória, porque ao fazermos $x_v = 0$, da equação (3.3), obtemos que $\frac{dx_m}{dt} = 0$. Isso significa que a população de células de memória não varia com o tempo, ou ainda, que se manterá sempre no valor inicial escolhido, ou seja, $x_m^* = x_m(0)$.

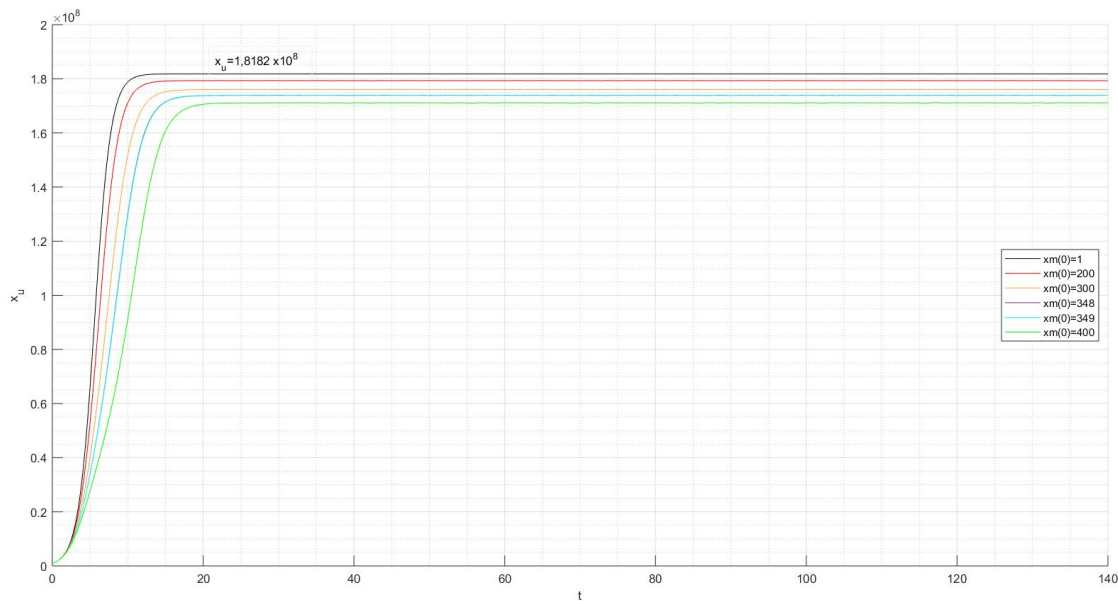
A Figura 2 mostra: (a) o comportamento temporal da população tumoral e (b) o comportamento temporal das células efetoras, para valores iniciais de $x_m(0)$ ¹ iguais a 1; 200; 348; 349 e 400. Aqui, fazemos $n = 1$. Nossos resultados conferem com aqueles em Macnamara et al.(2015). A Tabela 5 traduz o que observamos na Figura 2 (a), mostrando os valores nos quais a população de células tumorais não-infectadas estabilizam-se, variando os valores iniciais de x_m . Além disso, mostra o tempo que x_u leva para atingir a estabilidade.

Tabela 5 – Valores nos quais a população de células tumorais não-infectadas estabilizam-se, t em dias. Caso $n = 1$

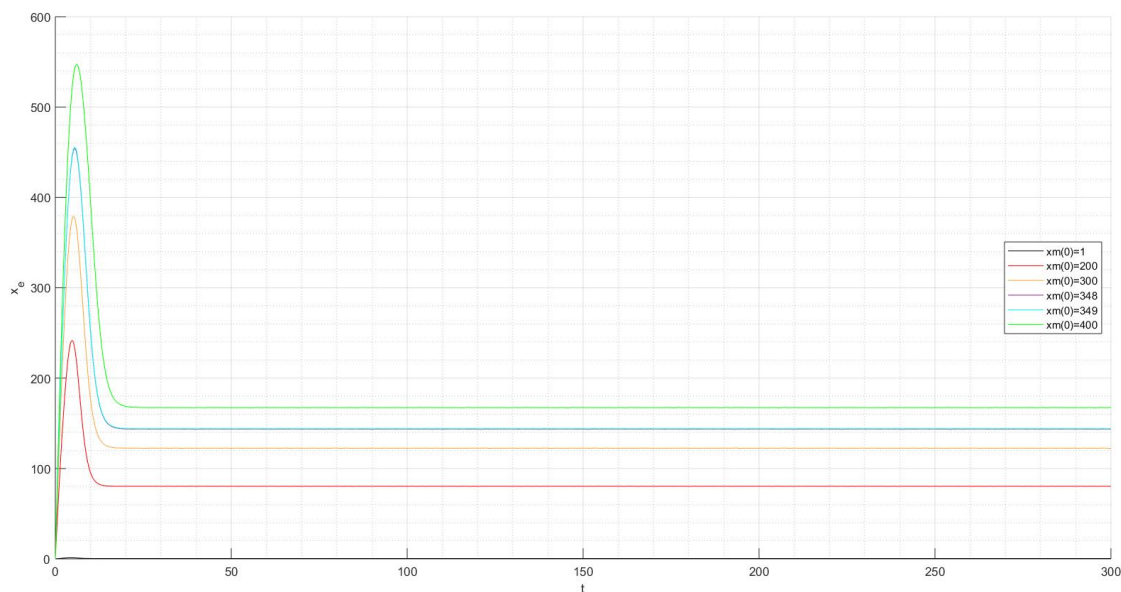
$x_m(0)$	x_u	t
1	$1,8167 \times 10^8$	$10 < t < 15$
200	$1,4767 \times 10^8$	$20 < t < 25$
300	$1,2668 \times 10^8$	$35 < t < 40$
348	$1,1460 \times 10^8$	$95 < t < 100$
349	$0,0012 \times 10^8$	$100 < t < 105$
400	$0,0012 \times 10^8$	$25 < t < 30$

Estes resultados foram previstos na Figura 1: o aumento da população inicial de células de memória implica em um menor estado estacionário para as células tumorais e um maior estado estacionário para as células efetoras. De (a) e (b) tiramos que quando os estados estacionários para a densidade populacional de células tumorais, x_u^* , assumem seus menores valores, isto é, para $x_m(0) = 349$ e $x_m(0) = 400$, a população de células efetoras tende ao estado estacionário $x_e^* \approx 864$ células. Note que também há um período de dormência do câncer (sustentado pela população relativamente grande de células efetoras, e para esse valor inicial de x_m , que durante este período não variam exageradamente) entre $t = 10$ e $t = 60$, para $x_m(0) = 348$, que mantém a população tumoral relativamente estável a baixas concentrações, mas que não dura muito tempo, visto que x_u volta a crescer até estabilizar-se no valor explicitado anteriormente. Concluimos que quanto menor o número de células de memória, maior é a tendência de crescimento das células tumorais.

¹ as condições iniciais para as outras variáveis são: $x_u(0) = 10^6, x_e(0) = x_v(0) = x_i(0) = 0$



(a)



(b)

Figura 3 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas, (b) densidade populacional de células efetoras, para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. $n = 2$. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

Podemos observar na Figura 3: (a) o comportamento temporal da população tumoral e (b) o comportamento temporal das células efetoras, para valores iniciais de $x_m(0)$ iguais a $x_m(0) = 1$, $x_m(0) = 200$, $x_m(0) = 348$, $x_m(0) = 349$ e $x_m(0) = 400$ (as condições

iniciais para as outras variáveis são: $x_u(0) = 10^6, x_e(0) = x_v(0) = x_i(0) = 0$). Desta vez aumentamos o valor de n para 2. Observe os números a seguir, na Tabela 6, de (a):

Tabela 6 – Valores nos quais a população de células tumorais não-infectadas estabilizam-se, t em dias. Caso $n = 2$

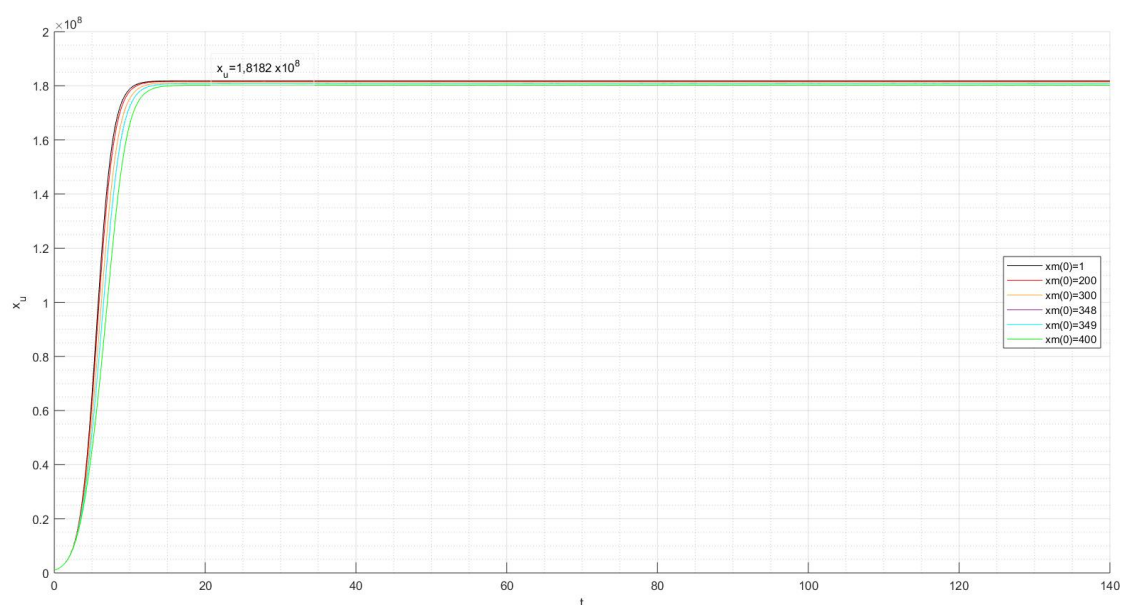
$x_m(0)$	x_u	t
1	$1,8182 \times 10^8$	$10 < t < 15$
200	$1,7931 \times 10^8$	$10 < t < 15$
300	$1,7602 \times 10^8$	$10 < t < 15$
348	$1,7392 \times 10^8$	$15 < t < 20$
349	$1,7387 \times 10^8$	$15 < t < 20$
400	$1,7113 \times 10^8$	$15 < t < 20$

Note como, apesar do aumento das concentrações de células tumorais para cada valor inicial de x_m , para $x_m(0) = 200, x_m(0) = 300$ e $x_m(0) = 400$, x_u leva menos tempo para estabilizar-se nos valores acima expostos, sendo esta uma diferença não muito gritante. Agora, para $x_m(0) = 348$, o tempo necessário para x_u atingir os respectivos estados estacionários passa de 90 a 95 dias, quando $n = 1$, veja Figura 3(a), para 15 a 20 dias, agora que $n = 2$. Para $x_m(0) = 349$, o tempo necessário para x_u atingir os respectivos estados estacionários passa de 100 a 105 dias, quando $n = 1$, para 15 a 20 dias, agora que $n = 2$. A Figura 3 (b) mostra-se como o esperado: x_e estabiliza-se em valores mais baixos do que aqueles na Figura 2 (b), e isso converte-se no aumento populacional das células tumorais, se comparada à Figura 2 (a). Também é interessante perceber que ao contrário do caso anterior, onde $n = 1$, para $n = 2$ não há dormência do tumor para nenhum dos valores de $x_m(0)$.

Na Figura 4, mostramos a população de células tumorais não-infectadas para (a) $n = 3$, (b) $n = 4$, (c) $n = 5$ e (d) $n = 6$. Não incluímos gráficos para $n > 6$, pois a partir deste número, x_u comporta-se sempre da mesma maneira, como o exposto na Figura 4 (d). Destacamos, ainda, que foram realizadas simulações para $1 \leq n \leq 40$ e, para $n \geq 38$, as simulações param de funcionar como vinham anteriormente, porque, exemplo, $\frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}$ é menor do que um, e conforme aumentamos o valor de n , é um número cada vez mais próximo de zero. A partir de certo ponto, MATLAB considerou estes números como zero e as simulações fugiram do controle. Quanto ao Gráfico da densidade populacional de x_e , as simulações se comportam como em (b) da Figura 3.

Dos resultados abaixo, deduzimos que conforme o valor de n aumenta, o comportamento de x_u assemelha-se, para $x_m(0) = 200, x_m(0) = 300, x_m(0) = 348, x_m(0) =$

349, $x_m(0) = 400$, ao comportamento de x_u para $x_m(0) = 1$. Isso significa, que conforme o aumento de n , a população de células tumorais não-infectadas tende a estabilizar-se mais rápido (entre 10 e 15 dias), para qualquer um dos valores iniciais de x_m escolhidos. Em contrapartida, a população tumoral cresce até atingir a capacidade máxima de células tumorais.



(a) x_u para $n=3$

Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

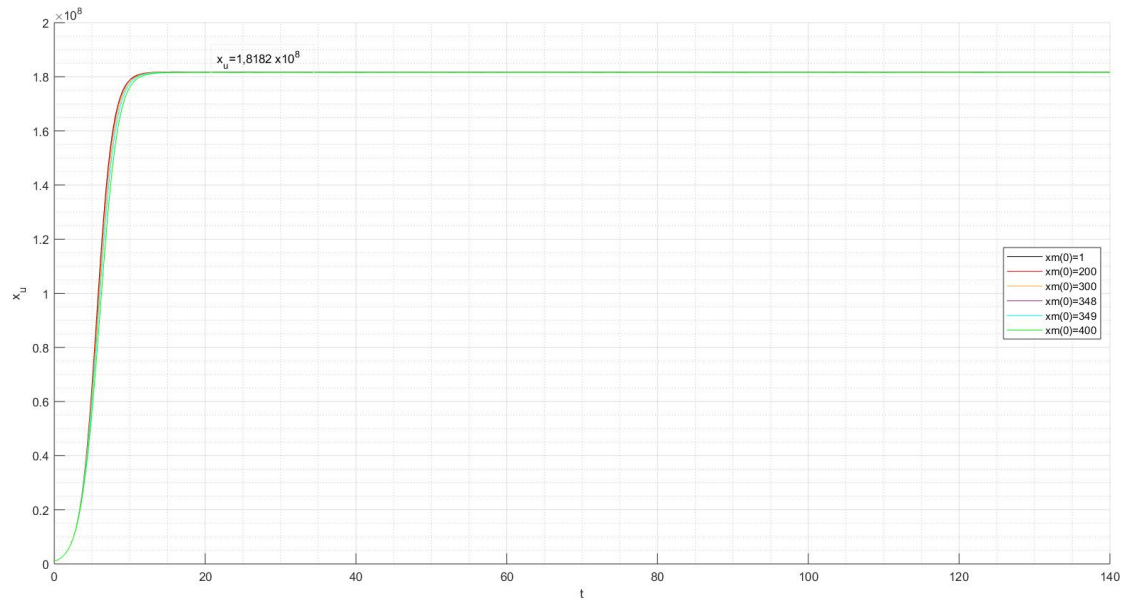
(b) x_u para $n=4$

Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

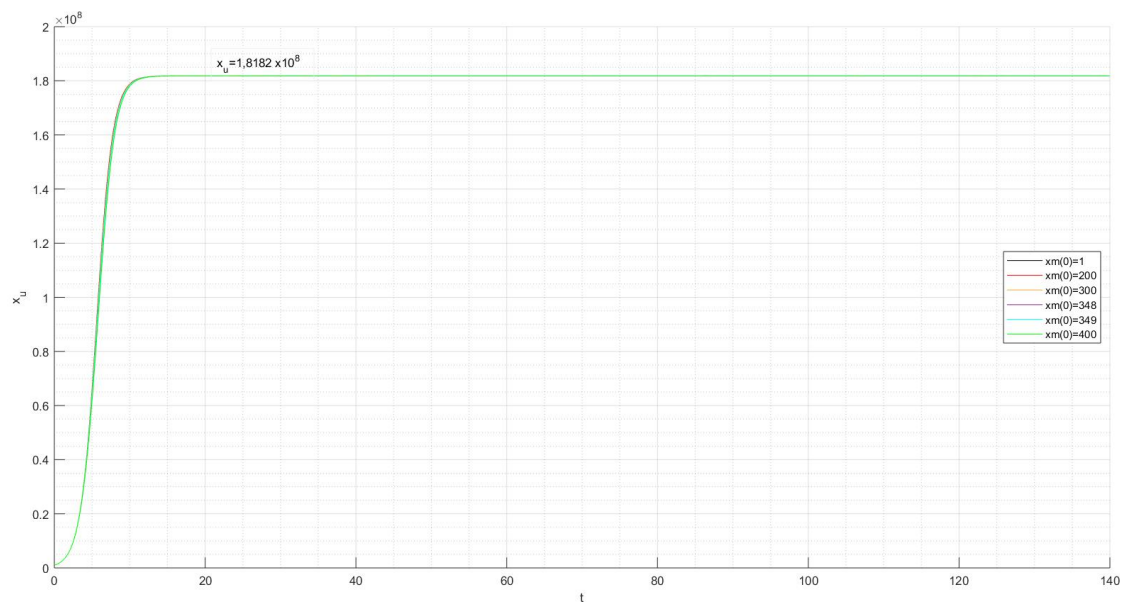
(c) x_u para $n=5$

Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

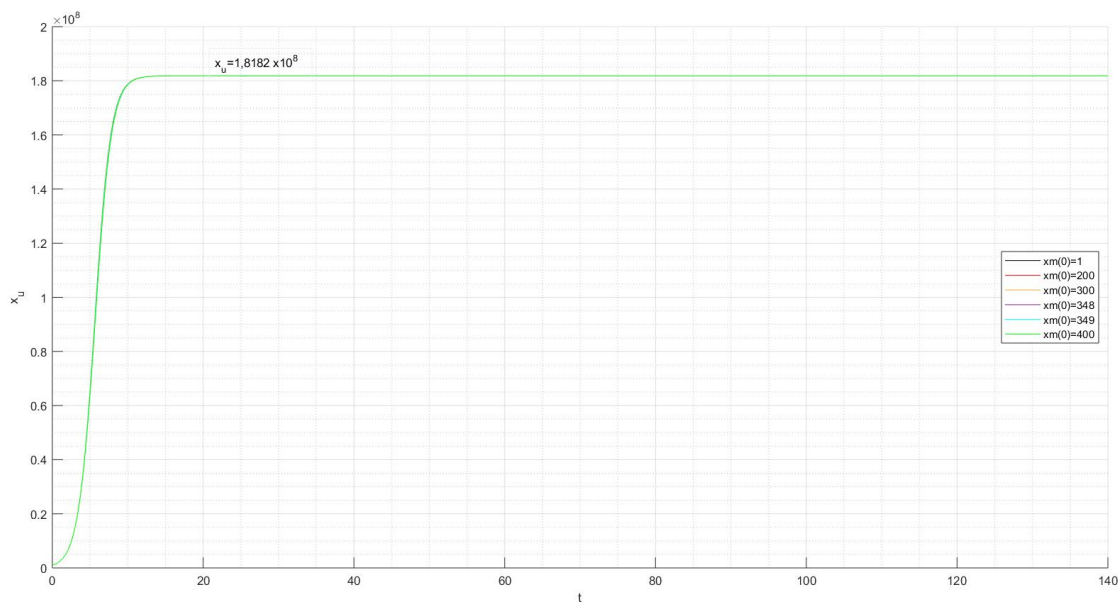
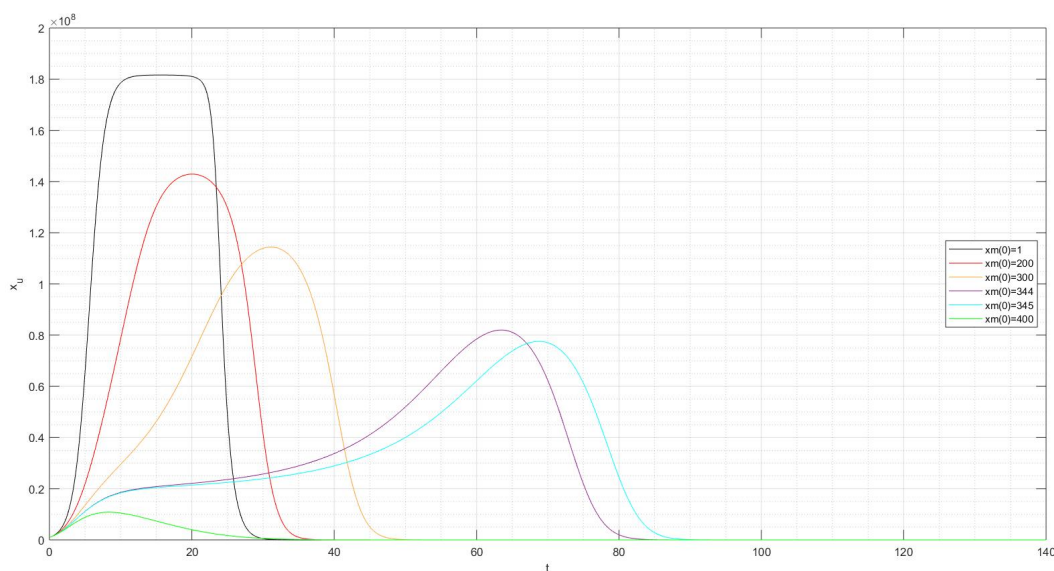
(d) x_u para $n=6$

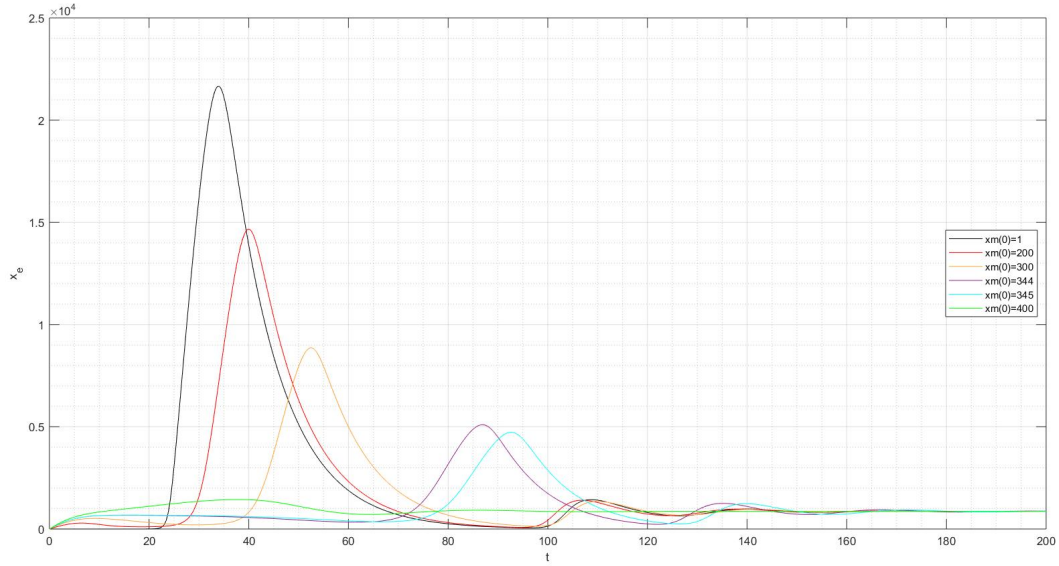
Figura 4 – Densidade populacional das células tumorais não-infectadas para diferentes valores iniciais da população de células de memória, considerando as condições iniciais livres de vírus. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$ e $x_v(0) = x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

A seguir, consideraremos o comportamento do modelo (1), com a presença de todas as densidades populacionais. Vale destacar que foram feitas simulações para diferentes valores de g , mas todas mostram-se independentes do valor atribuído a ele, alterando-se apenas a partir das variações de n . Na Figura 5 mostramos (a) evolução da densidade populacional das células tumorais não-infectadas, (b) evolução da densidade populacional das células efetoras, para diferentes valores iniciais das células de memória, ambos para $n = 1$. Obtivemos os mesmos resultados apresentados por Macnamara *et al.*(2015) e podemos observá-los na Figura 5. Na Figura 5 (a), observamos que, ao considerarmos uma partícula de vírus atuando no corpo, a população de células tumorais não-infectadas se reduz a níveis muito baixos, em um estado estacionário considerado sob controle, para todos os valores de $x_m(0)$ considerados ($x_m(0) = 1, x_m(0) = 200, x_m(0) = 300, x_m(0) = 344, x_m(0) = 345$ e $x_m(0) = 400$). Além disso, para o menor valor inicial de células de memória, $x_m(0) = 1$, a população de células tumorais não-infectadas cresce a níveis "fatais", até que decresça para um estado estacionário baixo. A partir disso, podemos pensar que é importante, ao variarmos os valores de $x_m(0)$, considerar não só o valor no qual x_u estabiliza-se, mas também o valor máximo que a população tumoral assume. Na Figura 5 (b), para todas as variações da população inicial de células de memória, $x_e^* \approx 864$.



(a)

Figura 5 – Gráfico da variação no tempo para (a) densidade populacional de células tumorais não-infectadas. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.



(b)

Figura 5 – (b) densidade populacional de células efetoras. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

Na Figura 6 mostramos (a) evolução da população de células tumorais não-infectadas, (b) evolução da população de células efetoras, para $n = 2$, t em dias. Novamente consideramos os valores iniciais de x_m sendo $x_m(0) = 1$, $x_m(0) = 200$, $x_m(0) = 300$, $x_m(0) = 344$, $x_m(0) = 345$ e $x_m(0) = 400$. Veja que para o valor mais baixo de $x_m(0)$, o comportamento da população tumoral quase não se altera, atingindo a capacidade máxima até reduzir-se e estabilizar-se perto do zero em um período aproximado de 35 dias. Para $x_m(0) = 200$, x_u estabiliza-se perto do zero em 5 dias a menos do que em $n = 1$, mas em compensação, a população de células tumorais cresce até $0,4 \times 10^8$, quase atingindo a capacidade máxima. De (b), o pico populacional de células efetoras aumenta no mesmo período no qual as células tumorais aumentam, ajudando o tratamento a controlar as células tumorais. O mesmo raciocínio funciona para os outros valores iniciais de x_m . Sempre que ganhamos tempo na estabilidade da população tumoral perto do zero, perdemos com o aumento do valor máximo que x_u atinge.

Na Figura 7 mostramos (a) as células tumorais não-infectadas, (b) a população de células efetoras para os mesmos valores iniciais de células de memória considerados acima. Perceba que o mesmo fenômeno que ocorreu na primeira parte deste capítulo (no caso livre de tratamento), ocorre aqui também: o comportamento das células tumorais assemelha-se ao comportamento de x_u para $x_m(0) = 1$, para qualquer um dos valores iniciais de x_m escolhidos. O mesmo ocorre para as células efetoras.

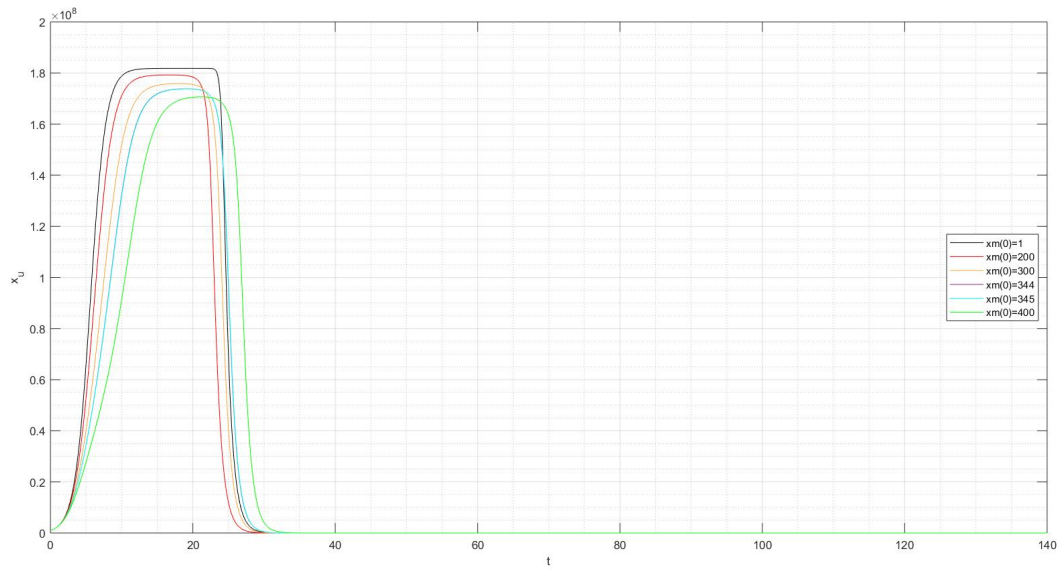
(a) x_u para $n = 2$

Figura 6 – Gráfico da variação no tempo das (a) células tumorais não-infectadas, para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

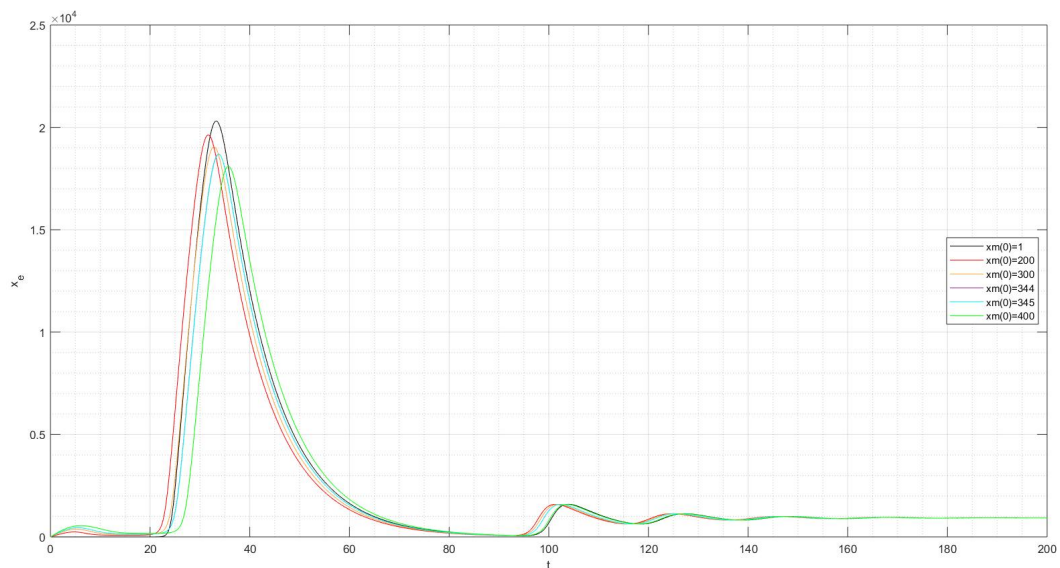
(b) x_e para $n = 2$

Figura 6 – Gráfico da variação no tempo das (b) células efetoras, para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

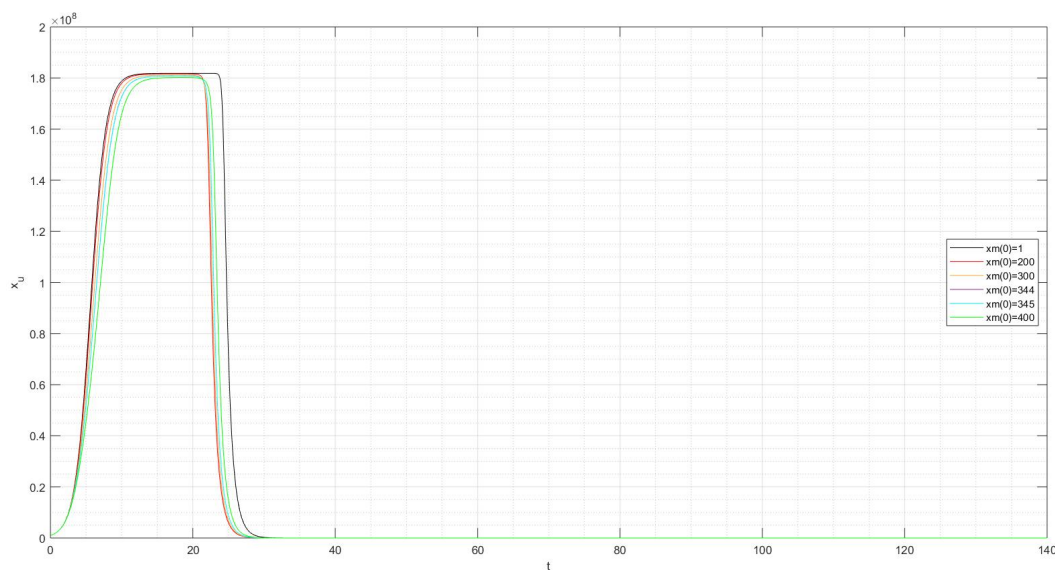
(a) x_u para $n = 3$

Figura 7 – Gráfico da variação no tempo das (a) células tumorais não-infectadas, para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

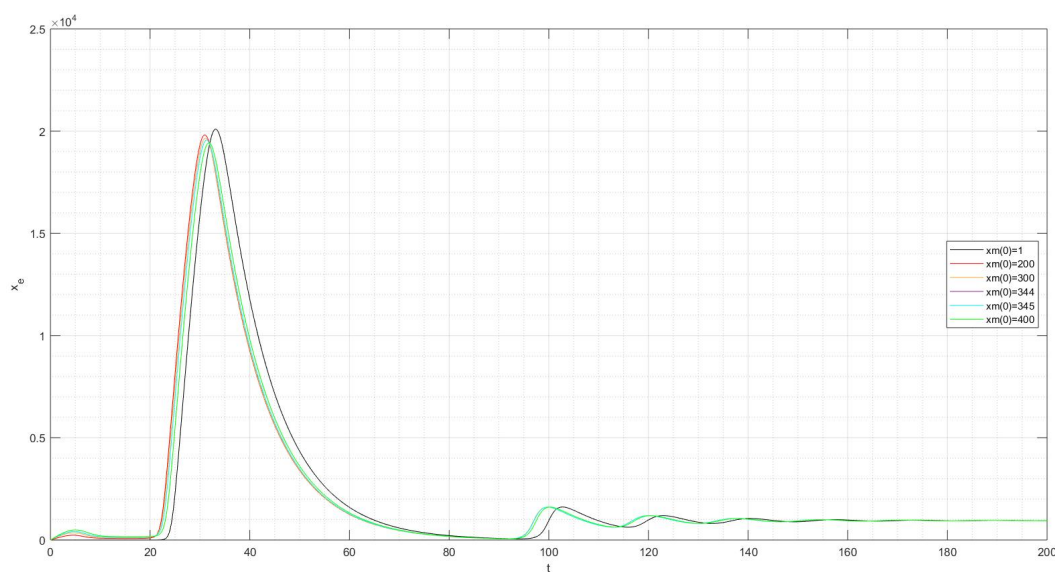
(b) x_e para $n = 3$

Figura 7 – Gráfico da variação no tempo da (b) população de células efetoras para diferentes valores iniciais da população de células de memória. Em cada um dos casos, $x_u(0) = 10^6$, $x_v(0) = 1$, $x_i(0) = x_e(0) = 0$. t em dias.

Concluimos que, independente do caso considerado: com ou sem tratamento, nosso modelo estabiliza o sistema muito mais rápido do que o modelo em Macnamara et al. (2015). Podemos comprovar isso através das simulações comparando as Figuras 5 e 7,

que mostram a variação no tempo da densidade populacional de células tumorais não-infectadas, para $n = 1$ e $n = 3$, respectivamente, para o caso com tratamento. Para o caso sem tratamento, podemos comparar as Figuras 2 e 4 para constatar que a estabilidade reduz-se para todos os valores iniciais das células de memória.

6 Considerações finais

Neste trabalho propusemos uma alternativa ao modelo de Macnamara et al.(2015) para viroterapia oncolítica como tratamento de câncer, considerando o efeito *switching*¹ no sistema, com a finalidade de acelerar a estabilidade tumoral. Para analisar a eficácia do modelo, munimo-nos de simulações numéricas, feitas com os mesmos parâmetros da referência acima, e focamos nossa atenção às células tumorais e imunes, tentando descobrir como a densidade populacional das células tumorais não-infectadas reage à imunidade do corpo, e depois ao tratamento em questão.

Descobrimos, a partir dos estados estacionários livres de tumor, que a partir de sua instabilidade, não há chance do tumor ser erradicado. Simulamos o modelo para um caso sem tratamento. O que obtivemos foi que, ao contrário do que acontecia para $n = 1$, que para valores iniciais altos de células de memória, o tumor conseguia manter-se em níveis baixos e estabilizar-se perto do zero, ao aumentarmos o valor de n , nosso modelo faz com que para qualquer valor inicial considerado de células de memória, a população tumoral sempre atinja a capacidade máxima. Isso poderia significar um colapso fatal para o paciente. Em contrapartida, a estabilidade ocorre num período de tempo consideravelmente menor, por exemplo, para $x_m(0) = 349$, a estabilidade acontecia dentro de 105 dias para $n = 1$. Aumentando n para dois, a estabilidade acontece dentro de 20 dias. As simulações do modelo com tratamento indicam que o mesmo fenômeno do caso sem tratamento ocorre: há diminuição do tempo necessário para estabilidade tumoral, mas a população tumoral atinge valores máximos maiores do que em $n = 1$.

Constatamos através das simulações que o efeito *switching* no modelo cumpriu seu papel estabilizador, matematicamente obtivemos resultados ótimos. Modelagem matemática é de grande valia, pois nos permite analisar biologicamente os resultados matemáticos e prever futuras implicações que determinado protocolo de tratamento teriam em um paciente. Também devemos levar em consideração as limitações do modelo e como os parâmetros influenciaram nos resultados. Na intenção de continuar este trabalho, poderíamos alterar ainda mais o modelo, além de trabalhar com dados provenientes de testes feitos em humanos, visto que os parâmetros utilizados derivam de modelos murinos, o que pode diminuir o nível de confiabilidade dos resultados. Também poderíamos trabalhar com profissionais de outras áreas, como médicos, patologistas, a fim de melhorar as análises dos dados. Este trabalho deu o pontapé inicial para um artigo que prosseguirá os estudos, levando em consideração a existência e unidade de soluções, alguns lemas

¹ (PALOMINO, 2006, 2007, 2017a, 2017b, 2017c)

que serviriam para determinar a estabilidade dos pontos de coexistência e livres de tratamento, entre outros que não puderam ser abordados aqui.

No mais, independente dos resultados, aprendi muito elaborando este trabalho, muito além do que pude ver durante o curso.

7 Referências Bibliográficas

[1] MACNAMARA, Cicely, EFTIMIE, Raluca, **Memory versus effector immune responses in oncolytic virotherapy**, Journal of Theoretical Biology, vol.377, p. 1-9, 2015.

[2] PALOMINO, Sonia, **Análise da Estabilidade de um Problema em Imunoncologia: uma Abordagem Teórica Ampliada**, Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, vol.18, N.3, p. 493-514, 2017.

[3] PALOMINO, Sonia, VILCARROMERO, Angela, **Co-existência de Espécies em Sistemas Presa-predador com Switching**, Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, vol.7, N.2, p. 317-326, 2006.

[4] EDELSTEIN-KESHET, Leah. **Mathematical models in biology**. Nova Iorque, NY: Random House, 1988. 580 p.

[5] CODDINGTON, Earl; LEVINSON, Norman. **Theory of ordinary differential equations**. 9. ed. Ny: Mcgraw-hill, 1987. 429 p.

[6] HIRSCH, Morris. **Differential equations, dynamical systems, and linear algebra**. San Diego, Ca: Academic Press, 1974. 358 p.

[7] BOYCE, William, DIPRIMA, Richard, **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. 9. Ed Ltc, 2010.

[8] FOUNTZILAS, Christos et al. **Review: Oncolytic virotherapy, updates and future directions**. Oncotarget, v. 8, n. 60, p.102617-102639, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731986/pdf/oncotarget-08-102617.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

[9] FILLEY, Anna C.; DEY, Mahua. **Immune System, Friend or Foe of Oncolytic Virotherapy?**. Frontiers In Oncology, v. 7, 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2017.00106>.

[10] RICHMOND, A.; SU, Y.. **Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics**. Disease Models And Mechanisms, v. 1, n. 2-3, p.78-82, 2008. The Company of Biologists. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.000976>.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2562196/>>. Acesso em: 30 out. 2018.

[11] SANTIAGO, Daniel et al. **Fighting Cancer with Mathematics and Viruses**. *Viruses*, v. 9, n. 9, p.239-265, 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v9090239>.

[12] IGNITE IMMUNOTHERAPY INC. (IGNITE) (California). Companhia (Org.). **Press Release: Pioneers in Oncolytic Virus and Gene Therapy Fields Announce Formation of IGNITE Immunotherapy Inc., a Company Focused on Oncolytic Cancer Vaccine Discovery and Development**. 2016. Disponível em: <<https://igniteimmunotherapy.com/company-formation/>>. Acesso em: 10 maio 2018.

[13] PALOMINO, Sonia, SAMAMÉ, Juan, **Modelagem matemática e estudo da estabilidade de um sistema em imuno-oncologia: uma abordagem teórica**, *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, v. 5, n. 1, 2017.

[14] PALOMINO, Sonia, VILCARROMERO, Angela, **Stability Analysis and Numerical Simulation of a predator-prey model with group defense and predator switching**, Congresso da Sociedade Latino Americana de Biologia Matematica, CDROM, UNICAMP, Campinas, SP, 2007

[15] PALOMINO, Sonia, UZEDA, Mariana, **Análise de Coexistência na Interação generalizada de Sistemas Hospedeiro-Parasita-Patógeno com Switching**. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, v. 5, n. 1, 2017.

[16] MATLAB and Statistics Toolbox Release 2018a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States.

8 Apêndice A

Aqui constam todas as contas envolvidas na obtenção dos estados estacionários usados no capítulo 3.

Igualando o lado direito da equação (3.3) à zero, obtemos $x_m = 0$, $x_m = M$ ou $x_v = 0$. Consideraremos a seguir cada um destes casos.

8.1 Caso $x_m = 0$

Igualando o lado direito da equação (3.4) à zero, obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{dx_e}{dt} &= \frac{p_e(x_v + x_u)^g}{h_v^g + (x_v + x_u)^g} x_m - d_e x_e - d_t x_u x_e = 0 \\ &\Rightarrow -d_e x_e - d_t x_e x_u = 0 \\ &\Rightarrow x_e(-d_e - d_t x_u) = 0 \\ &\Rightarrow x_e = 0 \text{ ou } x_u = \frac{-d_e}{d_t} \end{aligned}$$

Estamos considerando a população de células tumorais não-infectadas sendo positiva. Como $\frac{d_e}{d_t}$ é maior do que zero, $\frac{-d_e}{d_t} < 0$. Portanto, consideraremos apenas a implicação $x_e = 0$. Agora temos

$$x_m = x_e = 0 \tag{8.1}$$

Fazendo $\frac{dx_v}{dt} = 0$ segue que

$$x_v = \frac{\delta b}{\omega} x_i \tag{8.2}$$

Igualando o lado direito da equação (3.2) à zero, obtemos:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_i}{dt} &= d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - \delta x_i - d_u x_i \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n} = 0 \\
\Rightarrow \frac{dx_i}{dt} &= d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - \delta x_i = 0 \\
\Rightarrow \frac{dx_i}{dt} &= d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} - \delta x_i = 0 \\
\Rightarrow -\delta x_i + d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} \frac{\delta b}{\omega} x_i &= 0 \\
\Rightarrow x_i \left(-\delta + d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} \frac{\delta b}{\omega} \right) &= 0 \\
\Rightarrow x_i = 0 \text{ ou } -\delta + d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} \frac{\delta b}{\omega} &= \delta \left(d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} \frac{b}{\omega} - 1 \right) = 0 \quad (8.3)
\end{aligned}$$

Se $x_i = 0$, então de (8.2) segue que $x_v = 0$. Utilizando $x_e = x_i = x_v = 0$, obtidos acima, na equação (3.1), temos:

$$\frac{dx_u}{dt} = r x_u \left(1 - \frac{x_u}{k} \right). \quad (8.4)$$

Igualando a equação (8.4) à zero obtemos os dois primeiros pontos de equilíbrio:

$$P_0 = (0, 0, 0, 0, 0) \text{ e } P_1 = (k, 0, 0, 0, 0).$$

Agora, utilizando a segunda implicação de (8.3), temos:

$$\begin{aligned}
d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} \frac{b}{\omega} &= 1 \\
\Rightarrow x_u^n b d_v &= \omega h_u^n + \omega x_u^n \\
\Rightarrow x_u^n b d_v - \omega x_u^n &= \omega h_u^n \\
\Rightarrow x_u^n (b d_v - \omega) &= \omega h_u^n \\
\Rightarrow x_u^n &= \frac{\omega h_u^n}{b d_v - \omega} \\
\Rightarrow x_u &= \sqrt[n]{\frac{\omega}{b d_v - \omega}} h_u \quad (8.5)
\end{aligned}$$

De (8.1), (8.2), e (8.5) em (3.1), e fazendo $\frac{\delta b}{\omega} = A$, segue que:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_u}{dt} = 0 &\Rightarrow rx_u^* \left(1 - \frac{x_u^* + x_i^*}{k}\right) - d_v \frac{(x_u^*)^n}{h_u^n + (x_u^*)^n} x_v^* = 0 \\
rx_u^* \left(1 - \frac{x_u^* + x_i^*}{k}\right) - d_v \frac{(x_u^*)^n}{h_u^n + (x_u^*)^n} Ax_i^* &= 0 \\
r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) &= \left(d_v \frac{(x_u^*)^{n-1}}{h_u^n + (x_u^*)^n} A + \frac{r}{k}\right) x_i^* \\
\left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) &= \left(\frac{d_v (x_u^*)^{n-1}}{h_u^n + (x_u^*)^n} A + \frac{1}{k}\right) x_i^* \\
\frac{1 - \frac{x_u^*}{k}}{\frac{d_v A (x_u^*)^{n-1}}{r(h_u^n + (x_u^*)^n)} + \frac{1}{k}} &= x_i^*
\end{aligned}$$

Que nos dá

$$x_i^* = \frac{k - x_u^*}{\frac{kd_v \delta b (x_u^*)^{n-1}}{\omega r (h_u^n + (x_u^*)^n)} + 1} \quad (8.6)$$

Note que de (8.5) e sabendo que $(x_u^*)^{n-1} = \frac{(x_u^*)^n}{x_u^*}$ tiramos que

$$h_u^n \omega = (x_u^*)^n (d_v b - \omega) \quad (8.7)$$

(8.6) e (8.7) implicam que:

$$\begin{aligned}
x_i^* &= \frac{k - x_u^*}{\frac{kd_v \delta b (x_u^*)^{n-1}}{r(x_u^*)^n (d_v b - \omega) + \omega r (x_u^*)^n} + 1} = \frac{k - x_u^*}{\frac{kd_v \delta b (x_u^*)^{n-1}}{r(x_u^*)^n (d_v b - \omega + \omega)} + 1} = \frac{k - x_u^*}{\frac{k \delta (x_u^*)^{n-1}}{r(x_u^*)^n} + 1} \\
x_i^* &= \frac{k - x_u^*}{\frac{k \delta}{rx_u^*} + 1} \quad (8.8)
\end{aligned}$$

Disto, obtemos nosso terceiro ponto de equilíbrio, dado por: $P_1 = (x_u^*, x_i^*, 0, 0, x_v^*)$, em que

$$x_u^* = \sqrt[n]{\frac{\omega}{bd_v - \omega}} h_u, \quad x_i^* = \frac{k - x_u^*}{\frac{k \delta}{rx_u^*} + 1} \quad \text{e} \quad x_v^* = \frac{\delta b}{\omega} x_i$$

8.2 Caso $x_v = 0$

$$\begin{aligned} \frac{dx_e}{dt} = 0 &\Rightarrow d_e x_e^* + d_t x_u^* x_e^* = p_e \frac{x_v^* + x_u^*}{h_v + x_v^* + x_u^*} x_m^* \\ x_e^* (d_e + d_t x_u^*) &= p_e \frac{x_v^* + x_u^*}{h_v + x_v^* + x_u^*} x_m^* \\ x_e^* &= \frac{p_e (x_v^* + x_u^*) x_m^*}{\frac{h_v + x_v^* + x_u^*}{d_e + d_t x_u^*}} \end{aligned}$$

Por hipótese, $x_v = 0$. Além disso, a relação entre x_v e x_i ainda é estabelecida como em (8.2). Portanto, segue que

$$x_e^* = \frac{\frac{p_e x_u^* x_m^*}{h_v + x_u^*}}{d_e + d_t x_u^*} \quad (8.9)$$

Agora, fazendo $x_v = 0$ na equação (3.1) e igualando o lado direito da mesma à zero, obtemos:

$$r x_u^* \left(1 - \frac{x_u^* + x_i^*}{k} \right) - d_u x_u^* \frac{(x_e^*)^n}{h_e^n + (x_e^*)^n} = 0 \quad (8.10)$$

Substituindo (8.9) em (8.10), e fazendo $x_i = 0$ (de 8.2), temos:

$$\begin{aligned} r x_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right) - d_u \frac{x_u^* \left(\frac{p_e x_u^* x_m^*}{(h_v + x_u^*)(d_e + d_t x_u^*)} \right)^n}{h_e^n + \left(\frac{p_e x_u^* x_m^*}{(h_v + x_u^*)(d_e + d_t x_u^*)} \right)^n} &= 0 \\ r x_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right) - d_u x_u^* \frac{\frac{p_e^n (x_u^*)^n (x_m^*)^n}{(h_v + x_u^*)^n (d_e + d_t x_u^*)^n}}{h_e^n + \frac{p_e^n (x_u^*)^n (x_m^*)^n}{(h_v + x_u^*)^n (d_e + d_t x_u^*)^n}} &= 0 \\ r x_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right) - d_u x_u^* \frac{\frac{1}{\left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1 \right) (d_e + d_t x_u^*) \right]^n}}{\left(\frac{h_e}{p_e x_m^*} \right)^n + \frac{1}{\left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1 \right) (d_e + d_t x_u^*) \right]^n}} &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
rx_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) - d_u x_u^* \frac{1}{\left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n + 1} &= 0 \\
rx_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) &= d_u x_u^* \frac{1}{\left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n + 1} \\
\frac{1}{rx_u^* \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} &= \frac{\left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n + 1}{d_u x_u^*} \\
\frac{d_u}{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} &= \left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n + 1 \\
d_u - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n \left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) &= 0 \\
r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n &= d_u - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \\
\frac{d_u - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)}{\left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} &= \left(\frac{h_e}{p_e x_m^*}\right)^n = \frac{h_e^n}{p_e^n (x_m^*)^n} \\
\frac{p_e^n (x_m^*)^n}{h_e^n} &= \frac{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n}{d_u - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} \\
\frac{h_e^n r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n}{p_e^n} &= (x_m^*)^n \\
x_m^* &= \frac{h_e \sqrt[n]{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right) \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]^n}}{p_e \sqrt[n]{d_u - r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)}} \\
x_m^* &= \frac{h_e \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]}{p_e \sqrt[n]{\frac{d_u}{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} - 1}}
\end{aligned}$$

Segue nosso quarto ponto de equilíbrio: $P_3 = (x_u^*, 0, x_m^*, x_e^*, 0)$, em que

$$x_m^* = \frac{h_e \left[\left(\frac{h_v}{x_u^*} + 1\right) (d_e + d_t x_u^*)\right]}{p_e \sqrt[n]{\frac{d_u}{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k}\right)} - 1}} \quad e \quad x_e^* = \frac{p_e x_u^* x_m^*}{h_v + x_u^*}$$

8.3 Caso $x_m = M$

Substituindo $x_m^* = M$ em (3.4) e fazendo $x_i^* = \frac{\omega x_v^*}{\delta b}$, temos:

$$\begin{aligned} p_e \frac{(x_v^* + x_u^*)}{h_v + (x_v^* + x_u^*)} M - d_e x_e^* - d_t x_u^* x_e^* &= 0 \\ p_e M \left(\frac{x_v^* + x_u^*}{h_v + x_v^* + x_u^*} \right) - d_e x_e^* - d_t x_u^* x_e^* &= 0 \\ x_e^* = p_e M \left(\frac{x_v^* + x_u^*}{h_v + x_v^* + x_u^*} \right) \frac{1}{(d_e + d_t x_u^*)} &= f_3(x_u^*, x_v^*). \end{aligned}$$

Agora, fazendo o mesmo em (3.1), segue que:

$$\begin{aligned} x_u^* \left[r \left(1 - \frac{x_u^* + \frac{\omega x_v^*}{\delta b}}{k} \right) - d_v \frac{x_v^*}{x_u^* \left[\left(\frac{h_u}{x_u^*} \right)^n + 1 \right]} - d_u \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} \right] &= 0 \\ r \left(1 - \frac{x_u^* + \frac{\omega x_v^*}{\delta b}}{k} \right) - d_v \frac{x_v^*}{x_u^* \left[\left(\frac{h_u}{x_u^*} \right)^n + 1 \right]} - d_u \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} &= 0 \\ x_v^* = \frac{r \left(1 - \frac{x_u^*}{k} \right) - d_u \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1}}{\frac{d_v}{x_u^* \left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} - \frac{\omega r}{\delta b k}} &= f_1(x_u^*, x_e^*) \end{aligned}$$

De (3.2), tiramos que:

$$\begin{aligned} d_v \frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n} x_v - \delta x_i - d_u x_i \frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n} &= 0 \\ x_v^* \left[d_v \frac{1}{\left(\frac{h_u}{x_u^*} \right)^n + 1} - \frac{\omega}{\delta} - d_u \frac{\omega}{\delta b} \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} \right] &= 0 \\ f_3(x_u^*, x_e^*) = d_v \frac{1}{\left(\frac{h_u}{x_u^*} \right)^n + 1} - \frac{\omega}{\delta} - d_u \frac{\omega}{\delta b} \frac{1}{\left(\frac{h_e}{x_e^*} \right)^n + 1} &= 0 \end{aligned}$$