MODELOS COMPARTIMENTAIS EM BIOMATEMÁTICA

Autor: ARICINDO TRAJANO DA CONCEIÇÃO

Orientador: RODNEY CARLOS BASSANEZI

1989

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais

à minha esposa Lourdinha e às minhas filhas Liliane e Ariane, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A todos que colaboraram para a realização deste trabalho, a minha imensa e sincera gratidão.

Em especial aos meus orientadores Professor Dr. Rodney Carlos Bassanezi e Professor Dr. João Frederico C. A. Meyer, pelas valiosas contribuições prestadas na realização deste, através de suas orientações seguras e inestimáveis; ao Professor Dr. Laércio Luis Vendite pela colaboração analítica e computacional; à minha esposa Lourdinha pelo apoio, incentivo e dedicação; às minhas filhas Liliane e Ariane pela compreensão e afeto; ao colega e amigo Professor Dr. Adilson Oliveira do Espírito Santo pelo apoio e incentivo; ao colega e amigo Professor Geraldo Dalette Pinto de Lima pelo apoio sempre frequente; à CAPES pelo apoio financeiro que o tornou possível.

Aricindo Trajano da Conceição.

MODELOS COMPARTIMENTAIS
EM BIOMATEMÁTICA

Este trabalho corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida pelo Sr. Aricindo Trajano da Conceição e aprovada pela Comissão julgadora.

Campinas, 08 de março de 1989

Profº Dr. Rodney Carlos Bassanezi
Orientador.

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação, da UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO

II. MODELOS CLÁSSICOS

2.1 - O Modelo Geral 1

Modelo 1. Cinética das Drogas no Corpo Humano 4

2.2 - Modelos Compartimentais Clássicos Lineares 6

Modelo 2. Reações Químicas de 1ª ordem 7

Modelo 3. Cinética do Chumbo no Corpo Humano 9

2.3 - Modelos Compartimentais Clássicos Não Lineares 12

Modelo 4. Reator Químico de Fluxo Contínuo 12

Modelo 5. Cinética das Enzimas 15

III. SISTEMA COMPARTIMENTAL LINEAR

3.1 - Estrutura do Sistema 18

3.2 - Solução Analítica do Sistema 20

3.2.1 - Método dos Autovalores 20

Exemplo 1. Digestão dos Ruminantes 22

3.2.2 - Método da Transformada de Laplace 29

Exemplo 2. Sistema Catenário de Saída Única 31

Exemplo 3. Sistema Catenário Fechado 36

Modelo 1. Difusão 39

Modelo 2. Absorção de Potássio pelas Hemácias 42

Exemplo 4. O Sistema Mamário 47

3.3 - Estabilidade do Modelo Compartimental Linear 51

3.3.1 - Definições 51

3.3.2 - Estabilidade do Modelo 52

IV. SISTEMAS COMPARTIMENTAIS NÃO LINEARES

4.1 - Introdução 58

4.2 - Sistemas Autônomos Quase Lineares 58

4.3 - Estabilidade dos Sistemas Quase Lineares 61

Modelo 1. Epidemias 63

Modelo 2. Propagação da Gonorréia 76

Modelo 3. População Tumoral 90

V. SIMULAÇÃO DO MODELO COMPARTIMENTAL 96

VI. BIBLIOGRAFIA 103

MODELOS COMPARTIMENTAIS

1. INTRODUÇÃO

A teoria matemática que estuda o comportamento de sistemas compartimentais é denominada *Análise Compartimental*, e tem sido muito útil em vários ramos da biociência.

Para abordar este assunto precisamos de alguns conceitos essenciais. Entende-se por *Cinética*, o ramo da dinâmica que relaciona-se com a rotatividade de partículas específicas num sistema biológico. *Compartimento*, é uma quantidade de material agindo cineticamente num meio homogêneo distinto. Um *sistema Compartimental*, consiste de compartimentos interconectados de modo a existir troca de material entre alguns deles. Um sistema compartimental é principalmente modelado de maneira determinística contínua por um conjunto de equações diferenciais ordinárias , onde cada equação descreve , no tempo, a taxa de troca da quantidade de material num determinado compartimento. Um sistema compartimental é dito *aberto*, se existir troca de material com o meio exterior. Caso contrário, o sistema é denominado *fechado*. Realisticamente, muitos destes sistemas são abertos, para que algum material escape por excreção, metabolismo, por exemplo.

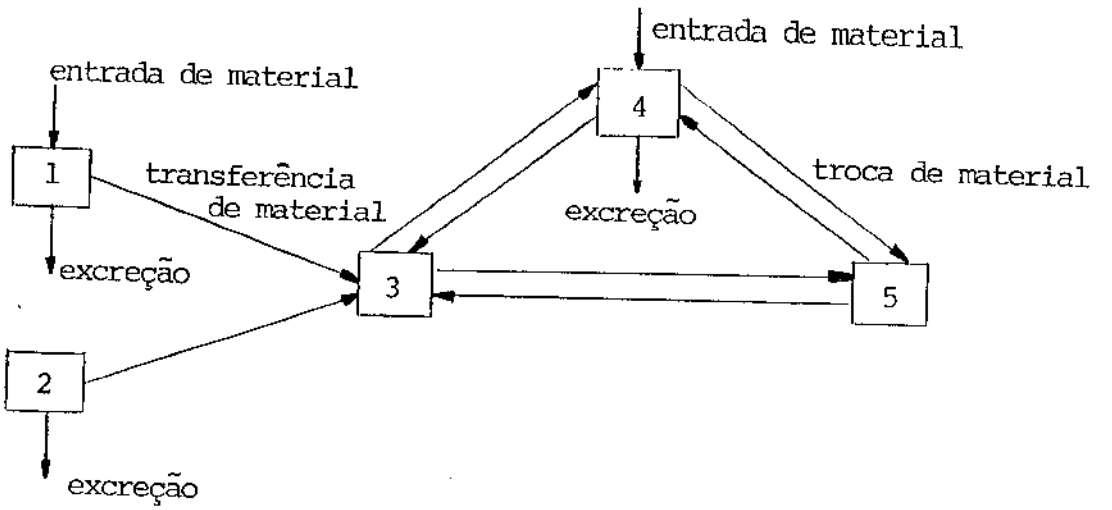


Figura 1.1 - Sistema compartimental aberto

A análise de sistemas biológicos por meio de modelagem compartimental, tem aplicação numa variedade de áreas, tais como: cinética das drogas em farmacologia; estudos de sistemas metabólicos; análise de ecossistemas; cinética das reações químicas, etc.

A meta da análise compartimental, concentra-se basicamente no estudo do problema inverso, qual seja, a estimação dos coeficientes fracionários de transferência, dos coeficientes de excreção e dos tamanhos de certos compartimentos, através de experimentos com indicadores a partir da solução (conhecida). Esta solução do problema inverso dá informações sobre as características de estado estacionário do sistema compartimental.

A utilização de modelos compartimentais é relativamente recente. O primeiro trabalho sobre esse assunto foi publicado em 1948 por Hevesy onde estuda a preparação e as aplicações dos indicadores radioativos para determinar a distribuição e a excreção de material no corpo. Em 1962, Sheppard desenvolveu estudos sobre sistemas mamilares. Em 1966, Rescigno e Segre pu-

blicaram uma obra que contém muitos casos específicos de modelagem compartimental. Em 1972, Jacques publicou um trabalho que cobre os sistemas compartimentais lineares e não lineares básicos, indicadores radioativos, o problema inverso, modelagem estocástica e controle [1].

No presente trabalho abordamos, inicialmente o modelo compartimental geral e alguns modelos clássicos lineares e não lineares. Posteriormente, fazemos um estudo analítico em separado, dos modelos gerais lineares e não lineares, com resolução de diversos modelos importantes de cada tipo; e finalmente procedemos a uma simulação de tais modelos, resolvendo computacionalmente o problema da *propagação da gonorréia*, para dois grupos distintos de parâmetros, tendo cada grupo quatro conjuntos diferentes de condições iniciais. Implementamos os diagramas de fase, gráfico de isóclinas e diagramas superpostos: fase e isóclinas, para cada grupo.

Experimentos computacionais mostram que é viável o modelo matemático estabelecido para a propagação da gonorréia.

CAPÍTULO 2 - MODELOS CLÁSSICOS

2.1 - O MODELO GERAL

Suponha que temos um sistema de compartimentos numerados de 1 a n (ver figura 2.1).

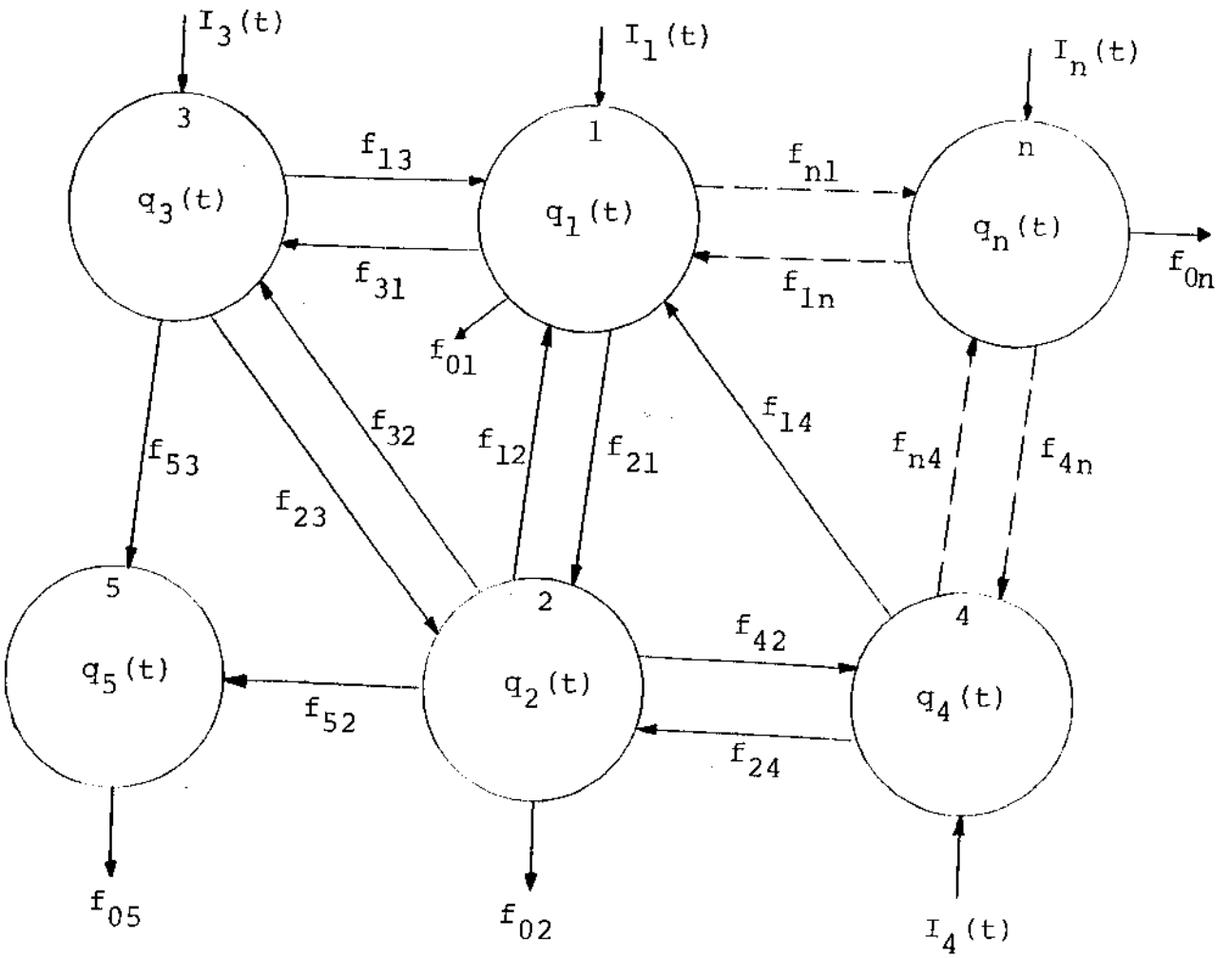


Figura 2.1 - Um sistema n-compartimental com múltiplas entradas e saídas

Seja $q_i(t) \geq 0$ a quantidade de determinado material presente no compartimento i no instante t. A taxa de transferência de material

do compartimento j para o compartimento i $(i \neq j)$ é modelada por $f_{ij}q_j$, onde f_{ij} é uma quantidade não negativa chamada *Coeficiente fracionário de transferência*, que pode ser uma função de quantidades $q \equiv [q_1, q_2, \cdots, q_n]^T$ no instante t, e de um vetor de parâmetros $\alpha = [\alpha_1, \alpha_2, \ldots, \alpha_v]^T$. A descrição geral da dinâmica de troca de material com respeito ao i-ésimo compartimento é dada pela *equação de balanço de massa*:

$$(2.1) \qquad \frac{dq_i(t)}{dt} = \text{taxa de entrada - taxa de saída;} \quad i = 1, 2, \ldots, n .$$

Portanto, de (2.1), o modelo compartimental geral é

$$(2.2) \qquad \frac{dq_i(t)}{dt} = \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} f_{ij}(q(t),t,\alpha)\, q_j(t) + I_i(t) - \sum_{\substack{j=0 \\ j\neq i}}^{n} f_{ji}(q(t),t,\alpha) q_i(t)$$

sobre algum intervalo de tempo $[0, t_1]$.

A função $I_i(t)$ é a taxa de entrada de material no i-ésimo compartimento e f_{oi} é o *coeficiente fracionário de excreção*, de modo que, $f_{oi}q_i$ é a taxa de excreção de material para o meio exterior, do i-ésimo compartimento. Um diagrama de blocos para um sistema de dois compartimentos é ilustrado na figura 2.2.

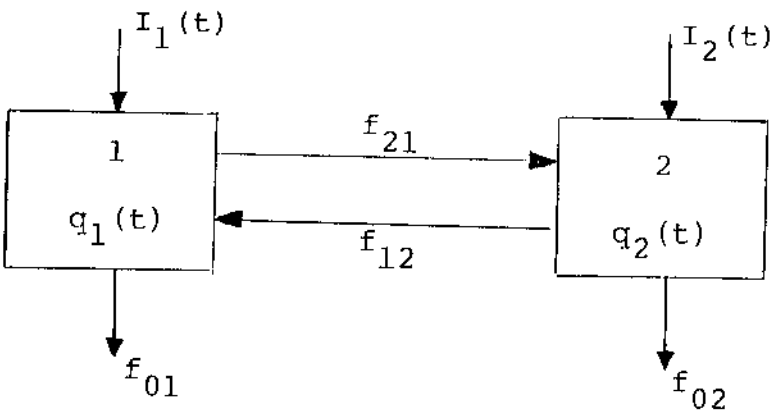


Figura 2.2

Reunimos todos os coeficientes do segundo somatório de (2.2) e os definimos por

$$f_{ii} = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^{n} f_{ji} \; ; \quad i = 1, 2, \ldots, n \; . \tag{2.3}$$

O fluxo total que sai do compartimento i em direção a outros compartimentos e ao meio exterior é $f_{ii}q_i$. Os elementos f_{ij} $(i \neq j)$ são não negativos, já que eles correspondem aos influxos (entradas) enquanto os f_{ii} são não positivos, já que eles medem saída. Na forma matricial, o modelo compartimental geral (2.2) pode ser escrito como o sistema equações diferenciais ordinárias:

$$\dot{q} = F\, q + I \tag{2.4}$$

em que $F \equiv [f_{ij}]$ é uma matriz $n \times n$ de coeficientes fracionários

de transferência, $\frac{dq(t)}{dt}$ representa $\dot{q}$, e $I \equiv [I_1, I_2, \ldots, I_n]^T$ é o vetor transposto de entradas externas, $n \times 1$.

MODELO 1. Como ilustração, consideramos o *modelo da cinética das drogas no corpo humano* (ver figura 2.3).

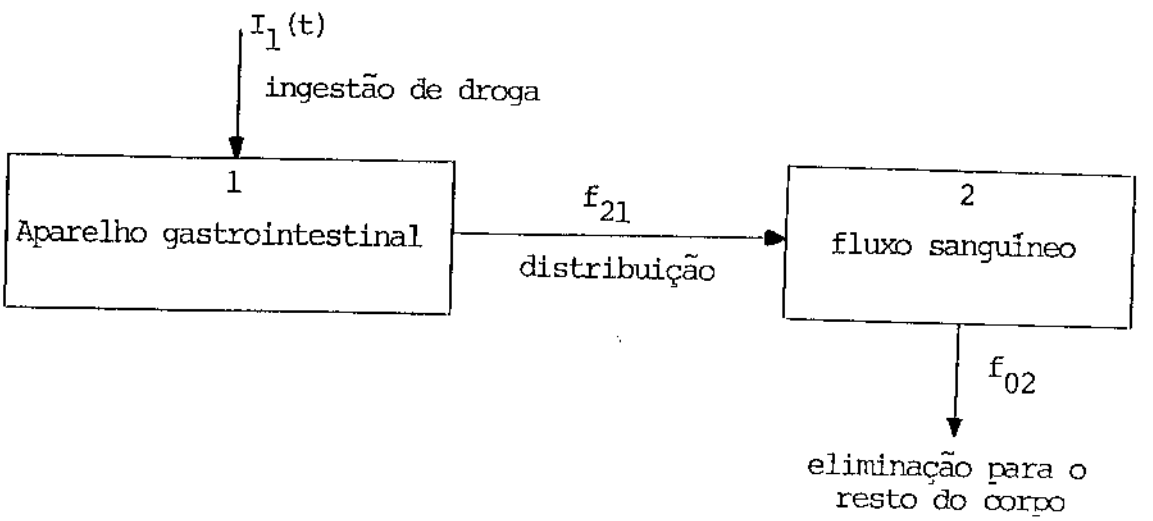


Figura 2.3

No exame da ingestão e subsequente metabolismo de uma droga num dado indivíduo, usamos um sistema de dois compartimentos, como ilustrado na figura 2.3. Suponha que a droga é tomada via oral. Em seguida ela entra no aparelho gastrointestinal, é absorvida na circulação e distribuída por todo o corpo para ser metabolizada e finalmente eliminada. Considere $t_{inicial} = 0$ e $q_i(t)$ a quantidade de massa da droga no compartimento $i (i = 1,2)$ no instante $t \geq 0$. Se a taxa de ingestão da droga for $I_1(t)$, então uma suposição plausível básica para o modelo, será

$$(2.5)\qquad \begin{cases} \dfrac{dq_1(t)}{dt} = I_1(t) - f_{21}q_1(t) \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} = f_{21}q_1(t) - f_{02}q_2(t) \end{cases}$$

Considerando que as cinéticas são de 1ª ordem; onde $f_{21} > 0$, e f_{02} são constantes de permeabilidade (proporcionalidade) das taxas de transferência e excreção, respectivamente. As equações (2.5) com condições iniciais apropriadas, isto é, dados $q_1(0)$, $q_2(0)$, constituem o modelo de metabolismo de droga, cuja forma matricial é

$$(2.6)\qquad \begin{bmatrix} \dfrac{dq_1(t)}{dt} \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -f_{21} & 0 \\ f_{21} & -f_{02} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} I_1(t) \\ 0 \end{bmatrix}$$

A variável $q_2(t)$ é de especial interesse, pois ela nos dirá como a droga agirá na pessoa, e porque este compartimento é acessível à análise através de amostras do sangue. □

No sistema (2.2) os coeficientes fracionários de transferência encontram certas restrições impostas pelo modelo biológico. Há casos em que f_{ij} é uma função de q_i, q_j e alguns parâmetros, mas não diretamente dependente do tempo, de modo que, o modelo compartimental (2.2) é *autônomo*. Quando os f_{ij} são dependentes do tempo, eles geralmente tomam a forma de coeficientes periódicos, ou os coeficientes para a cinética de distribuição de

um indicador em sistemas lineares em estado não estacionário.

Se a troca de material do compartimento j para o compartimento i gastar algum tempo positivo σ_{ij}, esta pode ser construída dentro do modelo como um atraso de tempo, e o primeiro somatório de (2.2) é substituído por

$$\sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} f_{ij} q_j (t - \sigma_{ij}).$$

A solução analítica do sistema (2.2) ou é muito complexa ou é impossível, dependendo de como os coeficientes f_{ij} sejam considerados. Todavia, geralmente não estamos interessados na solução completa, mas somente na solução de estado estacionário. Esta será definida futuramente como a solução das equações diferenciais quando $t \to \infty$. Um outro fator de complexidade das soluções de sistemas compartimentais são as funções de entrada I_i. Se as entradas I_i forem constantes, então o estado estacionário está associado às quantidades fixas e portanto $\frac{dq_i}{dt} = 0$ para todo i. E se as I_i forem funções de tempo, como por exemplo $I_i(t) = D\,\delta(t)$ (a função delta de Dirac), então empregamos a transformada de Laplace como método de resolução analítica (vide capítulo 3).

2.2 - MODELOS COMPARTIMENTAIS CLÁSSICOS LINEARES

Muitos processos podem ser descritos por equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, e várias dessas equações estão na forma compartimental, embora, não frequentemente descritas

como tal. Quando, por exemplo, a transição de um tipo de partículas não é afetada por outras partículas, ela sofre um "processo de primeira ordem" (isto é, linear): $dq/dt = Kq$. Descrição semelhante ocorre com o fenômeno da desintegração radioativa $dN/dt = -\lambda N$, onde $N(t)$ é o número de partículas radioativas no instante t e λ é uma constante positiva. Estas equações podem ser traduzidas em modelos compartimentais. Os sistemas compartimentais onde os coeficientes f_{ij} são constantes, são denominados lineares - A seguir daremos alguns exemplos:

MODELO 2. REAÇÕES QUÍMICAS DE PRIMEIRA ORDEM [1]

Um processo industrial comum trata da redução de pedra calcárea em seus principais produtos como, óxido de cálcio (Ca O) e óxido de magnésio (Mg O), através de reações químicas irreversíveis:

(1)
$$\begin{cases} CaCO_3 \xrightarrow{K_1} CaO + CO_2 \\ MgCO_3 \xrightarrow{K_2} MgO + CO_2 \end{cases}$$

Com as respectivas taxas constantes positivas K_i. Assumimos que a pedra calcárea consiste de uma fração β de $CaCO_3$ e uma fração restante $(1 - \beta)$ de $MgCO_3$ $(0 < \beta < 1)$. Cada mol de reagente em decomposição fornece um mol do produto mais um mol de dióxido de carbono (CO_2). O dióxido de carbono não afeta as taxas em que as reações ocorrem e sua produção não é interessante.

As reações de (1) são levadas num recipiente que é mantido

a uma alta temperatura constante. Considere $t_{inicial} = 0$, e suponha que as funções $q_1(t)$, $q_2(t)$, $q_3(t)$ e $q_4(t)$ denotam a massa de $CaCO_3$, $MgCO_3$, CaO e MgO , respectivamente, no recipiente em algum instante t. Seja a função escalar $u(t)$, a taxa em que a pedra calcárea é adicionada. Se assumirmos que as cinéticas são de primeira ordem, a taxa de reação é proporcional à massa de reagente. Então as equações

$$(2) \qquad \begin{cases} \dfrac{dq_1(t)}{dt} = \beta\, u(t) - K_1 q_1(t) \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} = (1 - \beta) u(t) - K_2 q_2(t) \end{cases}$$

descrevem as reações de (2) através da lei de ação de massa. Analogamente, assumimos que a formação dos produtos da reação é governada pelo conjunto de equações

$$(3) \qquad \begin{cases} \dfrac{dq_3(t)}{dt} = K_1 q_1(t) \\ \dfrac{dq_4(t)}{dt} = K_2 q_2(t). \end{cases}$$

Considere $f_{31} \equiv K_1$ e $f_{42} \equiv K_2$. Então, a forma matricial das equações (2) e (3), dá o modelo de redução da pedra calcárea:

$$(4)\qquad \begin{bmatrix} \frac{dq_1}{dt} \\ \frac{dq_2}{dt} \\ \frac{dq_3}{dt} \\ \frac{dq_4}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -f_{31} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -f_{42} & 0 & 0 \\ f_{31} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & f_{42} & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1 \\ q_2 \\ q_3 \\ q_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \beta \\ 1-\beta \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

O sistema (4) é um modelo compartimental, e como tal tem o seguinte diagrama:

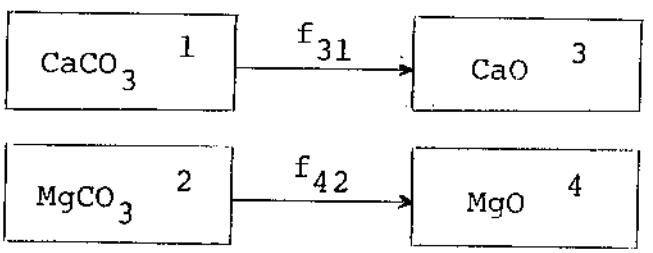


Figura 2.2.1

MODELO 3. CINÉTICA DO CHUMBO NO CORPO HUMANO [1]

Num estudo ambiental, concluiu-se que a maior origem do chumbo no ar é causada pelas descargas dos carros. Modelamos a distribuição de chumbo no corpo humano por um sistema de 3 compartimentos básicos (ver figura 2.2.2).

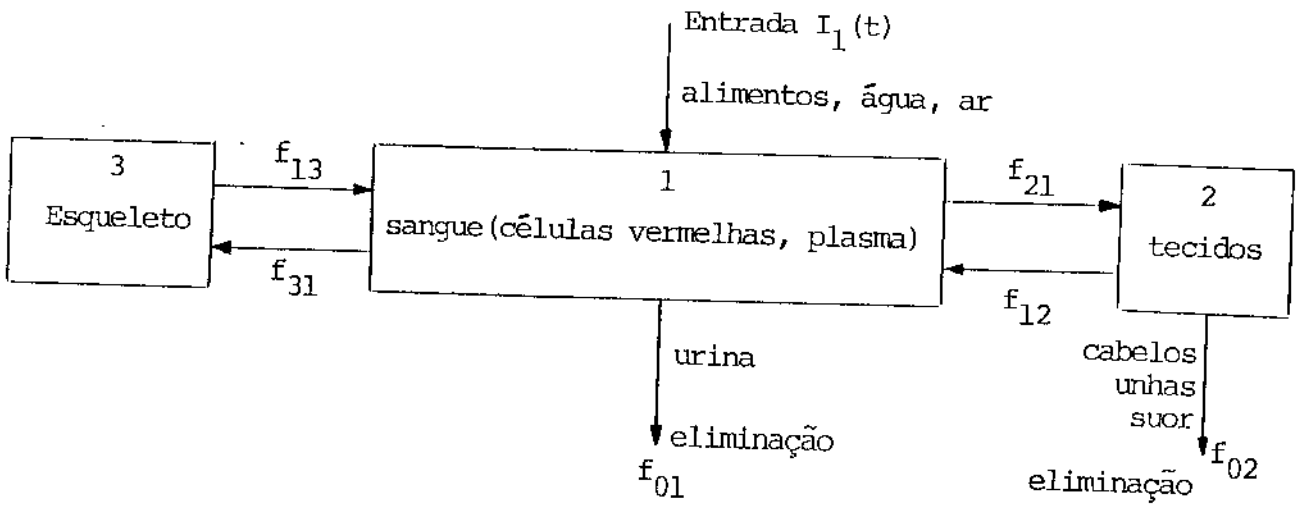


Figura 2.2.2

Através do aparelho digestivo e dos pulmões há uma grande absorção de chumbo por parte das células vermelhas do sangue e em menor extensão pelo plasma. Do sangue o chumbo é completa e rapidamente distribuído pelos tecidos. Mais vagarosamente ocorre a absorção do chumbo pelos ossos.

Considere $q_i(t)$ a quantidade de chumbo no compartimento i $(i = 1, 2, 3)$, e $I_1(t)$ a taxa de entrada de chumbo no compartimento 1. Então, as equações de balanço de massa para a transferência de chumbo entre os compartimentos corporais, são:

$$(1)\quad \begin{cases} \dfrac{dq_1(t)}{dt} = (I_1 + f_{12}q_2 + f_{13}q_3) - (f_{01}q_1 + f_{21}q_1 + f_{31}q_1) \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} = f_{21}q_1 - (f_{12}q_2 + f_{02}q_2) \\ \dfrac{dq_3(t)}{dt} = f_{31}q_1 - f_{13}q_3 \end{cases}$$

onde f_{ij} são constantes positivas. A taxa de entrada I_1 na 1ª equação de (1), compõe-se de duas partes: (a) dos pulmões ; (b) do aparelho digestivo. Considere α a taxa constante de influxo de chumbo nos pulmões, e p a parte de α realmente absorvida pelo sangue, tal que a taxa constante de entrada de chumbo no compartimento 1 através dos pulmões é $p\alpha$; $(0 < p < 1)$. Considere β a taxa constante de entrada de chumbo no aparelho digestivo via alimentos e influxo d'água. Desta entrada somente a fração $r\beta$ será absorvida pelo sangue através do aparelho digestivo, $(0 < r < 1)$. Do exposto, resulta $I_1 = p\alpha + r\beta$. Reescrevendo as equações (1), obtemos o modelo:

$$(2) \quad \begin{bmatrix} \frac{dq_1(t)}{dt} \\ \frac{dq_2(t)}{dt} \\ \frac{dq_3(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} & f_{13} \\ f_{21} & f_{22} & 0 \\ f_{31} & 0 & f_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \\ q_3(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} p\alpha + r\beta \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

onde $f_{11} = -(f_{01} + f_{21} + f_{31})$

$f_{22} = -(f_{02} + f_{12})$

$f_{33} = -f_{13}$;

Os métodos de resolução dos modelos 2 e 3 serão analisados no capítulo 3.

2.3 - MODELOS COMPARTIMENTAIS CLÁSSICOS NÃO LINEARES

Se duas partículas ligam-se em uma transição , isto é, se reações requerem uma interação ou colisões de duas moléculas para produzirem uma única molécula, então o processo é governado pelas equações diferenciais não lineares

(2.3.1) $$dq_i(t) / dt = Kq_j q_\ell .$$

Sabemos que os tipos de equações não lineares, $\frac{dq(t)}{dt} = F(q)q + I$, com condições iniciais apropriadas $q(0)$, têm realmente soluções únicas e não negativas, sempre que $q(0) \geq 0$. Neste parágrafo apresentaremos alguns modelos compartimentais não lineares, desse tipo [3].

MODELO 4. REATOR QUÍMICO DE FLUXO CONTÍNUO [1]

Reator é um processo usado na indústria para possibilitar reações químicas em um ambiente controlado. Consiste de um tanque de volume V constante (que é o vaso do reator), que é mantido em temperatura constante. Há um fluxo contínuo de reagentes para dentro do tanque (constantemente agitado). Após terem ocorrido certas reações no tanque, uma quantidade de mistura uniforme é tirada do tanque (ver figura 2.3.1)

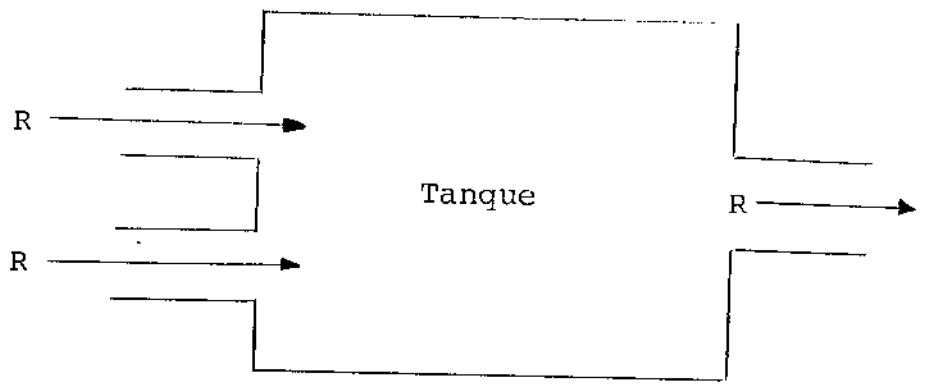


Figura 2.3.1.

onde R é a taxa constante de fluxo para dentro e fora do tanque.

Suponha que 1 mol de H_2O e 1 mol de SO_3 sofram uma reação química irreversível, no tanque, para formarem 1 mol de ácido sulfúrico (H_2SO_4):

(1) $$H_2O + SO_3 \xrightarrow{K} H_2SO_4$$

Suponha que uma concentração molar μ_1 de H_2O e uma concentração molar μ_2 de SO_3 estejam contidas nas entradas superior e inferior do reator, respectivamente; e C_1, C_2 e C_3 representem as concentrações molares de H_2O, SO_3 e H_2SO_4, respectivamente, no tanque. Usamos a *lei de ação de massa* para quantificar a reação química (isto é, uma molécula α de uma substância e uma molécula β de outra substância, combinam-se para formar uma molécula γ de de uma 3ª substância. Para α e β reagirem, elas devem colidir. Nem todas as colisões resultam em uma ligação molecular , então, uma suposição plausível é que a produção de moléculas γ é proporcional ao número de encontros das moléculas α e β):

$$(2)\qquad \begin{cases} \dfrac{dC_1(t)}{dt} = R\mu_1 - (R\,C_1 + K\,C_1\,C_2) \\ \dfrac{dC_2(t)}{dt} = R\mu_2 - (R\,C_2 + K\,C_1\,C_2) \\ \dfrac{dC_3(t)}{dt} = K\,C_1\,C_2 - R\,C_3 \end{cases}$$

Reescrevendo (2) em termos de quantidades $q_i(t) = VC_i(t)$, para $i = 1, 2, 3$; onde $C_i(t) = q_i(t)/V$, obtemos:

$$(3)\qquad \begin{cases} \dfrac{dq_1(t)}{dt} = RV\mu_1 - (R + \dfrac{K}{V}\,q_2)q_1 \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} = RV\mu_2 - (R + \dfrac{K}{V}\,q_1)q_2 \\ \dfrac{dq_3(t)}{dt} = (\dfrac{K}{V}\,q_1)q_2 - Rq_3 \end{cases}$$

pondo $\quad f_{11} \equiv -(R + \dfrac{K}{V}q_2) \qquad f_{22} \equiv -(R + \dfrac{K}{V}\,q_1)$

$$f_{32} \equiv \frac{K}{V}\,q_1 \qquad f_{33} \equiv -R$$

podemos escrever (3) na seguinte forma matricial:

$$(4)\qquad \begin{bmatrix} \dfrac{dq_1(t)}{dt} \\ \dfrac{dq_2(t)}{dt} \\ \dfrac{dq_3(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{11} & 0 & 0 \\ 0 & f_{22} & 0 \\ 0 & f_{32} & f_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1(t) \\ q_2(t) \\ q_3(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} RV\mu_1 \\ RV\mu_2 \\ 0 \end{bmatrix}$$

cujo diagrama compartimental está ilustrado na figura 2.3.2.

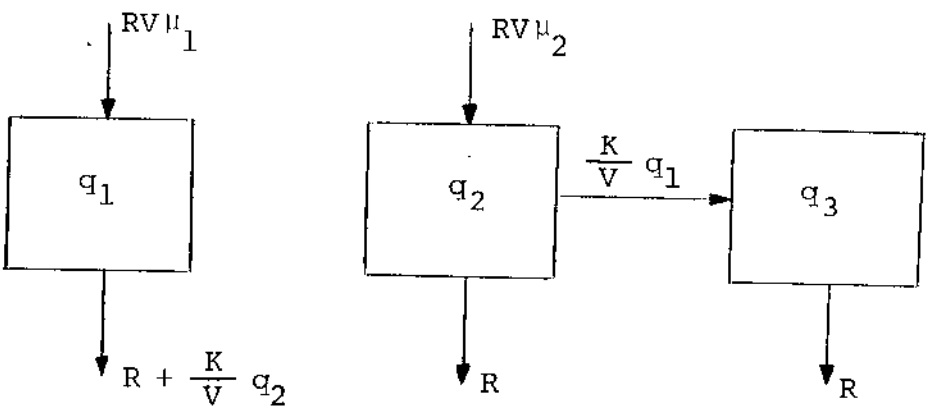


Figura 2.3.2.

O sistema (4) é não linear, já que alguns de seus coeficientes de transferência f_{ij} são funções das variáveis $q_k(t)$, conforme salientado no início deste parágrafo.

MODELO 5. CINÉTICA DAS ENZIMAS [1]

Enzimas são grandes moléculas de proteína que podem catalizar reações químicas. A molécula "e" de enzima combina-se com a molécula substrato "s" para formar a molécula ou complexo "c" . Quando ligado à molécula enzimática neste complexo, o substrato está mais próximo de se transformar no produto "p" da reação. Quando isto ocorre o complexo quebra-se na molécula do produto e na molécula de enzima. Presume-se que siga a reação abaixo esquematizada:

(I) $$s + e \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftarrows}} c \xrightarrow{K_2} p + e .$$

Para modelar a reação recorremos à lei de ação (ou atividade) de massa (uma molécula α de uma substância e uma molécula β de outra, combinam-se para formar uma molécula γ de uma terceira substância. Para α e β reagirem, elas devem colidir. Nem todas as colisões resultarão em uma ligação de moléculas, então, uma suposição plausível é que a produção de moléculas γ é proporcional ao nº de encontros das moléculas α e β):

$$(2) \qquad \begin{cases} \dfrac{ds(t)}{dt} = -K_1\,\bar{e}\,S + (K_1 S + K_{-1})c \\ \dfrac{dc(t)}{dt} = K_1\,\bar{e}\,S - (K_1 S + K_{-1} + K_2)c \end{cases}$$

onde $\bar{e} = e(t) + c(t)$ que torna-se constante para todo t. Pondo $f_{11} \equiv -K_1\bar{e}$, $f_{12} \equiv K_1 S + K_{-1}$, $f_{21} \equiv K_1\bar{e}$, e $f_{22} \equiv -(K_1 S + K_{-1} + K_2)$, reescrevemos o modelo como,

$$(3) \qquad \begin{bmatrix} \dfrac{ds(t)}{dt} \\ \dfrac{dc(t)}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} \\ f_{21} & f_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} s(t) \\ c(t) \end{bmatrix}$$

cujo diagrama compartimental é ilustrado, como:

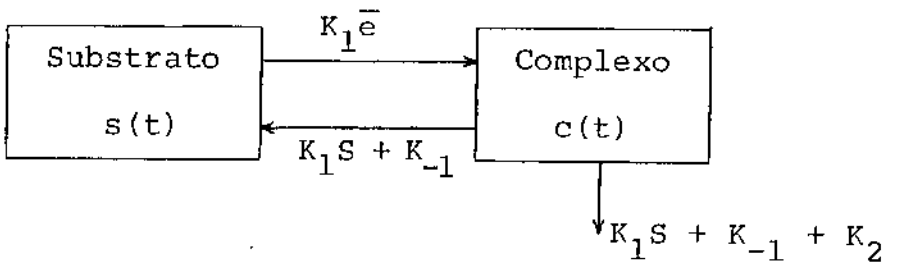


Figura 2.3.3.

Outros modelos compartimentais não lineares serão analizados no capítulo 4. As soluções nem sempre podem ser obtidas analiticamente. Por isso, devem ser construídas computacionalmente através de métodos específicos.

CAPÍTULO 3 - SISTEMA COMPARTIMENTAL LINEAR

3.1 - ESTRUTURA DO SISTEMA

Um sistema compartimental linear com múltiplas entradas e saídas, é governado pelo modelo

$$(3.1.1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = Ax(t) + b(t) \ , \ t \geq 0 \\ \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

onde $x(t)$ é o vetor de estado $n \times 1$ das quantidades compartimentais, $b(t)$ é o vetor guia de entradas $n \times 1$ e A é uma matriz compartimental $n \times n$ de coeficientes fracionários de transferência constantes [vide (2.4)].

Para mostrar explicitamente a estrutura do modelo (3.1.1), reescrevemos o sistema na forma

$$(3.1.2) \qquad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = Ax(t) + Bu(t) \ , \quad t \geq 0 \\ \\ x(0) = x_0 \\ \\ y(t) = Cx(t) \end{cases}$$

onde a matriz $B \equiv [b_{ik}]_{n \times q}$ é chamada *matriz de distribuição de entradas*, por indicar como as múltiplas entradas $u_i(t)$ são distribuídas através do sistema: o elemento b_{ik} é positivo se a

entrada $u(t)$ ocorrer no compartimento i, e zero em caso contrário;

$u(t) \equiv [u_1(t), u_2(t), \ldots, u_n(t)]^T$ é o vetor $n \times 1$ das *funções de entrada* do sistema;

$y(t) \equiv [y_i(t)]_{p\times 1}$ é o vetor *função saída*;

$C \equiv [C_{ij}]_{p\times n}$ é chamada *matriz conexão de saída*, formada por elementos constantes C_{ij} não negativos que indicam os caminhos dos compartimentos, mostrando que C_{ij} é positivo se o compartimento j influenciar a componente y_i da função saída; caso contrário $C_{ij} \equiv 0$.

É padrão tomar $x_0 \equiv 0$ em (3.1.2) antes de incorporar o efeito da entrada inicial no modelo através da combinação de distribuição Bu. O modelo completo (3.1.2) é classificado como o *sistema* (A, B, C).

Em quase todas as aplicações computacionais, cada entrada é feita em somente um compartimento, de maneira que, os elementos fora da diagonal principal de B são zeros.

Para uma entrada impulso de magnitude D, no compartimento i, a função (ou taxa) de entrada, será

$$u_i(t) = D\,\delta(t)$$

onde $\delta(t)$ é a função delta de Dirac, definida por

$$\delta(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t \neq 0 \\ \infty & \text{se } t = 0 \end{cases} \quad \text{tal que} \quad \int_{-\infty}^{\infty} \delta(t)\,dt = 1 ;$$

enquanto que para a função degrau unitário $H_a(t)$ de magnitude K_i por unidade de tempo, a função (ou taxa) de entrada será $u_i(t) = K_i H_a(t)$ onde

$$H_a(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t < a \\ 1 & \text{se } t > a \end{cases} \qquad \text{para } a \geq 0 .$$

Para a forma diagonal de B, o produto Bu é o vetor $Bu = [b_1u_1, b_2u_2, \ldots, b_nu_n]^T$ onde u_i é a taxa e b_i o ganho de entrada no i-ésimo compartimento.

A relação entrada-saída do modelo (3.1.2) na estrutura da teoria de controle moderno, descrita por Bellman e Astron, é dada por

$$y(t) = Cx(t) = C \int_0^t [\exp(t-\tau)A]\, Bu(\tau)\, d\tau \tag{3.1.3}$$

$$\equiv [C \exp(tA) B] * u(t)$$

onde * denota a operação de convolução [3].

Exceto para formas simples de entrada, a integral de convolução (3.1.3) é difícil de ser avaliada analiticamente, e então é usada a correspondente transformada de Laplace.

3.2 - SOLUÇÃO ANALÍTICA DO SISTEMA

3.2.1 - MÉTODO DOS AUTOVALORES

A solução geral do modelo compartimental (3.1.1)

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = Ax(t) + b(t) , \quad t \geq 0 \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

é dada pela solução geral da parte homogênea,

(3.2.1) $$\frac{dx}{dt} = Ax(t)$$

mais qualquer solução particular de (3.1.1). A solução geral de (3.2.1) com condição inicial $x(0) = x_0$, é dada em termos da matriz exponencial (ou *matriz de transição*, às vezes denotada por $\phi(t) = e^{At}$):

(3.2.2) $$x(t) = \exp(t\,A)x_0$$

a qual pode ser construída por diagonalização (ou equivalentemente, por matrizes componentes), ou usando transformada de Laplace (seção seguinte).

Suponha que a matriz compartimental $A_{n\times n}$ é diagonalizável. Considere a matriz $S = [e_1, e_2, \ldots, e_n]$ onde e_i são os autovetores $n \times 1$, linearmente independentes, correspondentes aos autovalores λ_i de A. Então, a matriz exponencial é dada por

(3.2.3) $$\exp(t\,A) = S\,\exp(t\,\Lambda)S^{-1}$$

onde

(3.2.4) $$\exp(t\,\Lambda) = \mathrm{diag}\{\exp(\lambda_1 t), \ldots, \exp(\lambda_n t)\}.$$

A matriz S é não singular visto que suas colunas são linearmente independentes. Desta forma, a solução $\exp(t\,A)x_0$, quando os autovalores são distintos, pode ser escrita como

$$x(t) = \sum_{i=1}^{n} \gamma_i e_i \exp(\lambda_i t) \tag{3.2.5}$$

onde os escalares γ_i são escolhidos de modo a combinar com a condição inicial $x(0) = x_0$; isto é,

$$\gamma = S^{-1}x_0 = [\gamma_1, \gamma_2, \ldots, \gamma_n]^T. \tag{3.2.6}$$

Portanto, a solução completa da equação não homogênea (3.1.1), é dada por

$$x(t) = \sum_{i=1}^{n} \gamma_i e_i \exp(\lambda_i t) + \int_0^t [\exp(t - \tau)A]\, b(\tau)\, d\tau \tag{3.2.7}$$

onde a integral é calculada elemento por elemento.

EXEMPLO 1. DIGESTÃO DE RUMINANTES [2;4]

Os ruminantes, tais como cervos, carneiros, cabras e bovinos, têm um estômago diferente. O alimento recém-ingerido, mas não mastigado, passa a um compartimento de estocagem chamado rume. Mais tarde, quando o alimento é mastigado, passa através do folhoso para o coagulador, onde será digerido. A partir daí ele entra lentamente no intestino. Para termos uma descrição matemática da passagem do alimento através do trato digestivo, Blaxter,

Graham, e Wainman (1956) propuseram o seguinte modelo (ver figura 1).

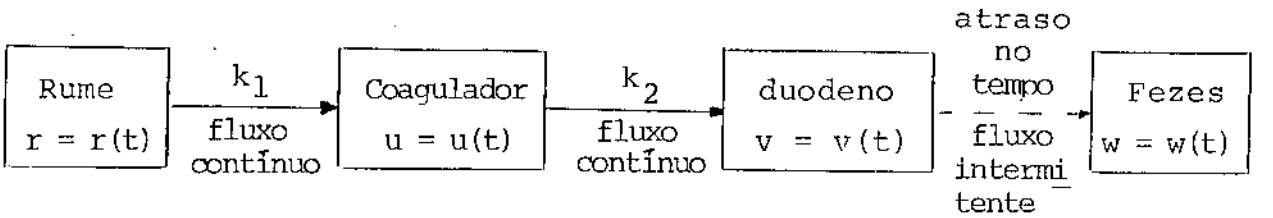


Figura 1 - passagem do alimento através do trato digestivo .

Sejam, $r = r(t)$ a quantidade de alimento, no rume, no instante t;

$u = u(t)$ a quantidade de alimento, no coagulador, no instante t;

$v = v(t)$ a quantidade total de alimento que entrou no duodeno, no tempo t; e

$w = w(t)$ a quantidade de fezes.

Se a quantidade de alimento engolida pelo animal no instante $t = 0$ é r_0 (este alimento vai diretamente para o rume), então $r(0) = r_0$, e $u(0) = v(0) = w(0) = 0$.

As hipóteses formuladas para o fluxo do alimento consistem de duas propostas arbitrárias e análogas:

(i) o alimento sai do rume numa razão proporcional à quantidade existente neste compartimento, isto é, a taxa de decrescimento $\frac{dr}{dt}$ é proporcional a r.

(ii) o alimento sai do coagulador numa taxa proporcional à

quantidade que aí está ; e o duodeno recebe exatamente a mesma quantidade que deixa o coagulador.

Então, as equações diferenciais que governam o sistema tri-compartimental, são

$$(1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dr}{dt} = -K_1 r \\ \dfrac{du}{dt} = K_1 r - K_2 u \\ \dfrac{dv}{dt} = K_2 u \end{cases}$$

onde $K_1 \neq K_2 > 0$, são as taxas específicas de digestão. Visto que a excreção fecal não é um processo contínuo, não representaremos tal fenômeno por uma equação diferencial. Portanto, do sistema (1), obtemos

$$A = \begin{bmatrix} -K_1 & 0 & 0 \\ K_1 & -K_2 & 0 \\ 0 & K_2 & 0 \end{bmatrix}$$

donde $|\lambda I - A| = (\lambda + K_1)(\lambda + K_2)\lambda = 0 \Rightarrow \begin{cases} \lambda_1 = -K_1 \\ \lambda_2 = -K_2 \\ \lambda_3 = 0 \end{cases}$ cujos

autovetores associados, são respectivamente,

$$e_1 = \begin{bmatrix} c_1 \\ c_1 k_1/(k_2 - k_1) \\ -c_1 k_2/(k_2 - k_1) \end{bmatrix}, \qquad e_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ c_2 \\ -c_2 \end{bmatrix}, \qquad e_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ c_3 \end{bmatrix}$$

onde c_1, c_2 e c_3 são constantes arbitrárias, *supostas não nulas*. Portanto,

$$S = \begin{bmatrix} c_1 & 0 & 0 \\ c_1 k_1/(k_2 - k_1) & c_2 & 0 \\ -c_1 k_2/(k_2 - k_1) & -c_2 & c_3 \end{bmatrix}$$

donde $\det S = c_1 c_2 c_3 \neq 0$, logo, por escalonamento da matriz aumentada $[S|I]$, obtemos

$$S^{-1} = \begin{bmatrix} 1/c_1 & 0 & 0 \\ -k_1/c_2(k_2 - k_1) & 1/c_2 & 0 \\ 1/c_3 & 1/c_3 & 1/c_3 \end{bmatrix}.$$

Pelas condições iniciais, temos

$$x_0 = [r(0),\ u(0),\ v(0)]^T = [r_0, 0, 0]^T.$$

Portanto, de (3.2.6) obtemos,

$$\gamma = \begin{bmatrix} 1/c_1 & 0 & 0 \\ -k_1/c_2(k_2 - k_1) & 1/c_2 & 0 \\ 1/c_3 & 1/c_3 & 1/c_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} r_0/c_1 \\ -k_1 r_0/c_2(k_2 - k_1) \\ r_0/c_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \gamma_3 \end{bmatrix}.$$

Finalmente, pela equação (3.2.5), resulta

$$x(t) = \gamma_1 e_1 \exp(\lambda_1 t) + \gamma_2 e_2 \exp(\lambda_2 t) + \gamma_3 e_3 \exp(\lambda_3 t)$$

ou

$$x(t) = \frac{r_0}{c_1} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_1 k_1/(k_2 - k_1) \\ -c_1 k_2/(k_2 - k_1) \end{bmatrix} \exp(-k_1 t) - \frac{k_1 r_0}{c_2(k_2 - k_1)} \begin{bmatrix} 0 \\ c_2 \\ -c_2 \end{bmatrix} \exp(-k_2 t) +$$

$$+ \frac{r_0}{c_3} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ c_3 \end{bmatrix} \exp(0 \cdot t)$$

ou ainda

$$x(t) = \begin{bmatrix} r_0 \\ r_0 k_1/(k_2 - k_1) \\ -r_0 k_2/(k_2 - k_1) \end{bmatrix} \exp(-k_1 t) - \begin{bmatrix} 0 \\ k_1 r_0/(k_2 - k_1) \\ -k_1 r_0/(k_2 - k_1) \end{bmatrix} \exp(-k_2 t) + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ r_0 \end{bmatrix}$$

Finalmente, admitimos que o alimento ao chegar no intestino é excretado na forma de fezes, depois de um certo período médio de tempo τ, ou seja, a quantidade de fezes produzida no instante $t > \tau$, é em média, a quantidade de alimento que chegou no intestino até o instante $t - \tau$. Então, desprezando a perda de matéria que entra nos vasos sanguíneos, a quantidade de fezes produzida até o instante t, é dada por

$$w(t) \cong v(t - \tau) \quad \text{para} \quad t > \tau .$$

se $k_1 \neq k_2$, resulta

$$(3) \qquad w(t) \cong r_0 - \frac{r_0}{k_2 - k_1}\left(k_2 e^{-k_1(t-\tau)} - k_1 e^{-k_2(t-\tau)}\right)$$

para todo $t > \tau$.

A importância deste modelo consiste em se poder estabelecer o valor nutricional de vários alimentos selecionados, assim como sua granulação adequada para serem melhor aproveitados na digestão. Para tal, é suficiente medir a excreção fecal, dando-a como função do tempo depois que o animal for alimentado com uma quantidade constante r_0.

A permanência de um alimento no sistema digestivo é um dos fatores responsáveis pelo melhor aproveitamento deste alimento. Assim, uma simples análise gráfica da excreção fecal via modelo matemático pode fornecer um método eficiente na preparação de alimentos (The Digestive Process of Sheep, de Horelick e Koot).

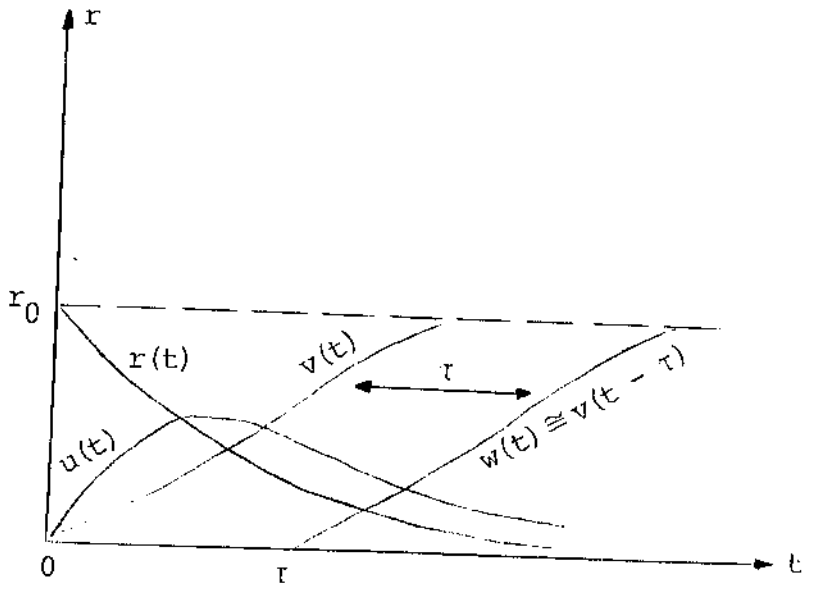


Figura 2 - Digestão de um ruminante.

3.2.2 - MÉTODO DA TRANSFORMADA DE LAPLACE

No caso das funções de entrada serem descontínuas, usa-se a transformada de Laplace para resolver o sistema (3.1.2). Portanto, tomando a transformada de Laplace da 1ª equação do sistema (3.1.2), resulta:

$$SX(s) - x(0) = AX(s) + BU(s). \tag{3.2.8}$$

Rearranjando a equação (3.2.8). obtemos

$$(SI - A)X(s) = x(0) + BU(s)$$

donde

$$X(s) = (SI - A)^{-1} x(0) + (SI - A)^{-1} BU(s). \tag{3.2.9}$$

A transformada inversa nos dá

$$(3.2.10)\quad x(t) = L^{-1}[X(s)] = L^{-1}[(SI - A)^{-1}x(0)] + L^{-1}[(SI - A)^{-1}BU(s)].$$

Portanto, a função saída é dada por

$$(3.2.11)\quad y(t) = Cx(t) = C\,L^{-1}[(SI - A)^{-1}x(0)] + C\,L^{-1}[(SI - A)^{-1}\,BU(s)].$$

Para um sistema com condições iniciais zero, temos

$$(3.2.12)\qquad y(t) = L^{-1}[C(SI - A)^{-1}\,BU(s)] = L^{-1}[G(s)\,U(s)]$$

onde a função $G(s) = C(SI - A)^{-1}B$ é dita *a função de transferência* do sistema.

Comparando as equações (3.2.7) e (3.2.10) pode ser visto que a matriz de transição é dada por

$$(3.2.13)\quad \phi(t) = e^{At} = L^{-1}[(SI - A)^{-1}] = L^{-1}\left[\frac{adj(SI - A)}{|SI - A|}\right].$$

Escrevendo os elementos individuais da matriz de transição (3.2.13) como $\alpha_{ij}(s)$, resulta

$$e^{At} = L^{-1}\begin{bmatrix} \alpha_{11}(s) & \alpha_{12}(s) & \cdots & \alpha_{1n}(s) \\ \vdots & & & \\ \alpha_{n1}(s) & \alpha_{n2}(s) & \cdots & \alpha_{nn}(s) \end{bmatrix}$$

onde notamos que $|SI - A|$ aparece no denominador de todos os elementos $\alpha_{ij}(s)$. Da definição de autovalores, $|SI - A|$ tem fatores $(s - \lambda_k)$, $k = 1,2,\ldots,n$, correspondentes às raízes λ_k da equação $|\lambda I - A| = 0$. Desta forma

$$\alpha_{ij}(s) = \frac{a_{ij}(s)}{(s - \lambda_1)(s - \lambda_2) \ldots (s - \lambda_n)}$$

onde $a_{ij}(s)$ é um polinômio em s de grau $\leq (n - 1)$. Separando em frações parciais e assumindo que todos os autovalores são distintos, resulta

$$\alpha_{ij}(s) = \frac{\beta_1}{s - \lambda_1} + \frac{\beta_2}{s - \lambda_2} + \ldots + \frac{\beta_n}{s - \lambda_n} \tag{3.2.14}$$

onde $\beta_1,\ldots,\beta_n$ são constantes à determinar. Desse modo, cada elemento da matriz de transição e^{At}, terá a forma

$$\beta_1 e^{\lambda_1 t} + \beta_2 e^{\lambda_2 t} + \ldots + \beta_n e^{\lambda_n t}.$$

EXEMPLO 2. Existem alguns tipos específicos de modelos compartimentais que aparecem frequentemente em sistemas fisiológicos. Entre eles estão os chamados *sistemas Catenários*, nos quais os compartimentos conectam-se em série ou cadeia (ver figura 1).

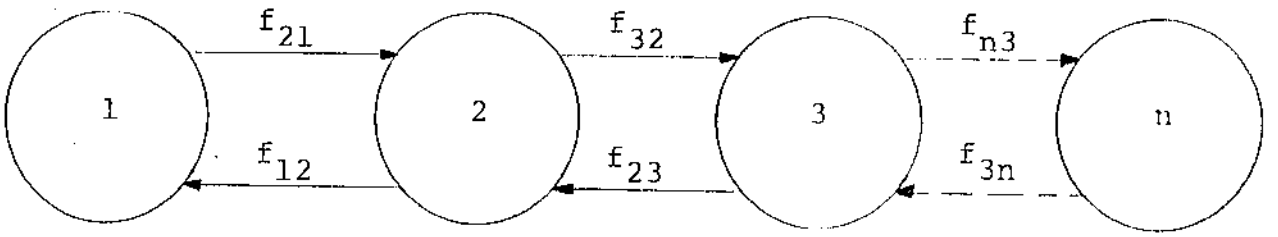


Figura 1 - Um sistema Catenário

n-Compartimental

De interesse especial são os sistemas Catenários onde existe entrada no compartimento 1 ou n, e apenas uma saída de um desses dois compartimentos.

Para um particular sistema Catenário tricompartimental com entrada no compartimento 1, e excreção somente no compartimento 3 (ver figura 2), temos os seguintes: $k_{21} = 3.71$; $k_{12} = 1.061$; $k_{23} = 0.340$; $k_{32} = 0.825$ e $k_{03} = 0.164$. Desejamos determinar $X_1(t)$, $X_2(t)$ e $X_3(t)$ $(t \geq 0)$, para $u_1(t) = \delta(t)$, $u_2(t) = u_3(t) = 0$ e $b_1 = 1$.

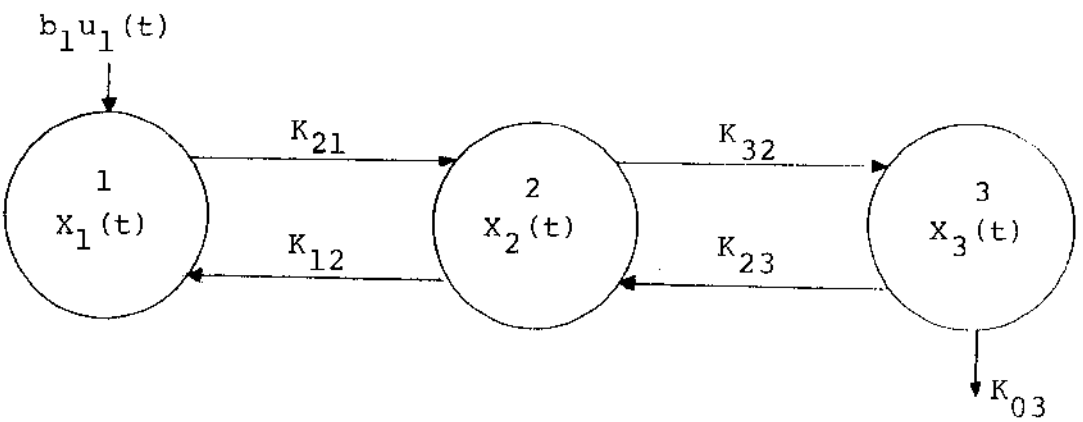


Figura 2 - Sistema Catenário tricompartimental de saída única.

onde $X_i(t)$ $(i = 1,2,3)$ é a quantidade de material no compartimento i, no instante $t \geq 0$. Portanto, as equações de balanço de massa do sistema, são:

$$(1) \quad \begin{cases} \dfrac{dX_1(t)}{dt} = -k_{21} X_1 + k_{12} X_2 + b_1 u_1(t) \\ \dfrac{dX_2(t)}{dt} = k_{21} X_1 - (k_{12} + k_{32}) X_2 + k_{23} X_3 \\ \dfrac{dX_3(t)}{dt} = k_{32} X_2 - (k_{03} + k_{23}) X_3. \end{cases}$$

Para os nossos dados particulares, temos

$$(2) \quad \begin{cases} \dfrac{dX_1(t)}{dt} = -3.71\, X_1 + 1.061\, X_2 + \delta(t) \\ \dfrac{dX_2(t)}{dt} = 3.71\, X_1 - 1.886\, X_2 + 0.34\, X_3 \\ \dfrac{dX_3(t)}{dt} = 0.825\, X_2 - 0.504\, X_3 \end{cases}$$

usando a transformada de Laplace , obtemos

$$\begin{cases} L\left[\dfrac{dX_1(t)}{dt}\right] = L\left[-3.71\,X_1 + 1.061\,X_2 + \delta(t)\right] \\ L\left[\dfrac{dX_2(t)}{dt}\right] = L\left[3.71\,X_1 - 1.886\,X_2 + 0.34\,X_3\right] \\ L\left[\dfrac{dX_3(t)}{dt}\right] = L\left[0.825\,X_2 - 0.504\,X_3\right] \end{cases}$$

onde $L\left[\dfrac{dX_1(t)}{dt}\right] = SX_1(s) - \underbrace{x_1(0)}_{\text{consideramos zero}}$

$$L\left[-3.71\,X_1 + 1.061\,X_2 + \delta(t)\right] = L\left[-3.71\,X_1\right] + L\left[1.061\,X_2\right] + L\left[\delta(t)\right] =$$

$$= -3.71\,L\left[X_1\right] + 1.061\,L\left[X_2\right] + 1 = -3.71\,X_1(s) + 1.061\,X_2(s) + 1\,.$$

Portanto, a transformada da 1ª equação do sistema , é

$$SX_1(s) = -3.71\,X_1(s) + 1.061\,X_2(s) + 1 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow SX_1(s) + 3.71\,X_1(s) - 1.061\,X_2(s) = 1$$

$$(S + 3.71)X_1(s) - 1.061\,X_2(s) = 1\,.$$

Procedendo de maneira análoga, encontramos as transformadas das duas outras equações do sistema. Assim, obtemos

$$\begin{cases} (S + 3.71)X_1(s) - 1.061\,X_2(s) = 1 \\ -3.71\,X_1(s) + (S + 1.886)X_2(s) - 0.34\,X_3(s) = 0 \\ -0.825\,X_2(s) + (S + 0.504)X_3(s) = 0 \end{cases}$$

donde tiramos

$$(3)\quad \begin{cases} X_1(s) = \dfrac{(S + 1.886)(S + 0.504) - 0.281}{(S + 5)(S + 1)(S + 0.1)} = \dfrac{S^2 + 2.39S + 0.669S}{(S + 5)(S + 1)(S + 0.1)} \\ X_2(s) = \dfrac{3.71(S + 0.504)}{(S + 5)(S + 1)(S + 0.1)} = \dfrac{3.71S + 1.8698}{(S + 5)(S + 1)(S + 0.1)} \\ X_3(s) = \dfrac{3.06}{(S + 5)(S + 1)(S + 0.1)} \end{cases}$$

Tomando as frações parciais de cada equação do sistema anterior, e realizando as transformações inversas de Laplace, resulta

$$(4)\quad \begin{cases} X_1(t) = 0.7\ e^{-5t} + 0.2\ e^{-t} + 0.1\ e^{-0.1t} \\ X_2(t) = -0.851\ e^{-5t} + 0.511\ e^{-t} + 0.34\ e^{-0.1t} \\ X_3(t) = 0.156\ e^{-5t} - 0.85\ e^{-t} + 0.694\ e^{-0.1t} \end{cases}$$

que são mostradas na figura 3. Observa-se que $X_2(0) = X_3(0) = 0$, e além disso $dX_3(0)/dt = 0$ porque não há conexão direta do compartimento de entrada ao compartimento 3 (de saída).

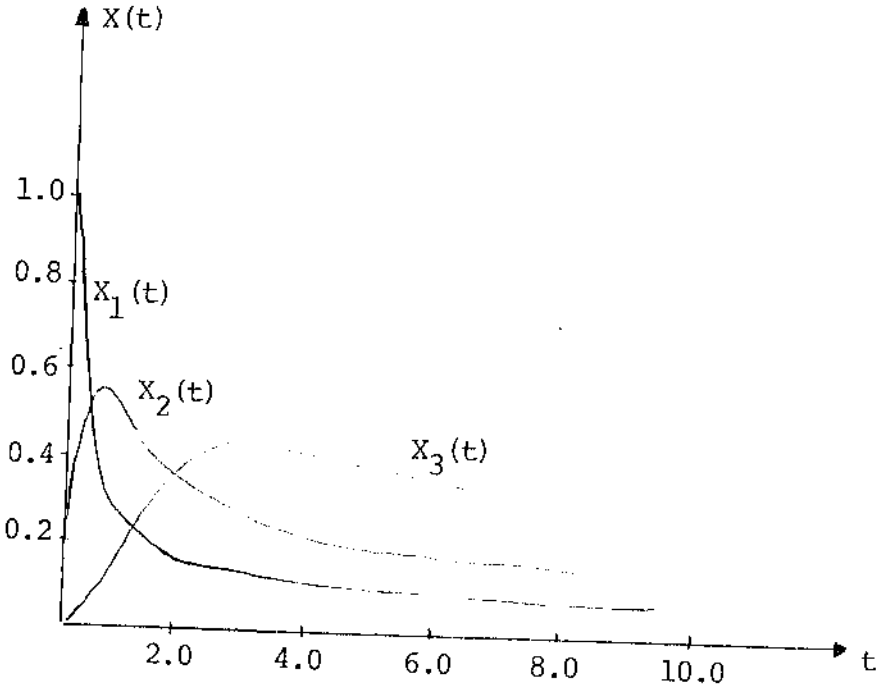


Figura 3 - Respostas à perturbação impulso unitário do compartimento 1. [3].

EXEMPLO 3. Um particular sistema Catenário tricompartimental fechado, da figura 1, apresenta $k_{12} = k_{21} = 2$ e $k_{23} = k_{32} = 1$. Desejamos encontrar as variáveis de estado $X_1(t)$, $X_2(t)$ e $X_3(t)$ para $t \geq 0$, se $u_1(t) = \delta(t)$ e $b_1 = 1$.

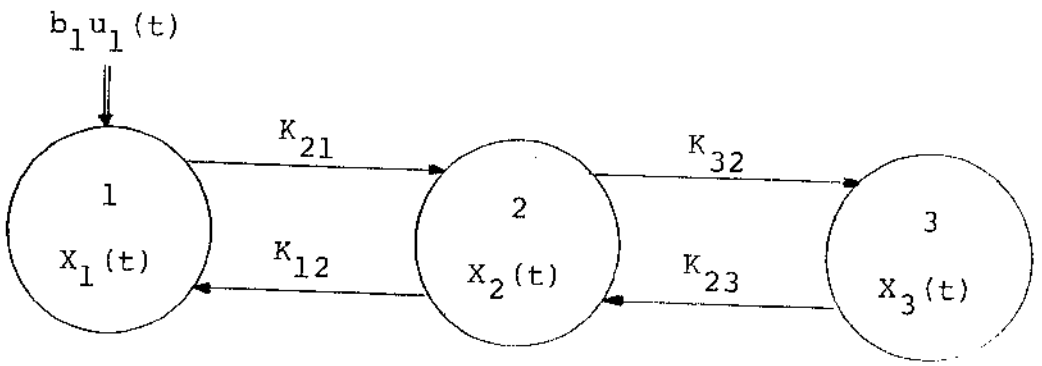


Figura 1 - Sistema Catenário tricompartimental fechado

Portanto, as equações de balanço de massa do sistema, são

$$(1)\qquad \begin{cases} \dfrac{dX_1(t)}{dt} = -k_{21}X_1(t) + k_{12}X_2(t) + b_1u_1(t) \\ \dfrac{dX_2(t)}{dt} = k_{21}X_1(t) - (k_{12} + k_{32})X_2(t) + k_{23}X_3(t) \\ \dfrac{dX_3(t)}{dt} = k_{32}X_2(t) - k_{23}X_3(t). \end{cases}$$

Para os dados particulares do sistema, temos

$$(2)\qquad \begin{cases} \dfrac{dX_1(t)}{dt} = -2X_1 + 2X_2 + \delta(t) \\ \dfrac{dX_2(t)}{dt} = 2X_1 - 3X_2 + X_3 \\ \dfrac{dX_3(t)}{dt} = X_2 - X_3 \end{cases}$$

usando a transformada de Laplace, obtemos

$$(3)\qquad \begin{cases} (S + 2)X_1(s) - 2X_2(s) = 1 \\ -2X_1(s) + (S + 3)X_2(s) - X_3(s) = 0 \\ -X_2(s) + (S + 1)X_3(s) = 0 \end{cases}$$

Resolvendo o sistema linear, encontramos

$$(4)\qquad \begin{cases} X_1(s) = \dfrac{(S + 3)(S + 1) - 1}{S(S + 1.268)(S + 4.732)} \\ X_2(s) = \dfrac{2(S + 1)}{S(S + 1.268)(S + 4.732)} \\ X_3(s) = \dfrac{2}{S(S + 1.268)(S + 4.732)} \end{cases}$$

que separando em frações parciais cada equação do sistema e realizando as transformações inversas de Laplace, obtemos

$$(5)\qquad \begin{cases} X_1(t) = \frac{1}{3}\,(1 + e^{-1.268t} + e^{-4.732t}) \\ X_2(t) = \frac{1}{3} + 0.122\, e^{-1.268t} - 0.455 e^{-4.732t} \\ X_3(t) = \frac{1}{3} - 0.455\, e^{-1.268t} + 0.122\, e^{-4.732t} \end{cases}$$

que são mostradas na figura 2. Observa-se que $X_2(0) = X_3(0) = 0$, $X_1(0) = 1$ e $dX_3(0)/dt = 0$.

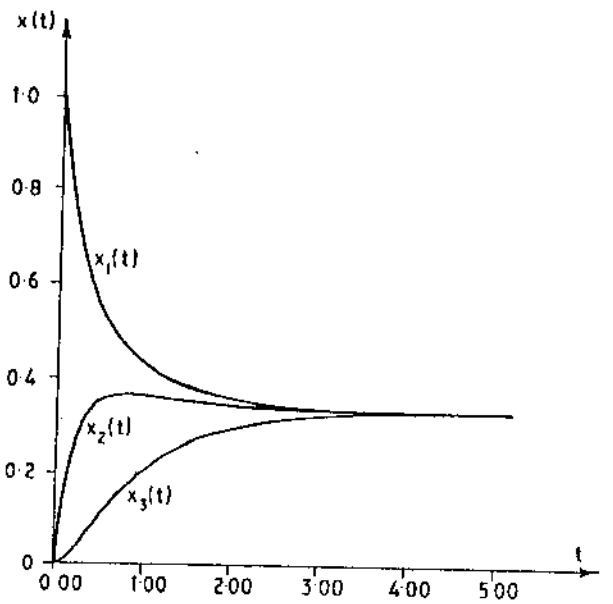


Figura 2 - Respostas à perturbação impulso unitário do compartimento 1. [3].

MODELO 1 - DIFUSÃO DE MATERIAL ATRAVÉS DE UMA MEMBRANA [2]

Uma célula, considerada de volume constante, é suspensa em um meio líquido homogêneo que contém uma solução de concentração $C_1(t)$; e $C_2(t)$ é a concentração da solução no interior da célula no instante t (supomos que a distribuição da solução através da célula depende somente do tempo). Por difusão, moléculas da solução entrarão na célula, assim como outras deverão sair. Dessa forma, existirá um fluxo de moléculas através da membrana celular em ambas as direções. Se $C_1 > C_2$, o fluxo de solução do líquido para a célula será maior que o que sai e vice-versa, se $C_1 < C_2$. A concentração final tende a se equilibrar, isto é, a concentração interior tende a ser a mesma que a do líquido ($C_1 = C_2$). A lei de Fick estabelece que: "O fluxo de substância por unidade de área é proporcional à diferença de concentração de ambos os lados da membrana".

Sejam V_1 o volume da célula (constante) e V_2 o volume do líquido que a envolve (também constante). O sistema bicompartimental fechado é mostrado na figura 1.

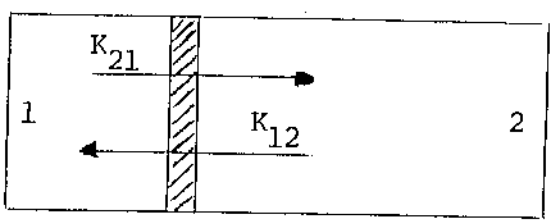


Figura 1

Assim, a lei de Fick permite escrever as equações

$$(1) \qquad \begin{cases} V_1 \dfrac{dC_1}{dt} = KA(C_2 - C_1) \\ V_2 \dfrac{dC_2}{dt} = KA(C_1 - C_2) \end{cases}$$

onde K é o coeficiente de difusão ou permeabilidade da membrana.

Supondo que $K_{12} = K_{21} = \frac{KA}{V}$, o sistema (1) pode ser reescrito como

$$(2) \qquad \begin{cases} \dfrac{dC_1}{dt} = -aC_1 + aC_2 \\ \dfrac{dC_2}{dt} = aC_1 - aC_2 \end{cases} \qquad \text{onde} \quad a = \frac{KA}{V} \text{ (constante).}$$

ou

$$\begin{pmatrix} \dfrac{dC_1}{dt} \\ \dfrac{dC_2}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -a & a \\ a & -a \end{pmatrix} \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix}.$$

O polinômio característico associado à matriz dos coeficientes, será

$$P(\lambda) = (-a - \lambda)^2 - a^2 = \lambda(2a + \lambda) = 0 .$$

Assim, os autovalores $\lambda = 0$ e $\lambda = -2a$ nos fornecem os autovetores

$$V_1 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad V_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \end{pmatrix}$$

A solução de (2) será, pois

$$(3) \qquad \begin{cases} C_1(t) = A_1 + A_2\, e^{-2at} \\ C_2(t) = A_1 - A_2\, e^{-2at} \end{cases}$$

Se considerarmos as condições iniciais $C_1(0) = C_1^0$ e $C_2(0) = C_2^0$, teremos: $C_1^0 = A_1 + A_2$ e $C_2^0 = A_1 - A_2$. Donde,

$$A_1 = \frac{C_1^0 + C_2^0}{2} \quad \text{e} \quad A_2 = \frac{C_1^0 - C_2^0}{2}\,.$$

Reescrevemos as equações (3) como:

$$(4) \qquad \begin{cases} C_1(t) = \dfrac{C_1^0 + C_2^0}{2} + \left(\dfrac{C_1^0 - C_2^0}{2}\right) e^{-2at} \\ C_2(t) = \dfrac{C_1^0 + C_2^0}{2} - \left(\dfrac{C_1^0 - C_2^0}{2}\right) e^{-2at} \end{cases}$$

Assim, quando $t \to \infty$, $C_1(t)$ e $C_2(t)$ tendem à mesma concentração $\dfrac{C_1^0 + C_2^0}{2}$, média das concentrações iniciais.

MODELO 2 - ABSORÇÃO DE POTÁSSIO PELAS CÉLULAS VERMELHAS DO SANGUE [1,2].

No fluxo sanguíneo humano, os íons de potássio são continuamente movidos do plasma para as células vermelhas do sangue (hemácias) e vice-versa. As superfícies das hemácias são permeáveis aos íons de potássio. As razões com que estes íons entram ou saem das hemácias para o plasma são geralmente distintas. Se considerarmos todos os glóbulos vermelhos indistintamente, então a fisiologia do fluxo sanguíneo sugere dois compartimentos ao sistema (figura 1)

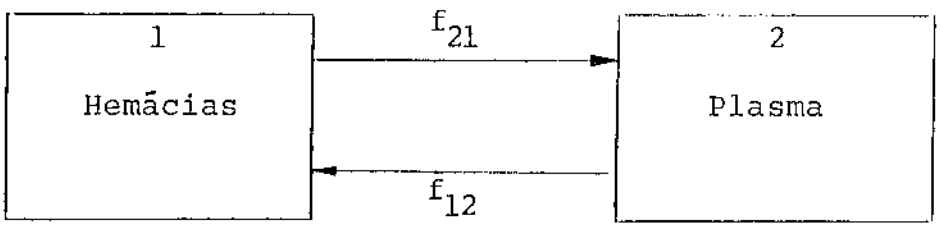


Figura 1 - Sistema fechado de 2 compartimentos representando a transferência de íons de potássio.

Sabe-se que o potássio está concentrado nas células vermelhas do sangue por um mecanismo de transporte ativo não linear. Entretanto, dados experimentais relatados por Sheppard e Martin, mostram que os níveis de potássio no plasma e nas hemácias permanecem relativamente constantes no tempo. Portanto, podemos considerar um sistema em estado estacionário. Seja $X_i(t)$ a quantidade de íons de potássio radioativo presente no compartimento i

$(i = 1,2)$ em $t \geq 0$. Logo, as equações diferenciais que descrevem a distribuição de um indicador, são lineares, e tem o seguinte modelo matemático:

$$(1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dX_1}{dt} = -f_{21}\, X_1(t) + f_{12}\, X_2(t) \\ \dfrac{dX_2}{dt} = f_{21}\, X_1(t) - f_{12}\, X_2(t) \end{cases}$$

Pela hipótese de estado estacionário, X_1, X_2, f_{21} e f_{12} são todos constantes. Em $t = 0$, uma pequena e conhecida dose D de íons de potássio radioativo K^{42+} (o indicador) é injetado no plasma sanguíneo. Em determinados instantes $t_1, t_2, \ldots, t_m$, posteriores a zero, são drenadas amostras do plasma sanguíneo e as quantidades $\hat{X}_2(t_1)$, $\hat{X}_2(t_2), \ldots, \hat{X}_2(t_m)$ de radioatividade em cada uma destas amostras são medidas. estas medidas estão representadas na figura 2 abaixo:

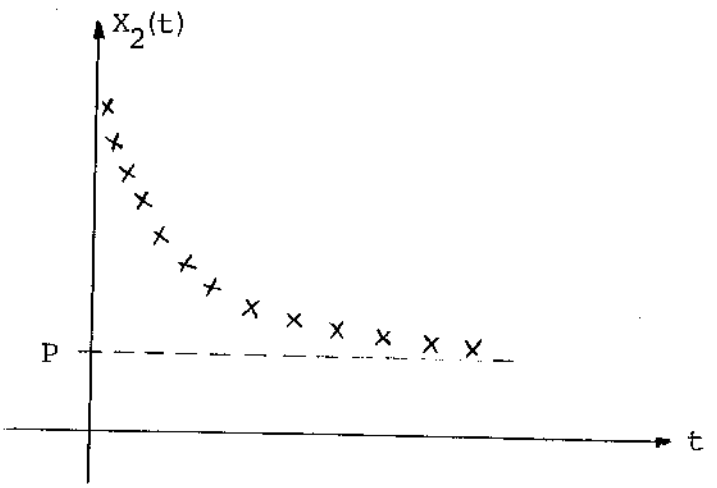


Figura 2 - Absorção de K^{42+} pelas células vermelhas.

Destes dados esperamos determinar as permeabilidades (isto é, f_{12} e f_{21}) das células vermelhas superficiais do sangue para o potássio.

Uma suposição básica é que a quantidade total de indicador no sistema é D (pois, num sistema fechado não pode haver perda de material), isto é,

$$X_1(t) + X_2(t) = D \quad \text{para} \quad t \geq 0.$$

Donde $X_1(t) = D - X_2(t)$ que substituindo na 2ª equação do modelo (1) obtemos

$$\frac{dX_2}{dt} = f_{21}(D - X_2) - f_{12} X_2 \tag{2}$$

que envolve somente X_2, observada em tempos discretos, e as constantes desconhecidas f_{21} e f_{12}. Usando a condição inicial $X_2(0)=D$, a solução de (2), é:

$$X_2(t) = P\,[1 + (f_{12}/f_{21})\exp(mt)] \tag{3}$$

onde

$$P \equiv f_{21}D/(f_{21} + f_{12}) \quad \text{e} \quad m \equiv -(f_{21} + f_{12}). \tag{4}$$

De (3) obtemos:

$$\ln\,|(X_2(t)/p) - 1| = mt + b\,, \tag{5}$$

onde

(6) $$b \equiv \ell n(f_{12}/f_{21}).$$

Denotemos $f(t) = \ell n\,[X_2(t)/p - 1] = mt + b$, e consideremos $\hat{f}(ti)$ os valores de f quando as quantidades observadas $\hat{X}_2(ti)$ forem substituidas por $X_2(t)$, $i = 1,2,\ldots,m$.

Considere os dados da tabela 1.

t	0	250	700	1200	1700
$X_2/P - 1$	5	3.2	1.6	0.6	0.2
$\ell n(X_2/P - 1)$	1.6094	1.1632	0.47	-0.5108	-1.6094

Ajusta-se uma reta $f(t) = \ell n\,[X_2/P - 1] = mt + b$ através dos pares de pontos dados na tabela (1) para estimar $\hat{m}$ e $\hat{b}$ para m e b, respectivamente. Sempre que as estimativas de $\hat{m}$ e $\hat{b}$ são encontradas, então os únicos valores para f_{21} e f_{12} são prontamente determinados. De (3) e (6) chegamos nas equações não lineares

$$f_{21} + f_{12} = -\hat{m} \; ; \quad f_{12}/f_{21} = \exp(\hat{b})$$

donde encontramos a solução:

$$f_{21} = -\hat{m} / [1 + \exp(\hat{b})]$$

$$f_{12} = f_{21} \cdot \exp(\hat{b}).$$

Portanto, uma vez encontrada a reta ajustada $\hat{f}(t) = \hat{m}t + \hat{b} = 1,66708 - 0,001874t$, onde $\hat{m} = -0,001874$ e $\hat{b} = 1,66708$; teremos:

$$f_{21} = 0,001874/[1 + \exp(1,66708)] = 0,000354$$

e

$$f_{12} = 0,000354 \quad * \quad \exp(1,66708) = 0,001875$$

Para estimar o erro relativo cometido na determinação da reta ajustada $\hat{f}(t) = 1,66708 - 0,001874t$; calculamos:

$\hat{f}(0) = 1,66708$

$\hat{f}(250) = 1,19858$

$\hat{f}(700) = 0,35528$

$\hat{f}(1200) = -0,58172$

$\hat{f}(1700) = -1,51872$

} que são chamados os valores calculados, e que juntamente com os valores dados na tabela (1) vão estimar o erro relativo (ER) através da fórmula:

$$ER = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^{n} [X_{dado}(ti) - X_{calc.}(ti)]^2}{\sum_{k=1}^{n} X^2_{dado}(ti)}} = \frac{\| X_{dado} - X_{calc.} \|}{\| X_{dado} \|}.$$

Donde, decorre que

$$ER = \frac{(1,6094-1,66708)^2+(1,1632-1,19858)^2+(0,47-0,35528)^2+(-0,5108+0,58172)^2+(-1,6094+1,51872)^2}{1,6094^2+1,1632^2+0,47^2+(-0,5108)^2+(-1,6094)^2}$$

$$ER = \sqrt{\frac{0,003327+0,001252+0,013161+0,004952+0,008223}{7,01519}}$$

$$ER = \sqrt{\frac{0,030915}{7,01519}} = \sqrt{0,004407} = 0,066385 = 6,64\% \cong 7\%.$$

Portanto, o erro relativo menor que 10%, é bem razoável.

EXEMPLO 4 - O SISTEMA MAMÁRIO [3]

Um exemplo interessante de sistema compartimental é o *sistema mamário*. Num *sistema mamário*, um compartimento atua como "mãe" ou compartimento central (nº1) e todos os outros compartimentos são "filhos". A conectividade ocorre somente entre o compartimento *mãe* e cada compartimento *filho* (ver figura 1). A matriz compartimental A de um sistema mamário, tem elementos não-nulos somente na primeira linha, primeira coluna e sobre a diagonal principal.

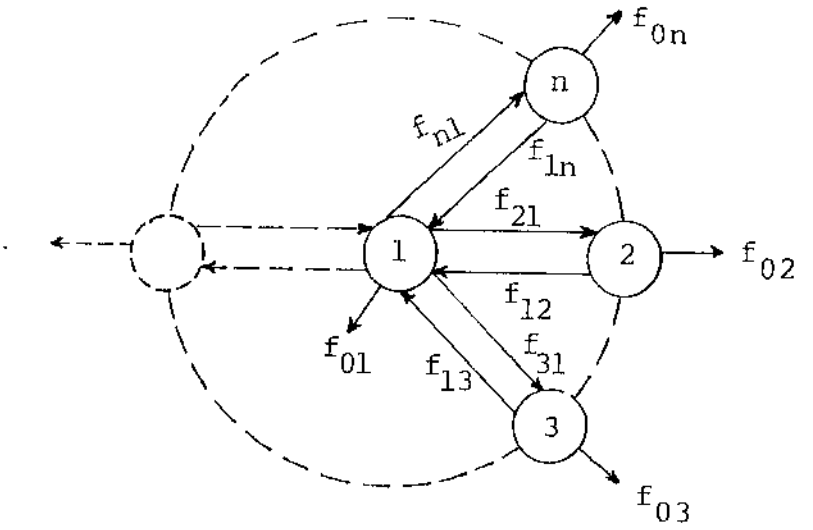


Figura 1 - Um sistema mamário n-compartimental.

Em muitas aplicações do modelo mamilar, existe a priori o conhecimento de que há excreção em somente um compartimento.

Consideremos um particular sistema mamilar tricompartimental (ver figura 2) com excreção somente do compartimento central, do qual conhecemos as permeabilidades $K_{21} = 1,709$; $K_{12} = 2,065$; $K_{31} = 1,255$; $K_{13} = 0,325$; $K_{01} = 0,746$; e a entrada $u_1(t) = \delta(t)$, para $t \geq 0$, e a distribuição de entrada $b_1 = 1$. Desejamos determinar as variáveis de estado $x_1(t)$, $x_2(t)$ e $x_3(t)$.

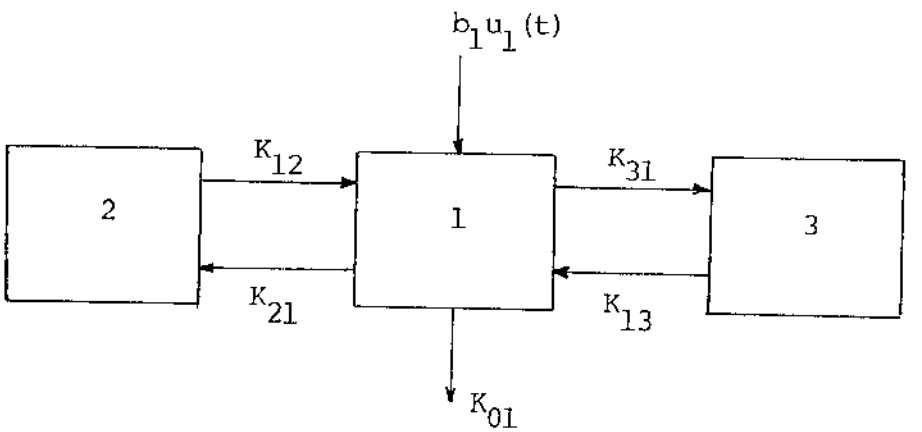


Figura 2 - Um sistema mamário tricompartimental

Portanto, as equações de balanço de massa do sistema, são:

$$(1)\qquad \begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = -3.71x_1 + 2.065x_2 + 0.325x_3 + \delta(t) \\ \dfrac{dx_2}{dt} = 1.709x_1 - 2.065x_2 \\ \dfrac{dx_3}{dt} = 1.255x_1 - 0.325x_3 \end{cases}$$

usando a transformada de Laplace, obtemos o sistema algébrico

$$(2)\qquad \begin{cases} (s + 3.71)X_1(s) - 2.065X_2(s) - 0.325X_3(s) = 1 \\ -1.709X_1(s) + (s + 2.065)X_2(s) = 0 \\ -1.255X_1(s) + (s + 0.325)X_3(s) = 0 \end{cases}$$

Donde tiramos

$$(3)\qquad \begin{cases} X_1(s) = \dfrac{(s + 2.065)(s + 0.325)}{s^3 + 6.1s^2 + 5.6s + 0.5} = \dfrac{(s + 2.065)(s + 0.325)}{(s + 5)(s + 1)(s + 0.1)} \\ X_2(s) = \dfrac{1.709(s + 0.325)}{(s+5)(s+1)(s+0.1)} \\ X_3(s) = \dfrac{1.255(s + 2.065)}{(s+5)(s+1)(s+0.1)} \end{cases}$$

Tomando as frações parciais de cada expressão acima, obtemos

$$X_1(s) = \frac{0.7}{s+5} + \frac{0.2}{s+1} + \frac{0.1}{s+0.1}$$

donde

$$X_1(t) = 0.7e^{-5t} + 0.2e^{-t} + 0.1e^{-0.1t}.$$

Analogamente obtemos

$$\begin{cases} X_2(t) = -0.408e^{-5t} + 0.32e^{-t} + 0.088e^{-0.1t} \\ X_3(t) = -0.188e^{-5t} - 0.371e^{-t} + 0.559e^{-0.1t} \end{cases}$$

ou graficamente

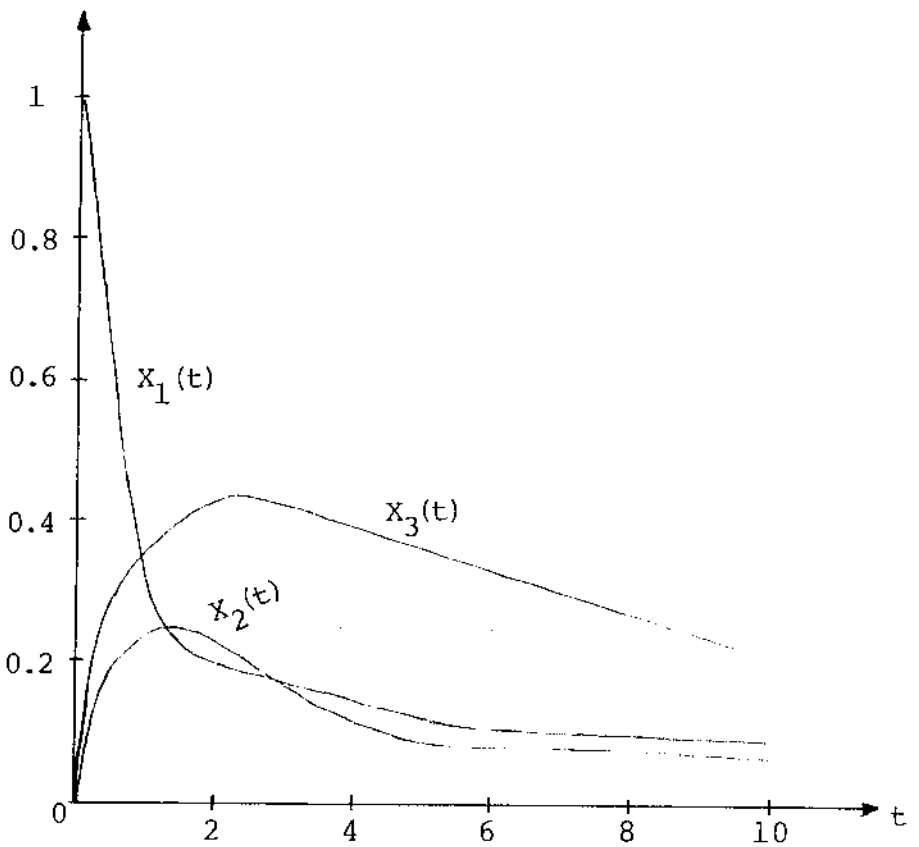


Figura 3 - Resposta do modelo para uma perturbação impulso unitário do compartimento 1.

3.3. ESTABILIDADE DO MODELO COMPARTIMENTAL LINEAR

3.3.1 - DEFINIÇÕES

Consideremos o sistema linear autônomo

$$(3.3.1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = A\,x(t) \ , \quad t \geq 0 \\ \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

onde $x \in \mathbb{R}^n$, e A é uma matriz $n \times n$ de termos constantes.

DEFINIÇÃO 1: Um ponto de equilíbrio do sistema (3.3.1) é uma solução do sistema tal que $\dfrac{dx}{dt} = 0$. Portanto, os pontos de equilíbrio são soluções da equação algébrica linear homogênea $Ax = 0$.

DEFINIÇÃO 2: Um ponto de equilíbrio x_p é dito *estável* quando para cada $\varepsilon>0$, é possível encontrar um $\delta > 0$ tal que para qualquer solução $x(t)$ do sistema (3.3.1) satisfazendo $\|x(0) - x_p\| < \delta$, então $\|x(t) - x_p\| < \varepsilon$, para todo $t \geq 0$.

DEFINIÇÃO 3: Um ponto de equilíbrio x_p do sistema (3.3.1) é *assintoticamente estável*, se é estável, e se existe um número $\delta_0 > 0$ tal que para qualquer solução $x(t)$ onde $\|x(0) - x_p\| < \delta_0$, temos também que $\lim_{t \to \infty} \|x(t) - x_p\| = 0$. Neste caso as trajetórias, não somente são vizinhas do ponto de equilíbrio, como tendem a esse ponto. Um ponto de equilíbrio que não é estável é denominado *instável*.

3.3.2 - ESTABILIDADE DO MODELO

Conforme modelo compartimental linear geral, a matriz $A_{n\times n}$ tem elementos

$$a_{ij} = f_{ij} , \quad i \neq j$$

$$a_{ii} = - \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} f_{ji} - f_{0i}.$$

Deste modo, a forma compartimental obriga todos os elementos sobre a diagonal principal de A a serem não-positivos, e todos os outros elementos a serem não-negativos. Além disso,

$$|a_{ii}| \geq \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} f_{ji} \tag{3.3.2}$$

a igualdade ocorre somente quando $f_{0i} = 0$. Portanto, uma matriz compartimental, tem as seguintes características:

(a) Todo elemento fora da diagonal principal é não-negativo;

(b) Cada elemento diagonal é não-positivo;

(c) a soma dos elementos de qualquer coluna é não-positiva.

Assim, por exemplo, o sistema

$$\begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = -x_1 + x_2 + u_1 \\ \dfrac{dx_2}{dt} = x_1 + x_2 + u_2 \end{cases}$$

é não-compartimental porque a_{22} é positivo.

Consideremos o modelo compartimental (3.1.1)

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = Ax(t) + b(t) , \quad t \geq 0 \\ x(0) = x_0 \end{cases}$$

um sistema *aberto* no qual o vetor b de entrada é constante e a matriz A é não-singular (se o sistema fosse fechado A seria singular).

TEOREMA 3.3.1 - A parte real de qualquer autovalor de A é não-positiva. Além disso, a matriz não tem autovalores puramente imaginários.

DEMONSTRAÇÃO. O teorema círculo de Gerschgorin para autovalores de qualquer matriz quadrada A, declara que, se o disco circular D_K no plano complexo for definido por

$$D_K \equiv \{Z: |Z - a_{KK}| \leq \sum_{i \neq K} |a_{iK}|\}, \quad K = 1,2,\ldots,n,$$

então todos os autovalores de A estarão contidos na reunião dos discos D_K. Em particular, se A for uma matriz compartimental, teremos $a_{iK} \geq 0$ para todo $i \neq K$, e portanto a soma de todos os elementos da K-ésima coluna será $(-a_{0K})$, então

$$\sum_{i \neq K} a_{iK} = - a_{0K} - a_{KK} \leq - a_{KK} = |a_{KK}|; \quad K = 1,2,\ldots,n .$$

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Desta forma D_K estará contido na região circular

$$|z - a_{KK}| \leq |a_{KK}|.$$

Visto que, qualquer autovalor está em pelo menos uma destas regiões, então a parte real do autovalor está no semi-plano esquerdo. Além disso, devido à forma de disco destas regiões , nenhum autovalor pode situar-se no eixo imaginário (exceto os autovalores nulos). [1]

Portanto, se existir um conjunto completo de autovetores $\{v_i\}$ de A, a solução geral do modelo será da forma[1]

$$x(t) = \sum_{K=1}^{n} C_K \exp(\lambda_K t) v_K - A^{-1}b \qquad (3.3.3)$$

onde $Re(\lambda_K) < 0$ para todo K, e C_K é constante. Escrevemos cada autovalor em termos de suas partes real e imaginária,

$$\lambda_K = \gamma_K + iw_K$$

donde obtemos

$$|C_K \exp(\lambda_K t)| = |C_K| \exp(\gamma_K t).$$

Portanto, a parte real γ_K determina a taxa de crescimento da exponencial. Visto que $\gamma_K < 0$, $\exp(\gamma_K t) \to 0$ quando $t \to \infty$; logo o sistema estabiliza-se em $x(t) \to x_e = - A^{-1}b$, para qualquer dose

inicial $x(0) = x_0$. Esta convergência de $x(t)$ para x_e quando $t \to \infty$ diz que o modelo é *assintoticamente estável*.

O equilíbrio x_e é tal que $0 = \frac{dx_e}{dt} = Ax_e + b$. Portanto, se x for uma solução de $\frac{dx}{dt} = Ax + b$ e Z for definido por $Z \equiv x - x_e$, então Z satisfará o sistema homogêneo

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = AZ \\ Z(0) = x(0) - x_e. \end{cases}$$

Devido ao autovalor λ_n de A ser dominante (isto é, $\lambda_K \leq \lambda_n$, $K = 1,2,\ldots,n-1$), o termo de (3.3.3) contendo λ_n afetará a trajetória da curva-solução quando t for muito grande. Para moderar os grandes valores de t, a solução (3.3.3) é aproximada por

(3.3.4) $$\boxed{x(t) \cong C_n \exp(\lambda_n t) v_n - A^{-1} b}$$

equação de estabilidade do modelo compartimental.

Os limites do autovalor λ_n são estabelecidos pelo teorema 3.3.2.

TEOREMA 3.3.2. Seja $A \equiv [a_{ij}]_{n\times n}$ qualquer matriz compartimental para a qual S e s são respectivamente a maior e a menor soma de linha, e a_{0j} o simétrico da soma de coluna

$$a_{0j} = -\sum_{i=1}^{n} a_{ij} \qquad (j = 1,2,\ldots,n).$$

Então, o autovalor λ_n de A de menor módulo satisfaz:

(a) $s \leq \lambda_n \leq \min\{0, S\}$

(b) $|\lambda_n| \leq \min_{1\leq i\leq n} |a_{ii}|$

(c) $\min_{1\leq j\leq n} a_{0j} \leq |\lambda_n| \leq \max_{1\leq j\leq n} a_{0j}$

PROVA. Considere a matriz $A + CI \geq 0$ para $C \equiv \max|a_{ii}|$. Pelo argumento padrão de continuidade, substituiremos cada elemento zero na matriz $A + CI$ por algum $\varepsilon > 0$ arbitrário. Então, a nova matriz assim construída terá todos os seus elementos positivos. Podemos, agora, assumir que $A + CI > 0$.

Pela teoria de Perron-Frobenius, podemos concluir que existe um autovetor

$$W \equiv [W_1, W_2, \ldots, W_n]^T > 0$$

correspondente ao autovalor dominante

raio espectral de M.

$$\lambda_n + c = \rho(A + CI) ;$$

isto é, $\lambda_n + c$ é o autovalor de $A+CI$ de maior módulo.

onde $\rho(M) \equiv \max\{|r|: r \text{ é um autovalor de } M\}$.

Seja $W_\ell \equiv \max_i W_i$ e $W_t \equiv \min_i W_i > 0$.

A equação $(A + CI)W = (\lambda_n + c)W$ implica em

$$\sum_{j\neq i} a_{ij}W_j = (\lambda_n - a_{ii})W_i, \quad i = 1,2,\ldots,n. \tag{3.3.5}$$

Se $i = \ell$, então observamos de (3.3.5) que

$$\left(\sum_{j \neq \ell} a_{\ell j}\right) W_\ell \geq (\lambda_n - a_{\ell\ell}) W_\ell$$

ou que $$S \geq \sum_{j=1}^{n} a_{\ell j} \geq \lambda_n . \qquad [1]$$

Para as matrizes dos sistemas compartimentais de saída única, a propriedade (c) do teorema (3.3.2) reduz-se para

(3.3.6) $$0 \leq |\lambda_n| \leq a_{0m} ,$$

onde o sistema tem saída somente do m-ésimo compartimento.

CAPÍTULO 4 - SISTEMAS COMPARTIMENTAIS NÃO LINEARES

4.1 - INTRODUÇÃO

Não existem métodos sistemáticos que possam resolver analiticamente o sistema de equações diferenciais de primeira ordem

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(t,x_1,x_2,\ldots,x_n) \; ; \quad i = 1,2,\ldots,n \tag{4.1}$$

quando as funções f_i não forem lineares em $x_1,\ldots,x_n$. Entretanto, em boa parte das aplicações reais, não é necessário conhecer as expressões analíticas para as soluções $x(t)$ do sistema (4.1), e sim algumas de suas propriedades.

4.2 - SISTEMAS AUTÔNOMOS QUASE LINEARES

Um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem, da forma

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1,x_2,\ldots,x_n) \; ; \quad i = 1,2,\ldots,n \tag{4.2}$$

é denominado sistema dinâmico (ou *autônomo*, pois as funções f_i não dependem explicitamente do tempo). De modo que, podemos escrever a equação (4.2) na forma

$$\frac{dX}{dt} = f(X) \; , \; X \in \mathbb{R}^n \; . \tag{4.3}$$

Consideremos o sistema autônomo geral de segunda ordem

$$(4.4) \qquad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = F(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x,y) . \end{cases}$$

seja (x_0,y_0) um ponto de equilíbrio isolado de (4.4), isto é,

$$F(x_0,y_0) = 0 \quad , \quad G(x_0,y_0) = 0$$

e $\varepsilon > 0$ tal que $F(x,y) \neq 0$, $G(x,y) \neq 0$ para todo par $(x,y) \neq (x_0,y_0)$ com (x,y) pertencente ao círculo de centro (x_0,y_0) e raio ε. Para analisar o comportamento das trajetórias nas vizinhanças do ponto de equilíbrio podemos, sem perda de generalidade, considerar $x_0 = 0$ e $y_0 = 0$ (se $x_0 \neq 0$ e $y_0 \neq 0$ fazemos a substituição $x = x_0 + u$, $y = y_0 + v$). Considerando as funções $F(x,y)$ e $G(x,y)$ contínuas com derivadas de primeira ordem também contínuas numa vizinhança de $(0,0)$, podemos expandí-las pela *fórmula de Taylor* obtendo o sistema (4.4) na seguinte forma:

$$(4.5) \qquad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = F(x,y) = F(0,0) + x\,\dfrac{\partial F}{\partial x}(0,0) + y\,\dfrac{\partial F}{\partial y}(0,0) + F_1(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = G(x,y) = G(0,0) + x\,\dfrac{\partial G}{\partial x}(0,0) + y\,\dfrac{\partial G}{\partial y}(0,0) + G_1(x,y) \end{cases}$$

donde $F(0,0) = G(0,0) = 0$, e

$$\lim_{r \to 0} \frac{F_1(x,y)}{r} = \lim_{r \to 0} \frac{G_1(x,y)}{r} = 0 \tag{4.6}$$

em que $r = \sqrt{x^2 + y^2}$ (distância do ponto (x,y) à origem (0,0)).

Portanto, o comportamento das órbitas numa vizinhança do ponto de equilíbrio (0,0) é determinado pelo sistema linearizado

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = F_x(0,0)x + F_y(0,0)y \\ \dfrac{dy}{dt} = G_x(0,0)x + G_y(0,0)y \ . \end{cases} \tag{4.7}$$

De maneira geral, dizemos que um sistema autônomo é *quase linear*, se for da forma

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = ax + by + F_1(x,y) \\ \dfrac{dy}{dt} = cx + dy + G_1(x,y) \end{cases} \tag{4.8}$$

onde $F_1(x,y)$ e $G_1(x,y)$ satisfazem a propriedade (4.6).

Para o caso geral de um campo $f(X)$ em $\mathbb{R}^n$, onde a origem é o ponto de equilíbrio, podemos escrever

$$f(X) = AX + \theta(X)$$

onde $A_{ij} = \dfrac{\partial f_i}{\partial x_j}(0)$ e $\theta(X)$ é uma designação geral para as funções contínuas definidas em uma vizinhança da origem e que são

de ordem de nulidade inferior a X , isto é,

$$\theta(X) = \|X\| r(X) \quad \text{onde} \quad \lim_{\substack{X\to 0 \\ X\neq 0}} r(X) = 0 \quad \text{ou} \quad \lim_{\substack{X\to 0 \\ X\neq 0}} \frac{\theta(X)}{\|X\|} = 0 .$$

4.3 - ESTABILIDADE DOS SISTEMAS QUASE LINEARES

TEOREMA DA LINEARIZAÇÃO DE LYAPUNOV-POINCARÉ. Seja $f(X)$ um campo continuamente diferenciável numa vizinhança da origem, tal que $f(X) = AX + \theta(X)$. Desta forma afirmamos que:

1. se a matriz A for assintoticamente estável, o ponto $X = 0$ será assintoticamente estável para o campo $f(X)$;

2. se a matriz A tiver um dos seus autovalores λ tal que $Re(\lambda) > 0$, então o sistema será instável;

3. se todos os autovalores λ de A forem tais que $Re(\lambda) > 0$, o ponto crítico será repulsor, isto é, existirá uma vizinhança da origem V tal que se $X(t)$ for uma órbita não nula , existirá $t_0 < t$ de modo que $X(t) \notin V$.

DEMONSTRAÇÃO. Mostraremos que a função quadrática de Lyapunov $w(X) = PX \cdot X$ para o sistema linear $\dot{X} = AX$, tal como construída no teorema anterior, é suficiente. Para tal, analisemos a derivada desta função na direção do campo f.

$$\frac{\partial w}{\partial X} f(X) = 2PX \cdot (AX + \theta(X)) = 2PX \cdot AX + 2PX \cdot \theta(X) = -\|X\|^2 + 2PX \cdot \theta(X)$$

Porém

$$2PX \cdot \theta(X) \leq 2\|PX\| \cdot \|\theta(X)\| \leq \gamma\|X\| \cdot \|\theta(X)\| \leq \gamma \frac{\theta(X)}{\|X\|} \|X\|^2 .$$

Se tomarmos X em uma região Ω tal que $\gamma \frac{\|\theta(X)\|}{\|X\|} < 1 - \varepsilon$, (o que é possível, visto que $\lim_{X \to 0} \frac{\theta(X)}{\|X\|} = 0$) vemos que em Ω, $\text{grad } w \cdot f < -\varepsilon \|X\|^2$, e portanto, $w(X)$ é uma função de Lyapunov para o campo $f(X)$ na vizinhança da origem o que implica, pelo teorema de Lyapunov, a estabilidade assintótica (Para a demonstração dos outros ítens, ver [2]).

MODELO 1 . EPIDEMIAS [2]

Quando uma doença se espalha em uma comunidade "fechada" através do contato entre pessoas infectadas e sadias, temos uma epidemia. Como comunidade fechada consideramos aquela em que a população eventualmente diminui, se morrer alguém devido à doença em questão, e só pode aumentar quando ali nasce alguma criança, isto é, não se admite emigração e nem imigração.

Para cada espécie de doença contagiosa podemos estimar sua velocidade de alastramento, desde que tenhamos relacionadas as variáveis supostas essenciais em uma epidemia:

S(t): pessoas sadias, mas susceptíveis à epidemia, podendo ser infectadas quando em contato com pessoas que contraíram a doença;

I(t): pessoas infectadas e que podem transmitir a doença:

P(t): pessoas portadoras da doença, mas que não são transmissoras;

R(t): pessoas removidas - aquelas que são isoladas, ou mortas, ou curadas (tendo desenvolvido imunidade total ou temporária);

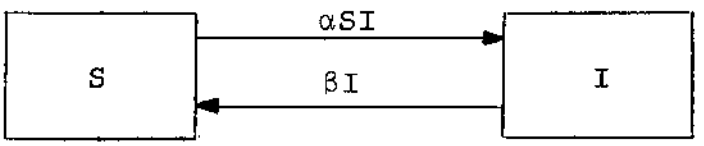
N = tamanho da população: $N = S + I + P + R$.

CASO 1 MODELO SIS. Consiste de uma doença na qual o indivíduo, ao recuperar-se não obtém nenhuma imunidade e pode ter uma recaída. O período de incubação é relativamente pequeno ($P \cong 0$) e as pessoas doentes não são isoladas ($R = 0$). Por exemplo: gripe.

(i) Consideremos a população N constante, assumindo que não haja mortes e nem nascimentos na comunidade.

Seja I_0 a quantidade inicial de indivíduos infectados, então $S_0 = N - I_0$ será a quantidade inicial de pessoas sadias.

Se α for a constante de proporcionalidade de transmissão da doença e β a constante de proporcionalidade de recuperação, poderemos esquematizar o ciclo da doença no seguinte diagrama Compartimental:



onde o aumento de I é proporcional à quantidade de "encontros" (SI) entre pessoas sadias e infectadas e a diminuição de I é proporcional à própria quantidade de I.

O diagrama favorece a elaboração matemática do modelo, indicando o sistema de equações diferenciais

$$(1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I \\ \dfrac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \end{cases}$$

onde

$$(2) \qquad S(t) + I(t) = N \text{ (constante)}.$$

O sistema (1), apesar de ser não linear, pode ser facilmente resolvido se usarmos a (2), substituindo o valor se S na segunda equação de (1). Assim, obtemos a única equação

$$\frac{dI}{dt} = \alpha(N - I)I - \beta I = \alpha I \left[\left(N - \frac{\beta}{\alpha}\right) - I \right]$$

Como $I(0) = I_0 > 0$, então por separação das variáveis, obtemos

$$I(t) = \frac{\alpha N - \beta}{\alpha + \left[(\alpha N - \beta) \frac{1}{I_0} - \alpha \right] e^{-(\alpha N - \beta)t}}$$

para $I \neq 0$ e $I \neq N - \frac{\beta}{\alpha}$. Como αN deve ser maior que β, temos que $I(t)$ tende a $(N - \frac{\beta}{\alpha})$ quando t cresce, e consequentemente $S(t) \to \frac{\beta}{\alpha}$. A enfermidade mantém-se em um nível constante na população

$$S = \frac{\beta}{\alpha} \qquad \text{e} \qquad I = N - \frac{\beta}{\alpha}.$$

O ponto $(\frac{\beta}{\alpha}, N - \frac{\beta}{\alpha})$ é o ponto de equilíbrio do sistema (1). Este ponto de equilíbrio pode ser obtido diretamente de (1) e (2), observando que

$$(3) \qquad -\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = \alpha I(S - \frac{\beta}{\alpha}).$$

Logo, se $I = 0$ ou $S = \frac{\beta}{\alpha}$, então $\frac{dS}{dt} = 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$ e portanto, não há epidemia (pois não há variação na população sadia nem na população infectada).

Se $I = 0 \Rightarrow$ (de $N = S + I$), $N = S$, isto é, todas as pessoas são sadias.

Se $S = \frac{\beta}{\alpha}$, por $N = S + I$, obtemos $I = N - \frac{\beta}{\alpha}$ e neste caso $\frac{dN}{dt} = -\frac{dS}{dt} = 0$.

Se estamos com uma quantidade $S > \frac{\beta}{\alpha}$ e $I \neq 0$, o ponto (S,I) sobre a reta $S = N - I$ tende ao valor $(\frac{\beta}{\alpha}, N - \frac{\beta}{\alpha})$, pois da equação (3), temos $\frac{dI}{dt} > 0$ e $\frac{dS}{dt} < 0$. Se $S < \frac{\beta}{\alpha}$, como $\frac{dS}{dt} > 0$ e $\frac{dI}{dt} < 0$, então o ponto (S,I) ainda se aproxima de $(\frac{\beta}{\alpha}, N - \frac{\beta}{\alpha})$ sobre a reta $S = N - I$. Neste caso, dizemos que o ponto $(\frac{\beta}{\alpha}, N - \frac{\beta}{\alpha})$ é assintoticamente estável (figura 4.1).

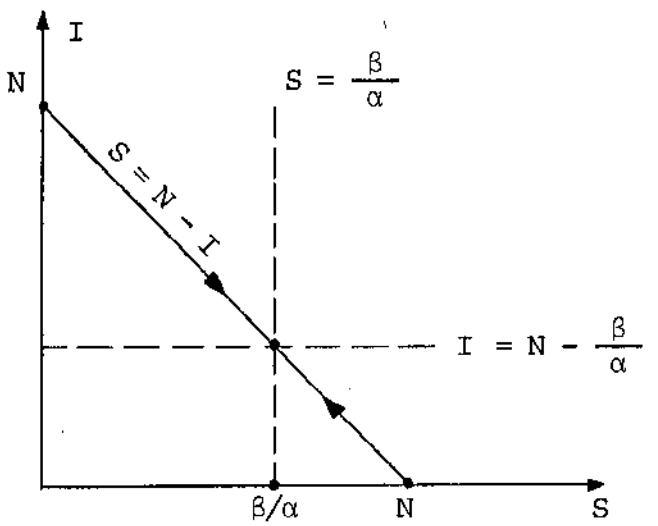


Figura 4.1 - Modelo SIS com população N constante.

A maior velocidade da epidemia é obtida quando $\frac{dI}{dt}$ atinge seu ponto máximo, isto é, quando $\frac{d^2I}{dt^2} = 0$.

$$\frac{d^2I}{dt^2} = \alpha(N - \frac{\beta}{\alpha}) - 2\alpha I = 0 \quad \Rightarrow \quad I^* = \frac{1}{2}(N - \frac{\beta}{\alpha})$$

ou seja, quando I for o ponto médio entre os dois pontos de equilíbrio (I = 0 e $I = N - \frac{\beta}{\alpha}$), conforme está ilustrado na figura 4.2 .

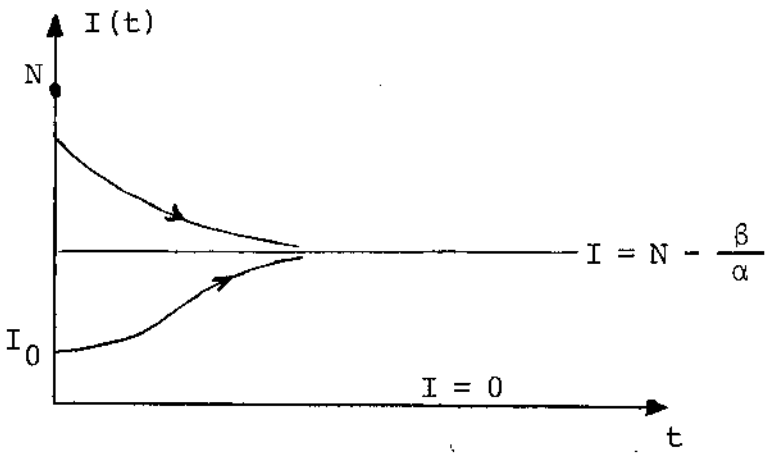


Figura 4.2 - Propagação da doença.
$I \equiv 0$ e $I \equiv N - \frac{\beta}{\alpha}$ são soluções constantes.

A análise para a população de pessoas sadias é análoga,

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha(N - S)S + \beta(N - S) = (N - S)(\beta - \alpha S); \quad 0 < S \leq N.$$

$$\frac{d^2S}{dt^2} = (N - S)(-\alpha) + (\beta - \alpha S)(-1) = 2\alpha S - (\alpha N + \beta) = 0 \ ,$$

donde $S^* = \frac{1}{2}(N + \frac{\beta}{\alpha})$.

Se $S < \frac{\beta}{\alpha}$, então $\frac{dS}{dt} > 0$ (S crescente) e $\frac{d^2S}{dt^2} < 0$ (concavidade

para baixo), como indica a figura 4.3 .

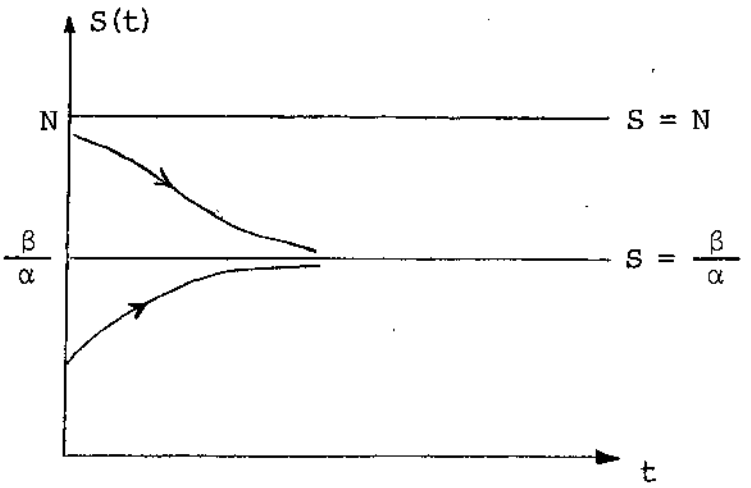


Figura 4.3 - $S = N$ e $S = \frac{\beta}{\alpha}$ são as soluções constante para S.

(ii) Consideremos agora a população N variável. Vamos supor inicialmente que todos os bebês nasçam sadios, com taxa de natalidade γ igual à taxa de mortalidade da população. Obtemos o seguinte sistema

$$(4) \qquad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I + \gamma N - \gamma S \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I - \gamma I \end{cases}$$

Ainda temos, neste caso, $N = S + I$ (N constante , apesar da população ter elementos renovados).

O sistema (4) se reduz à equação .

(5) $$\frac{dI}{dt} = \alpha I(N - \frac{\beta + \gamma}{\alpha} - I)$$

ou então a

(6) $$\frac{dS}{dt} = -\alpha(N - S)(S - \frac{\beta + \gamma}{\alpha}).$$

Observamos que $-\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt}$. Os pontos de equilíbrio de (4) são $I = 0$ e $I = N - \frac{\beta + \gamma}{\alpha}$ e da equação (5) são, $S = N$ e $S = \frac{\beta + \gamma}{\alpha}$. Neste caso, os resultados obtidos são análogos aos do caso (i), com a epidemia se estabilizando em $(S,I) = (\frac{\beta + \gamma}{\alpha}, N - \frac{\beta + \gamma}{\alpha})$.

Se a taxa de natalidade γ for diferente da taxa de mortalidade m, de fato teremos N variando e o sistema (4) vem modificado

(7) $$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I + \gamma N - mS \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I - mI \ . \end{cases}$$

Convém notar que $\frac{dN}{dt} = \frac{d(S + I)}{dt} = (\gamma - m)(S + I) = (\gamma - m)N$. Portanto, $N(t) = N_0 e^{(\gamma - m)t}$ com $N_0 = I_0 + S_0$.

Considerando o plano de fase (plano - SI) obtemos as isóclinas, isto é, as curvas onde uma das derivadas se anula, tomando

$$\begin{cases} \dfrac{dI}{dt} = 0 \Rightarrow I = 0 \quad \text{ou} \quad S = \dfrac{\beta + m}{\alpha} \\ \dfrac{dS}{dt} = 0 \Rightarrow I = \dfrac{S(\gamma - m)}{\alpha S - (\beta + \gamma)} \end{cases}.$$

Neste caso, não há ponto de equilíbrio, pois as isóclinas dadas por $\frac{dI}{dt} = 0$ não se encontram com a proveniente de $\frac{dS}{dt} = 0$. Para qualquer valor inicial $I_0 > 0$ a trajetória atinge o valor máximo para S quando intercepta a isóclina $I = \frac{S(\gamma - M)}{\alpha S - (\beta + \gamma)}$, enquanto $I \to \infty$ quando $t \to \infty$ (Ver figura 4.4).

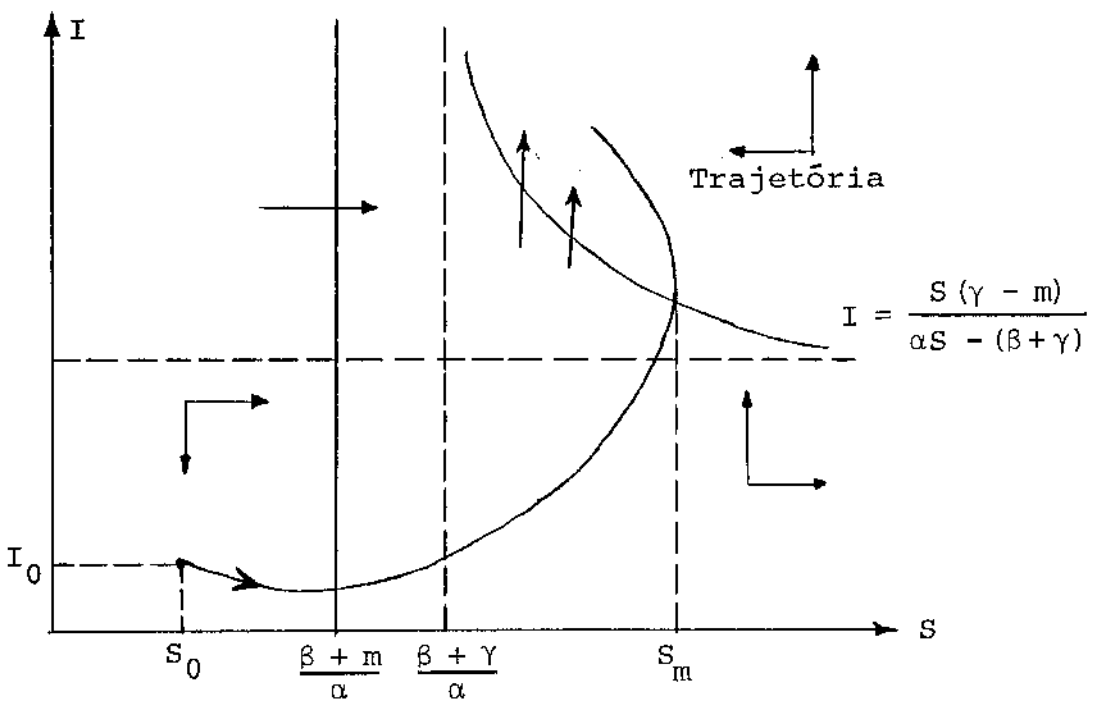


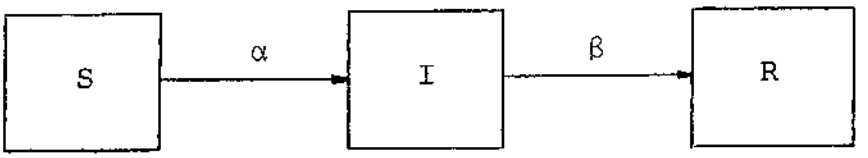
Figura 4.4 - Isóclinas e uma trajetória

modelo SIS (N variável)

CASO 2 MODELO SIR. Consiste de uma epidemia em que o indivíduo deve ser isolado, podendo ser curado e tornar-se imune à doença, ou morrer. Consideramos aqui o período de incubação relativamente pequeno ($P \cong 0$), e a população constante (contando também com os mortos). Então

(8) $$N = S(t) + I(t) + R(t) \quad \text{para todo} \quad t \geq 0.$$

Temos então, o sistema tricompartimental fechado:



As equações diferenciais que descrevem a dinâmica desta epidemia, são

(9) $$\begin{cases} \dfrac{dS}{dt} = -\alpha SI \\ \dfrac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \\ \dfrac{dR}{dt} = \beta I \end{cases} \qquad \begin{pmatrix} \alpha = \text{taxa de infecção} \\ \beta = \text{taxa de remoção} \end{pmatrix}$$

Com $I(0) = I_0$, $R(0) = 0$ e $S(0) = S_0 = N - I_0$. É um sistema não linear, mas como as duas primeiras equações só dependem de S e I, podemos reduzí-las a uma única equação

(10) $$\frac{dI}{dS} = \frac{\alpha SI - \beta I}{-\alpha SI} = -1 + \frac{\beta}{\alpha S}$$

cuja solução é dada por $I = -S + \frac{\beta}{\alpha} \ell n\ S + K$.

Usando as condições iniciais, obtemos o valor da constante K; $K = N - \frac{\beta}{\alpha} \ell n\ S_0$. Assim, teremos

$$I = N - S + \frac{\beta}{\alpha} \ell n \left(\frac{S}{S_0}\right)$$

Da equação (10), vem que $\frac{dI}{dS} > 0$ se $\frac{\beta}{\alpha S} > 1$, ou seja, se $S < \frac{\beta}{\alpha}$. Portanto, I é uma função crescente se $S < \frac{\beta}{\alpha}$. Analogamente, I é decrescente quando $S > \frac{\beta}{\alpha}$.

Observamos que $I \to -\infty$ quando $S \to 0$ e, como $I_0 > 0$, existe pelo menos um valor de S para o qual $I = 0$. Seja $S = S_\infty$ este valor.

Ainda, das duas primeiras equações do sistema (9) temos que: $I = 0$ é ponto de equilíbrio.

$$\frac{dS}{dt} < 0 \qquad (S \text{ é sempre decrescente}).$$

$\frac{dI}{dt} > 0$ se $S > \frac{\beta}{\alpha}$ e, $\frac{dI}{dt} < 0$ se $S < \frac{\beta}{\alpha}$.

Quando t cresce, o ponto (S,I) se move ao longo da trajetória, com S sempre decrescendo, I cresce se $S_0 > \frac{\beta}{\alpha}$ e decresce para zero se $S_0 < \frac{\beta}{\alpha}$. Observamos que quanto maior for a

taxa de remoção relativamente à taxa de infecção, mais rapidamente a epidemia cessará (ver figura 4.5).

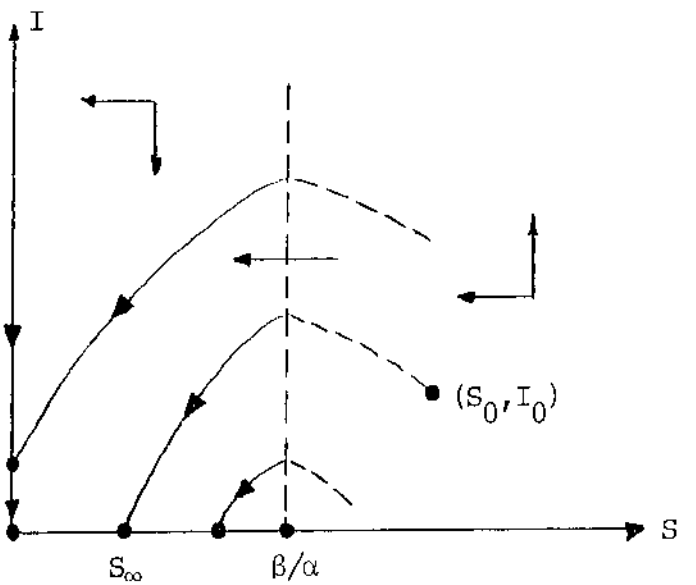


Figura 4.5 - Trajetória no plano-SI (modelo SIR).

Supondo que a doença não tenha cura e que uma pessoa contaminada morra, então é importante saber o valor de R em cada instante.

Do sistema (10), tomando a primeira e terceira equações, podemos escrevê-las como uma só equação

$$\frac{dS}{dR} = \frac{dS/dt}{dR/dt} = -\frac{\alpha}{\beta} S .$$

Resolvendo para S, obtemos:

$$S = S_0 \, e^{-\alpha R/\beta} .$$

Usando a equação (8) na terceira equação do sistema (9), vem

$$\frac{dR}{dt} = \beta(N - R - S)$$

ou

$$\frac{dR}{dt} = \beta(N - R - S_0 e^{-\alpha R/\beta}) . \tag{11}$$

Esta equação não pode ser resolvida explicitamente, mas supondo que R seja suficientemente pequeno, podemos escrever

$$e^{-\alpha R/\beta} \cong 1 - \frac{\alpha}{\beta} R + \frac{(\frac{\alpha}{\beta} R)^2}{2} + \ldots$$

de modo que a equação (11) é aproximadamente igual a

$$\frac{dR}{dt} = \beta [N - R - S_0 (1 - \frac{\alpha}{\beta} R + \frac{\alpha^2}{2\beta^2} R^2)] =$$

$$= \beta [N - S_0 + (\frac{\alpha}{\beta} S_0 - 1) R - \frac{\alpha^2 S_0}{2\beta^2} R^2] .$$

Podemos resolver tal equação separando as variáveis e fazendo a integração por frações parciais.

Se considerarmos

$$a = \left[\left(\frac{\alpha}{\beta} S_0 - 1 \right)^2 + 2 \frac{\alpha^2}{\beta^2} S_0 (N - S_0) \right]^{1/2}$$

e

$$\theta = \text{tg h}^{-1} \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta} S_0 - 1 \right)}{a} .$$

Então

$$R(t) = \frac{\beta^2}{\alpha^2 S_0} \left[\frac{\alpha}{\beta} S_0 - 1 + a \, \text{tg h} \left(\frac{a\beta t}{2} - \theta \right) \right] .$$

A variação das pessoas isoladas $\frac{dR}{dt}$ é dada por

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\beta^3 a^2}{2\alpha^2 S_0} \, \text{Sech}^2 \left(\frac{a\beta t}{2} - \theta \right) .$$

$\frac{dR}{dt} = 0$ se $\frac{a\beta t}{2} - \theta = 0 \Rightarrow t = \frac{2\theta}{a\beta}$ (ponto de máximo), ver figura 4.6.

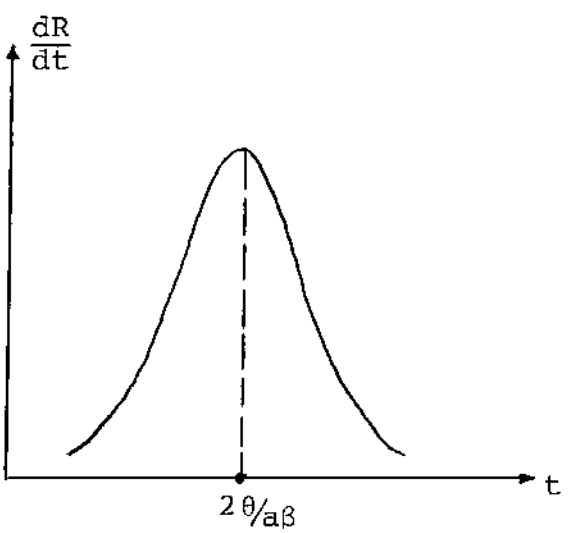


Figura 4.6 - Curva epidêmica.

MODELO 2. UM MODELO PARA A PROPAGAÇÃO DA GONORRÉIA [5]

Hoje em dia a gonorréia ocupa o 1º lugar entre as doenças contagiosas relatáveis nos Estados Unidos. Existem mais casos de gonorréia relatados por ano do que os totais combinados por sífilis, sarampo, cachumba e hepatites infecciosas. A saúde pública oficial estima que mais de 2,5 milhões de americanos contraem gonorréia todo ano. Esta doença é causada pela bactéria gonococo, e é propagada de pessoa para pessoa por contato sexual . Alguns dias após a infecção, existe geralmente coceira e ardor na área genital, particularmente durante a micção. Quase ao mesmo tempo, desenvolve-se uma supuração, que nos homens é sintomático , mas nas mulheres pode não ser. A mulher infectada pode não ter sintomas facilmente reconhecíveis, o corrimento pode ser escasso ou nem existir, podendo também vir acompanhado de dor ou desconforto pélvico. A gonorréia somente pode ser curada por antibióticos (geralmente penicilina, ampicilina, tianfenicol). Além disso, o tratamento tem que ser feito cedo para evitar danos maiores a saúde. Se não for tratada, a gonorréia pode resultar em cegueira (conjuntivite gonocócica), esterilidade, artrite, endocardite, meningite, e finalmente a morte.

Além da localização uretral no homem, cervical e uretral na mulher, os gonococos podem localizar-se, em ambos os sexos, na região retal e faríngea. Essas localizações extragenitais são devidas, comumente, a práticas sexuais mais frequentes entre os indivíduos pertencentes a grupos de alto risco, como prostitutas,

homosexuais e outros. A conjuntivite gonocócica pode ser observada em recém-nascidos, filhos de mulheres portadoras da moléstia, contaminados por ocasião da passagem pelo canal do parto [7, p. 8].

Nesta seção estudamos um *modelo matemático da propagação da gonorréia*. Nosso trabalho torna-se simplificado pelo fato de que o período de incubação da gonorréia é muito curto (de 3 a 7 dias) comparado aos frequentes períodos longos de atividades infecciosas. Desta forma, assumiremos em nosso modelo que um indivíduo torna-se infectado imediatamente após contrair gonorréia. Além disso, a gonorréia não concede imunidade parcial àqueles indivíduos que tenham sido curados dela. Imediatamente após a cura, um indivíduo é novamente susceptível. Portanto, podemos dividir a porção sexualmente ativa e promíscua da população, em dois grupos de risco, *susceptíveis e infectados*.

Seja $Z_1(t)$ o número total de homens promíscuos,

$Z_2(t)$ o número total de mulheres promíscuas,

$I_M(t) = X(t)$ o número total de homens infectados,

$I_F(t) = Y(t)$ o número total de mulheres infectadas,

$S_M(t) = Z_1(t) - X(t)$ o número total de homens susceptíveis,

e

$S_F(t) = Z_2(t) - Y(t)$ o número total de mulheres susceptíveis,

num instante t.

A propagação da gonorréia é presumivelmente governada pelas

seguintes regras:

(1) Homens infectados são curados numa taxa a_1 proporcional ao seu número total, e mulheres infectadas são curadas numa taxa a_2 proporcional ao seu número total. $a_1 > a_2$, visto que, homens infectados rapidamente desenvolvem sintomas dolorosos e consequentemente buscam imediato atendimento médico, enquanto que, mulheres infectadas são geralmente assintomáticas, e consequentemente são infecciosas por períodos mais longos de tempo.

(2) Novos infectados são adicionados à população masculina numa taxa b_1 proporcional ao número total de homens susceptíveis e mulheres infectadas. Similarmente, novas infectadas são adicionadas à população feminina numa taxa b_2 proporcional ao número de mulheres susceptíveis e homens infectados.

(3) Os números totais de homens e mulheres promíscuos, permanecem em níveis constantes Z_1 e Z_2, respectivamente, $Z_1 = C_1$ e $Z_2 = C_2$.

Portanto, o modelo para a propagação da gonorréia, segundo as "regras" mencionadas, é dado por:

$$(1) \qquad \begin{cases} \dfrac{dX}{dt} = -a_1 X + b_1 (C_1 - X) Y \\ \\ \dfrac{dY}{dt} = -a_2 Y + b_2 (C_2 - Y) X \, . \end{cases}$$

O sistema de equações (1) trata somente de casos de gonorréia que surgem de contatos heterossexuais. Pois, o número de casos de gonorréia que surgem de encontros homossexuais, é uma percentagem muito pequena do total de incidentes de gonorréia; isto porque, o homossexual ao buscar cuidados médicos não precisa revelar sua identidade de homossexual, visto que, os sintomas da gonorréia aparecem na área genital.

O primeiro objetivo ao analisarmos o sistema (1), é mostrar que ele é aceitável, que $X(t)$ e $Y(t)$ nunca podem tornar-se negativos e nunca podem exceder C_1 e C_2, respectivamente. Este é o teor dos lemas 1 e 2.

LEMA 1. Se $X(t_0)$ e $Y(t_0)$ forem positivos, então $X(t)$ e $Y(t)$ serão positivos para todo $t \geq t_0$.

PROVA. Suponha que o lema 1 é falso. Seja $t^* > t_0$, o primeiro instante em que ou X ou Y é zero. Assuma que X é zero primeiro. Então, avaliando a 1ª equação do sistema (1) em $t = t^*$, dá $\frac{dX(t^*)}{dt} = b_1 C_1 Y(t^*)$. Esta quantidade é positiva. (Note que $Y(t^*)$ não pode ser igual a zero, visto que $X = 0$, $Y = 0$ é uma solução de equilíbrio do sistema (1) e portanto $Y(t^*) > 0$) Logo $X(t)$ é menor que zero para t próximo e menor que t^* (pois $\frac{dX(t^*)}{dt} > 0$), mas isto contradiz nossa hipótese de que t^* é o primeiro instante em que $X(t)$ é zero. Incorremos na mesma contradição se $Y(t^*) = 0$. Desta forma, ambos $X(t)$ e $Y(t)$ são positivos para $t \geq t_0$.

LEMA 2. Se $X(t_0)$ for menor que C_1 e $Y(t_0)$ for menor que C_2, então $X(t)$ será menor que C_1 e $Y(t)$ será menor que C_2 para todo $t \geq t_0$.

PROVA. Suponha que o lema 2 é falso. Seja $t^* > t_0$, o primeiro instante em que ou $X = C_1$ ou $Y = C_2$. Suponha que $X(t^*) = C_1$. Avaliando a 1ª equação do sistema (1) em $t = t^*$, resulta $\frac{dX(t^*)}{dt} = -a_1C_1 < 0$. Portanto, $X(t)$ é maior que C_1 para t próximo e menor que t^*, porém isto contradiz nossa hipótese de que t^* é o primeiro instante em que $X(t)$ é igual a C_1. Incorremos na mesma contradição se $Y(t^*) = C_2$. Desta forma, $X(t)$ é menor que C_1 e $Y(t)$ é menor que C_2, para todo $t \geq t_0$. Mostramos assim, que o sistema (1) é um modelo de gonorréia plausível.

ANÁLISE DOS PONTOS CRÍTICOS

Pondo $\frac{dX}{dt} = 0$ e $\frac{dY}{dt} = 0$ no sistema (1) e resolvendo para Y em função de X, resulta

$$Y = \frac{a_1X}{b_1(C_1 - X)} \equiv \phi_1(X) \tag{2}$$

e

$$Y = \frac{b_2C_2X}{a_2 + b_2X} \equiv \phi_2(X) \tag{3}$$

onde $\phi_1(X)$ e $\phi_2(X)$ são funções monotônicas crescentes em X

$\left(\frac{d\phi_1}{dX} = \frac{a_1 C_1}{b_1 (C_1 - X)^2} > 0 \quad \text{e} \quad \frac{d\phi_2}{dX} = \frac{b_2 a_2}{(a_2 + b_2 X)^2} > 0 \right)$. $\phi_1(X)$ tende ao infinito quando X tende a C_1; $\phi_2(X)$ tende a C_2 quando X tende ao infinito. Além disso, as curvas $Y = \phi_1(X)$ e $Y = \phi_2(X)$ interceptam-se nos pontos de equilíbrio $P_1 = (0,0)$ e $P_2 = (X^*, Y^*)$ do sistema. Isto é dado, igualando as equações (2) e (3):

$$\frac{a_1 X}{b_1 (C_1 - X)} = \frac{b_2 C_2 X}{a_2 + b_2 X} \Rightarrow b_1 b_2 C_2 X (C_1 - X) = a_1 X (a_2 + b_2 X)$$

$$\Longrightarrow (a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2) X^2 + (a_1 a_2 - b_1 b_2 C_1 C_2) X = 0$$

$$\Longrightarrow X[(a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2) X + a_1 a_2 - b_1 b_2 C_1 C_2] = 0$$

$$\Longrightarrow \begin{cases} X_1 = 0 \Rightarrow Y_1 = 0 \Rightarrow P_1 = (0,0). \\ (a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2) X + a_1 a_2 - b_1 b_2 C_1 C_2 = 0 \Rightarrow \end{cases}$$

$$\Longrightarrow (a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2) X = b_1 b_2 C_1 C_2 - a_1 a_2$$

$$\Longrightarrow X^* = \frac{b_1 b_2 C_1 C_2 - a_1 a_2}{a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2} \Rightarrow Y^* = \frac{b_1 b_2 C_1 C_2 - a_1 a_2}{a_2 b_1 + b_1 b_2 C_1}$$

$$\Longrightarrow P_2 = \left(\frac{b_1 b_2 C_1 C_2 - a_1 a_2}{a_1 b_2 + b_1 b_2 C_2}, \frac{b_1 b_2 C_1 C_2 - a_1 a_2}{a_2 b_1 + b_1 b_2 C_1} \right).$$

Observe também que $\phi_2(X)$ cresce mais rápido do que $\phi_1(X)$ em $X = 0$, visto que

$$\frac{d\phi_2(0)}{dX} = \frac{b_2C_2}{a_2} > \frac{a_1}{b_1C_1} = \frac{d\phi_1(0)}{dX} .$$

Portanto, $\phi_2(X)$ está acima de $\phi_1(X)$ se $0 < X < X^*$, e $\phi_2(X)$ está abaixo de $\phi_1(X)$, se $X^* < X < C_1$, como mostrado na figura 1.

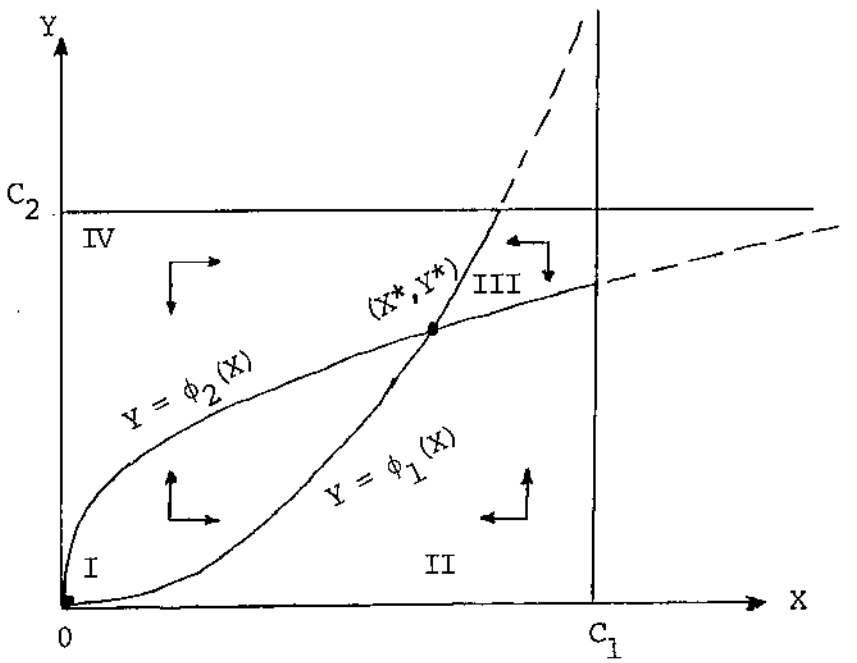


Figura 1 - $a_1a_2 < b_1b_2C_1C_2 \Rightarrow P = (0,0)$ é instável e $P = (X^*,Y^*)$ é assintoticamente estável.

LEMA 3. Toda solução $X(t)$, $Y(t)$ do sistema (1) que começar na região I ou III no instante $t = t_0$ tenderá à solução de equilíbrio $X = X^*$, $Y = Y^*$ quando t tender ao infinito.

LEMA 4. Toda solução $X(t)$, $Y(t)$ do sistema (1), que começar na região II ou IV e que permanecer nestas regiões por todo o tempo, tenderá à solução de equilíbrio $X = X^*$, $Y = Y^*$ (ver demonstrações dos lemas 3 e 4 em [5], pags. 212, 213).

ESTABILIDADE DO SISTEMA

O sistema (1) pode ser escrito na forma

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a_1 & b_1C_1 \\ b_2C_2 & -a_2 \end{bmatrix}\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} b_1XY \\ b_2XY \end{bmatrix}. \tag{4}$$

Desta forma a estabilidade da solução de equilíbrio $X = 0$, $Y = 0$ do sistema (4) é determinada pela estabilidade da solução de equilíbrio $X = 0$, $Y = 0$ do *sistema linearizado*:

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} = A\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a_1 & b_1C_1 \\ b_2C_2 & -a_2 \end{bmatrix}\begin{bmatrix} X \\ Y \end{bmatrix}.$$

O polinômio característico da matriz A, é:

$$|A - \lambda I| = \lambda^2 - (a_1 + a_2)\lambda + a_1a_2 - b_1b_2C_1C_2$$

cujas raízes, são

$$\lambda = \frac{-(a_1 + a_2) \pm [(a_1 + a_2)^2 - 4(a_1a_2 - b_1b_2C_1C_2)]^{1/2}}{2}.$$

Se $a_1a_2 > b_1b_2C_1C_2$, ambas as raízes são reais e negativas. Portanto, a solução de equilíbrio $X = 0$, $Y = 0$ do sistema (4) é *assintoticamente estável*. Isto implica que qualquer solução $X(t)$, $Y(t)$ do sistema (1) que comece suficientemente perto da origem $X = 0$, $Y = 0$, tenderá à origem quando t tender ao infinito. Se $a_1a_2 < b_1b_2C_1C_2$, teremos $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 < 0$, e consequentemente $P = (0,0)$ é *instável*.

Para analisar a estabilidade do ponto de equilíbrio $P = (X^*,Y^*) \neq (0,0)$, fazemos a seguinte mudança de variável: $X = X^* + u$, $Y = Y^* + v$, e analisamos a estabilidade do sistema (1) para $u = X - X^*$ e $v = Y - Y^*$, quando $X = X^*$ e $Y = Y^*$ (isto é, $u = 0$ e $v = 0$). Desta forma, do sistema (1), resulta:

$$\begin{cases} \dfrac{d(X^* + u)}{dt} = -a_1(X^* + u) + b_1[C_1 - (X^* + u)](Y^* + v) \\ \\ \dfrac{d(Y^* + v)}{dt} = -a_2(Y^* + v) + b_2[C_2 - (Y^* + v)](X^* + u) \end{cases}$$

donde

$$\begin{cases} \dfrac{du}{dt} = (-a_1 - b_1Y^*)u + (b_1C_1 - b_1X^*)v - b_1uv - a_1X^* + b_1C_1Y^* - b_1X^*Y^* \\ \\ \dfrac{dv}{dt} = (b_2C_2 - b_2Y^*)u + (-a_2 - b_2X^*)v - b_2uv - a_2Y^* + b_2C_2X^* - b_2X^*Y^* \end{cases}$$

ou equivalentemente

$$(5)\quad \frac{d}{dt}\begin{bmatrix} u \\ \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(a_1 + b_1Y^*) & b_1C_1 - b_1X^* \\ \\ b_2C_2 - b_2Y^* & -(a_2 + b_2X^*) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ \\ v \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} b_1uv \\ \\ b_2uv \end{bmatrix} +$$

$$+ \begin{bmatrix} -a_1X^* + b_1C_1Y^* - b_1X^*Y^* \\ \\ -a_2Y^* + b_2C_2X^* - b_2X^*Y^* \end{bmatrix}.$$

A estabilidade do ponto de equilíbrio $u = 0$, $v = 0$ do sistema (5) é determinado pela estabilidade do ponto de equilíbrio $u = 0$, $v = 0$ do *sistema linearizado*:

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} u \\ \\ v \end{bmatrix} = A\begin{bmatrix} u \\ \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(a_1 + b_1Y^*) & b_1C_1 - b_1X^* \\ \\ b_2C_2 - b_2Y^* & -(a_2 + b_2X^*) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ \\ v \end{bmatrix}.$$

Donde

$$|A - \lambda I| = [-(a_1 + b_1Y^*) - \lambda][-(a_2 + b_2X^*) - \lambda] - (b_1C_1 - b_1X^*)(b_2C_2 - b_2Y^*)$$

ou

$$|A - \lambda I| = \lambda^2 + (a_1 + a_2 + b_1y^* + b_2x^*)\lambda + a_1a_2 - b_1b_2C_1C_2 +$$

$$+ (a_1b_2 + b_1b_2C_2)X^* + (a_2b_1 + b_1b_2C_1)Y^*$$

cujas raízes, são:

$$\lambda = \frac{1}{2}\{-(a_1 + a_2 + b_1Y^* + b_2X^*) \pm [(a_1 + a_2 + b_1Y^* + b_2X^*)^2 - 4(a_1a_2 -$$

$$- b_1b_2C_1C_2 + a_1b_2X^* + b_1b_2C_2X^* + a_2b_1Y^* + b_1b_2C_1Y^*)]^{1/2}\}.$$

Se $a_1a_2 < b_1b_2C_1C_2 \Rightarrow X^* > 0$ e $Y^* > 0$, e ambas as raízes são reais e negativas. Portanto, a solução de equilíbrio $u = 0$, $v = 0$ do sistema (5) é *assintoticamente estável*.

Se $a_1a_2 > b_1b_2C_1C_2 \Rightarrow X^* < 0$, $Y^* < 0$, e então teremos $\lambda_1 > 0$ e $\lambda_2 < 0 \Rightarrow P = (u,v)$ é *instável*.

Em resumo, temos:

TEOREMA.

(a) "Suponha que $a_1a_2 < b_1b_2C_1C_2$. Então toda solução $X(t)$, $Y(t)$ do sistema (1) com $0 < X(t_0) < C_1$ e $0 < Y(t_0) < C_2$, tenderá à solução de equilíbrio

$$X^* = \frac{b_1b_2C_1C_2 - a_1a_2}{a_1b_2 + b_1b_2C_2} > 0 \quad , \quad Y^* = \frac{b_1b_2C_1C_2 - a_1a_2}{a_2b_1 + b_1b_2C_1} > 0$$

quando $t \to \infty$. Isto é, a gonorréia se estabilizará como epidemia".

(b) "Suponha que $a_1a_2 > b_1b_2C_1C_2$. Então toda solução $X(t), Y(t)$ do sistema (1) com $0 < X(t_0) < C_1$ e $0 < Y(t_0) < C_2$, tenderá a zero quando $t \to \infty$. Isto é, a gonorréia se extinguirá (*ver demonstração* [5, *pag. 211*])".

É muito difícil avaliar os coeficientes a_1, a_2, b_1, b_2, C_1 e

C_2. Realmente é impossível obter exatamente uma estimativa grosseira de a_2, que poderia ser interpretado como o tempo médio que uma mulher fica infectada. (Similarmente, a_1 poderia ser interpretado como o tempo médio que um homem fica infectado). Isto é porque, a maior parte das mulheres não exibem sintomas. Desta forma, uma mulher pode ser infectada durante um intervalo de tempo variando de 1 dia a 1 ano. Apesar disso, é ainda possível averiguar dos dados da saúde pública que a_1a_2 é sempre *menor* que $b_1b_2C_1C_2$. Observe que a condição $a_1a_2 < b_1b_2C_1C_2$ é equivalente a

$$1 < \left[\frac{b_1C_1}{a_2} \times \frac{b_2C_2}{a_1} \right] .$$

A quantidade b_1C_1/a_2 pode ser interpretada como o número médio de homens que uma mulher infectada contactou durante seu período infeccioso, se todo homem for susceptível. Similarmente, a quantidade b_2C_2/a_1 pode ser interpretada como o número médio de mulheres que um homem infectado contactou durante seu período infeccioso, se toda mulher for susceptível. As quantidades b_1C_1/a_2 e b_2C_2/a_1 são chamadas as *taxas máximas de contatos femininos e masculinos*, respectivamente, e o teorema pode agora ser interpretado da seguinte maneira:

(a) Se o produto das *taxas máximas de contatos masculinos e femininos* for maior que 1, então a gonorréia aproximar-se-á de um estado estacionário não nulo.

(b) Se o produto das *taxas máximas de contatos masculinos e femininos* for menor que 1, então a gonorrêia extinguir-se-á eventualmente.

Em 1973, o número médio de contatos femininos fixados por um homem infectado durante seu período de infecciosidade foi 0,98, enquanto o número médio de contatos masculinos fixados por uma mulher infectada durante seu período de infecciosidade foi 1,15. Estes números são muito boas aproximações das *taxas máximas de contatos masculinos e femininos*, respectivamente, e seu produto não excede o produto de tais taxas. O número de contatos de um homem ou de uma mulher infectados durante seus períodos de infecciosidade é ligeiramente menor do que as *taxas máximas de contatos masculinos e femininos*. Entretanto, o número real de contatos é frequentemente maior do que o número de contatos especificados por um infectado. Desta forma, a gonorrêia fundamentalmente tenderá a um estado estacionário não nulo.

O sistema (1) pode ser interpretado como um modelo semi-compartimental, com o seguinte diagrama de blocos:

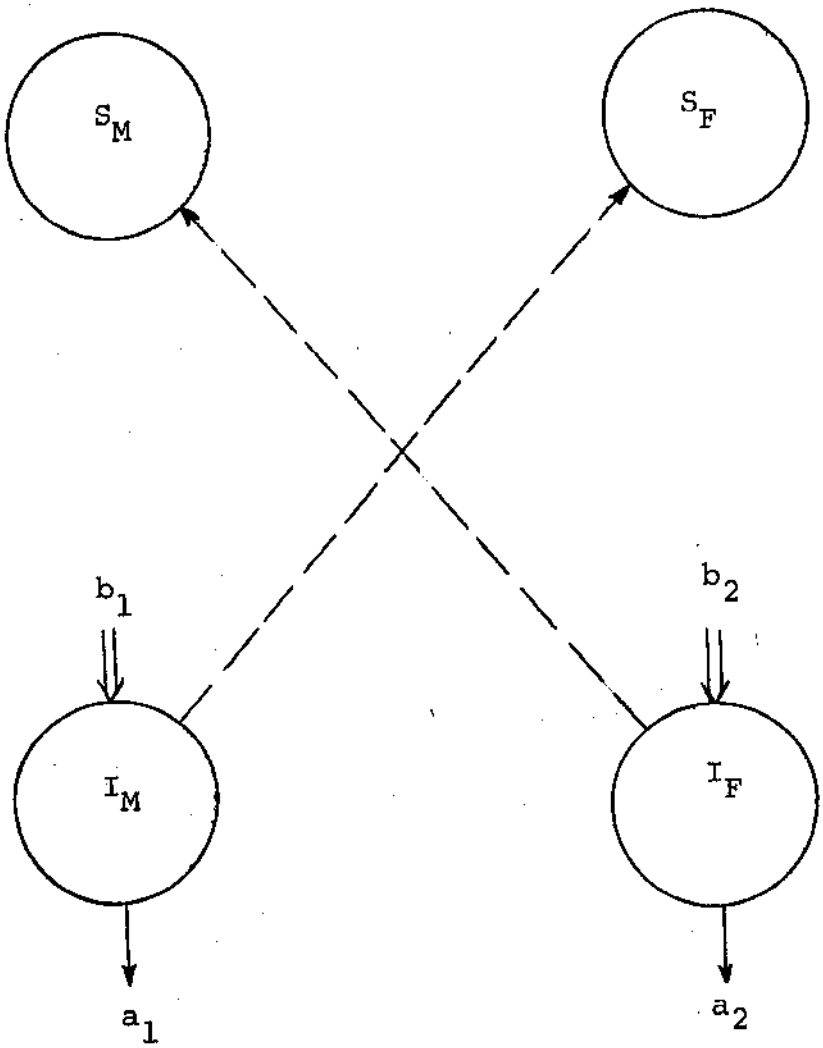


Figura 2 - Diagrama de blocos do modelo semi-compartimental da propagação da gonorréia.

MODELO 3. UM MODELO MATEMÁTICO PARA UMA POPULAÇÃO TUMORAL E O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA CELULAR [9;16]

Em [16] foi construído aos quimioterápicos, um modelo matemático determinístico contínuo no tempo para estudar o comportamento de uma população tumoral sob a ação de um certo fármaco, levando em consideração a sua parte sensível e resistente a um determinado fármaco.

Estudaremos o comportamento clínico sem a presença do farmaco visto que esse é um fator de muita relevância, isto é, conhecer o grau de resistência celular do farmaco já presente no tumor, antes de iniciar a terapia.

Consideremos $N(t)$ a*medida de massa tumoral no instante t expressa pelo seu número de células. Temos ainda que a população sensível S e a população resistente R são duas espécies em competição em N, isto é, a presença de cada uma delas vem a influenciar no crescimento da outra. Suponhamos ainda que S tem uma tendência a se mutar espontaneamente (adquirindo uma resistência fenotípica ao farmaco) com uma frequência constante igual a $\alpha (0 < \alpha < 1)$.

Portanto podemos escrever o sistema autônomo não linear de equações diferenciais ordinárias:

* Na literatura médica usa-se também o termo massa tumoral para expressar quantidade de células.

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = rS\,(1 - k(S + R)) - \alpha rS(1 - k(S + r)) \\ \\ \frac{dR}{dt} = rR\,(1 - k(S + R)) + \alpha rS(1 - k(S + R)) \end{cases}$$

com as condições iniciais: $S(t_0) = S_0 > 0$

$$R(t_0) = R_0 \geq 0$$

onde $\alpha rS(1 - k(S + R))$ é a quantidade devida a mutação $(S \rightarrow R)$

r é a taxa de crescimento Malthusiana do tumor

α é a probabilidade de que uma célula apresente mutação em direção a farmaco-resistência, e $1/k$ é máxima medida que o tumor pode alcançar (ver figura 1).

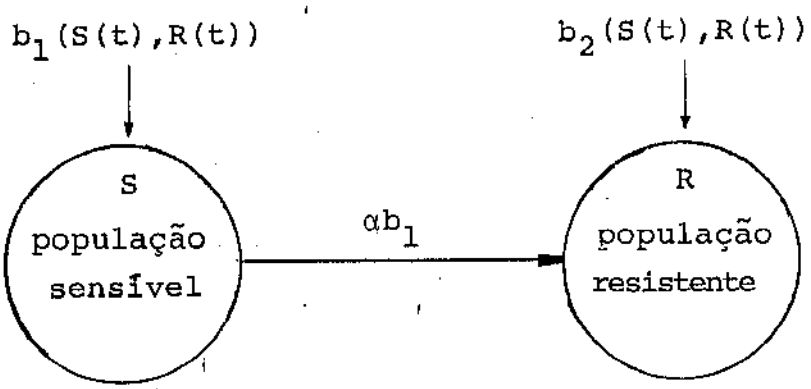


Figura 1 - Diagrama de blocos do modelo

[onde, $b_1 = rS(1-k(S+R))$; $b_2 = rR(1-k(S+R))$].

E como $N = S+R$, somando as equações de (1) teremos

$$\frac{dS}{dt} + \frac{dR}{dt} = \frac{dN}{dt}$$

portanto a equação que descreve o crescimento tumoral é dada por

(2) $$\frac{dN}{dt} = rN\,(1 - kN)$$

Esta é a equação logística de Verhulst de crescimento para o tumor e se fizermos a suposição que em $t = 0$, $N(0) = 1$ então teremos

(3) $$N(t) = \frac{1}{k+(k-1)e^{-rt}} \cdot$$

E, consequentemente

$$N(t) \to \frac{1}{k} \text{ quanto } t \to \infty$$

No caso em que $N(0) = N_0$ a solução para a equação do desenvolvimento tumoral é

(4) $$N(t) = \frac{N_0}{kN_0+(1-kN_0)e^{-rt}}$$

teremos ainda que $\lim_{t\to\infty} N(t) = \frac{1}{k}$.

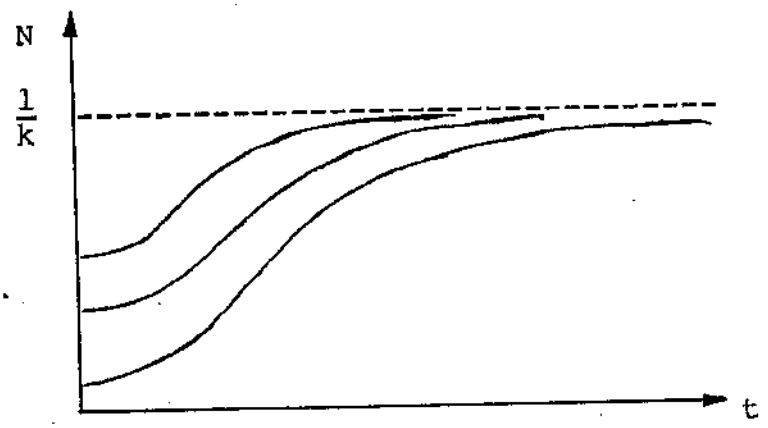


Figura 2

SOLUÇÕES ESTACIONÁRIAS DO SISTEMA (1):

Podemos reescrever o sistema (1) em função de N e R utilizando a equação (2), então temos:

$$(5) \qquad \begin{cases} \dfrac{dN}{dt} = rN(1 - kN) \\ \\ \dfrac{dR}{dt} = rR(1 - kN) + \alpha r(N - R)(1 - kN) \end{cases}$$

com $N(0) = N_0 > 0$ e $R(0) = R_0 \geq 0$.

Deste sistema é possível encontrar uma relação entre N e R, ou seja, dado um tumor de medida N é possível encontrar a massa resistente R.

De (5), obtemos

$$\frac{\dfrac{dR}{dt}}{\dfrac{dN}{dt}} = \frac{R}{N} + \alpha\left(1 - \frac{R}{N}\right)$$

e como

$$\frac{d(\frac{R}{N})}{dt} = \frac{\frac{dR}{dt}}{N} - R \cdot \frac{\frac{dN}{dt}}{N^2} \Longrightarrow \frac{\frac{dR}{dt}}{\frac{dN}{dt}} = \frac{R}{N} + \frac{N}{\frac{dN}{dt}} \cdot \frac{d(\frac{R}{N})}{dt}$$

Portanto

$$\frac{\frac{d(\frac{R}{N})}{dt}}{1 - \frac{R}{N}} = \frac{\alpha \frac{dN}{dt}}{N} \Longrightarrow \ell n(1 - \frac{R}{N}) = -\alpha \ \ell nN + C.$$

Se $R = 0$ quando $N = 1$, então

(6) $$R = N(1 - N^{-\alpha})$$

portanto quando $t \to \infty$

$$N(t) \to \frac{1}{k} \quad e \quad R(t) \to \frac{1}{k}(1-k^{\alpha})$$

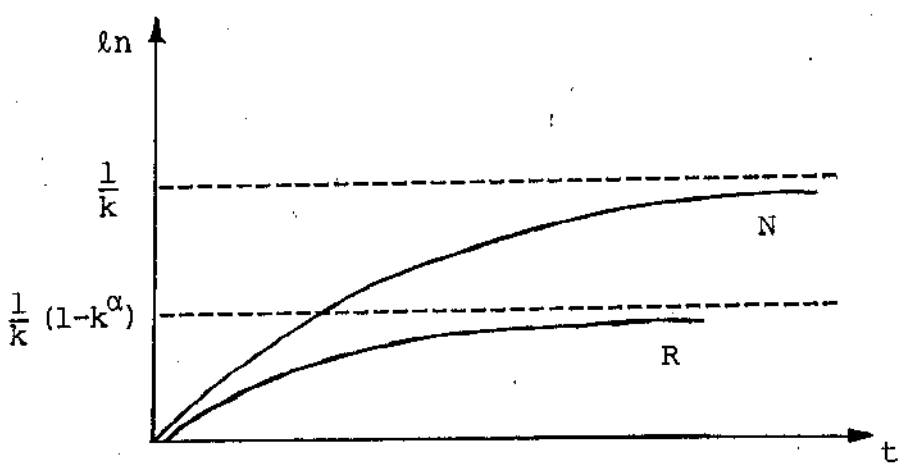


Figura 3

Portanto $\psi(t) = \begin{pmatrix} \frac{1}{k} \\ \frac{1}{k}(1-k^{\alpha}) \end{pmatrix}$ é uma solução estacionária do sistema (5) e como $N-R = S = N^{1-\alpha}$ então $S \to k^{-(1-\alpha)}$ e portanto $\psi_1(t) = \begin{pmatrix} k^{-(1-\alpha)} \\ \frac{1}{k}(1-k^{\alpha}) \end{pmatrix}$ é uma solução estacionária do sistema (1).

EXEMPLO: Em um tumor com massa $N = 10^8$ células e com uma frequência de mutação $\alpha = 10^{-5}$, podemos dizer que a massa resistente R é igual a $R = 10^8(1- 10^{-8.10^{-5}}) \approx 1{,}8\times10^4$ células.

Isto significa que para cada medida N e frequência α de mutação, existe a possibilidade de se conhecer a massa resistente, e portanto termos uma idéia mais precisa do programa terapêutico a ser empregado.

CAPÍTULO 5 - SIMULAÇÃO DO MODELO COMPARTIMENTAL

Neste capítulo apresentamos uma análise dos resultados computacionais obtidos no modelo de propagação da gonorréia, apresentado e resolvido analiticamente no capítulo 4.

Os programas em FORTRAN 77, foram rodados no *sistema VAX da UNICAMP*. Primeiramente, usando a SUB-ROTINA DØ2EAF do pacote NAG (esta sub-rotina usa um método GEAR com passos variáveis, para integrar um sistema de equações diferenciais ordinárias de 1ª ordem sobre um intervalo), e posteriormente, usando a SUB-ROTINA LSODE (que é um pacote baseado nos pacotes GEAR e GEARB, para integrar um sistema de equações diferenciais ordinárias de 1ª ordem, usando o método de ADAMS para sistemas não-rígidos (nonstiff) e o método BDF para sistemas rígidos (stiff)) com passos fixos de tamanho 0,1.

Foram considerados dois casos:

1º CASO. Neste caso foram realizadas quatro corridas de testes, com a condição de convergência $a_1a_2 < b_1b_2c_1c_2$, (conforme tabela 1), onde os valores atribuídos aos parâmetros a_1, a_2, b_1, b_2, C_1 e C_2, obedecem rigorosamente as taxas máximas de contatos masculinos e femininos (como descrito no capítulo 4), e independem das condições iniciais.

Tabela 1

Taxas de Transferência					
	a_1	a_2	b_1	b_2	
	0,85	0,8	0,002	0,001	

Populações			
	C_1	C_2	
	2000	3000	

Resultados Obtidos

Condições iniciais		Ponto de Convergência		Número de iterações
X(0)	Y(0)	X*	Y*	
200	300	1241,6	1269,5	10
		1649,7	2010,9	30
		1652,3	2021,0	45
		1652,5	2021,4	61
600	800	1534,1	1725,0	10
		1649,9	2011,5	25
		1652,2	2020,7	37
		1652,5	2021,4	51
1000	1500	1619,4	1923,6	10
		1649,4	2010,1	20
		1652,1	2020,4	30
		1652,5	2021,4	49
1800	2500	1665,2	2071,9	10
		1653,8	2027,0	20
		1652,6	2021,9	30
		1652,5	2021,4	39

Observa-se portanto, neste 1º caso, a convergência para o ponto de equilíbrio P* = (1652,5; 2021,4); que é aproximadamente o mesmo ponto calculado analiticamente para as taxas e populações dadas.

Implementamos também uma visão gráfica, através dos diagramas: de fase, das isóclinas e conjugado, conforme figuras 5.1, 5.2 e 5.3, respectivamente.

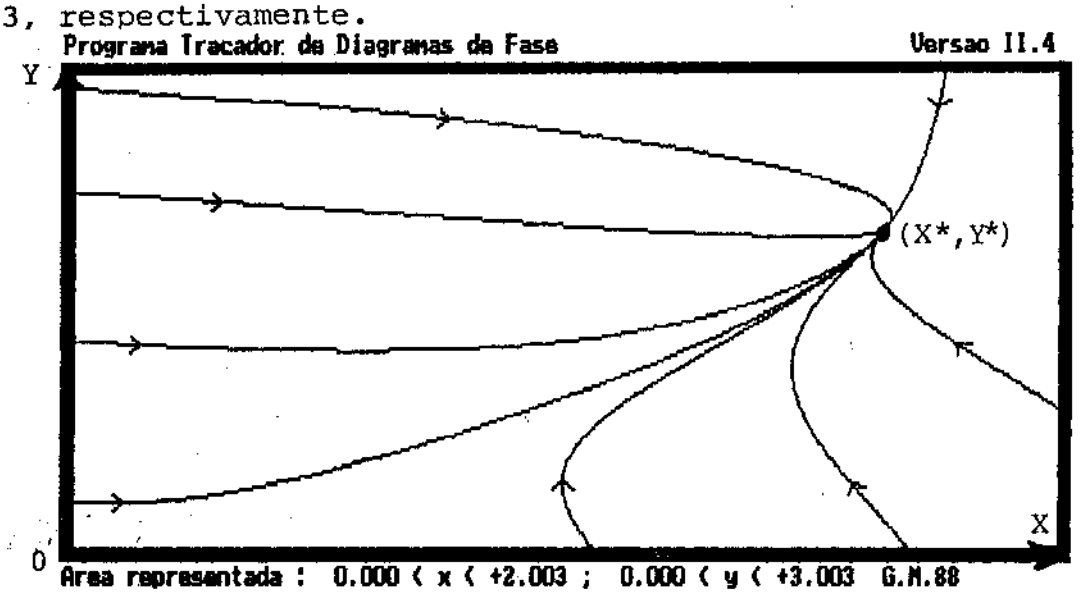


Figura 5.1 - Diagrama de fase do 1º caso.

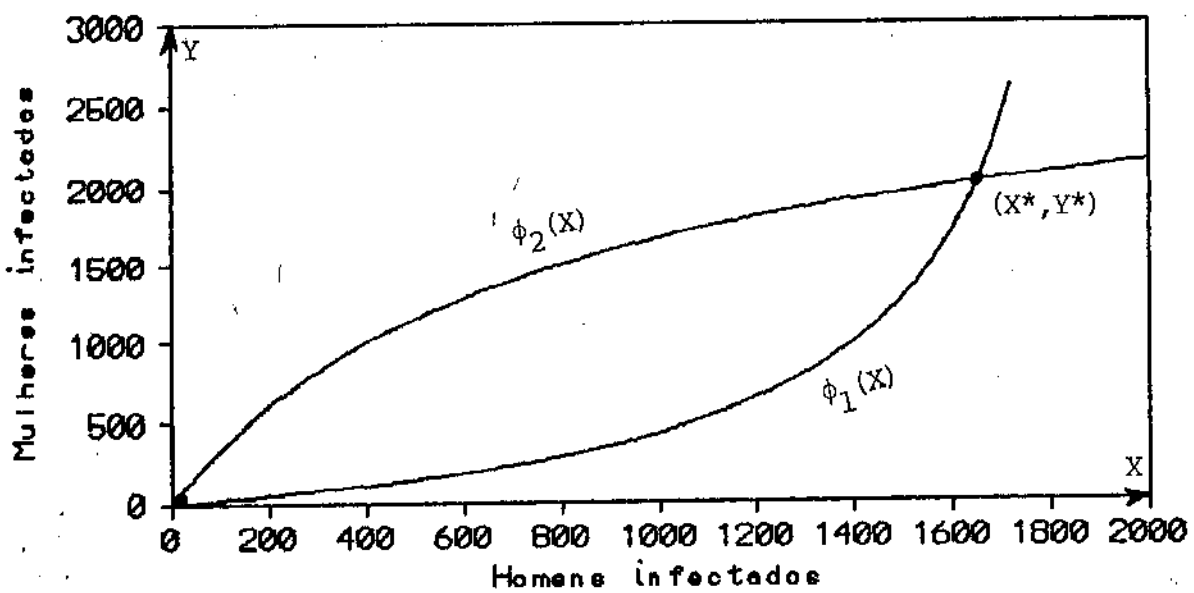


Figura 5.2 - Isóclinas.

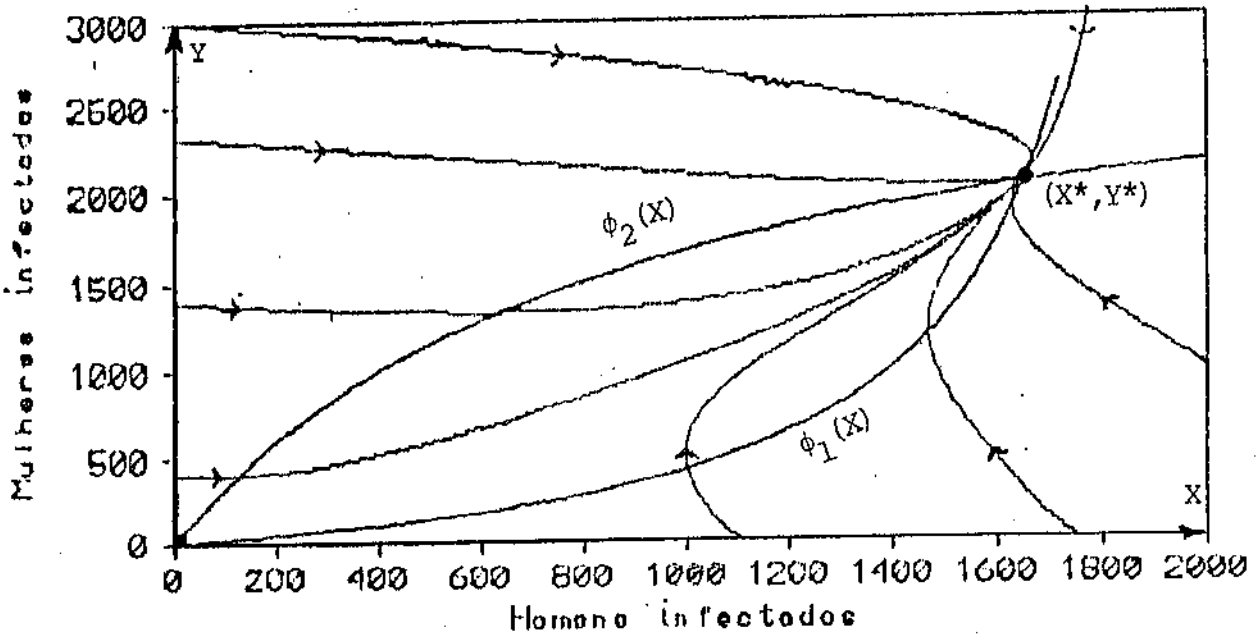


Figura 5.3 - Isóclinas e trajetórias do 1º caso.

2º CASO. Foram realizadas também quatro corridas de testes, com a condição de convergência $a_1a_2 > b_1b_2C_1C_2$, (conforme tabela 2), e as mesmas considerações que o 1º caso atribue aos parâmetros e às condições iniciais.

Tabela 2

Taxas de Transferência

a_1	a_2	b_1	b_2
0,9	0,75	0,0001	0,0001

Populações

C_1	C_2
1000	1000

Resultados obtidos

Condições iniciais		Ponto de convergência		número de iterações
X(0)	Y(0)	X*	Y*	
50	50	$0,6709 \times 10^{-7}$	$0,3412 \times 10^{-6}$	10
		$0,4826 \times 10^{-8}$	$0,4436 \times 10^{-7}$	14
		$0,9152 \times 10^{-8}$	$0,7392 \times 10^{-8}$	18
		$0,1485 \times 10^{-6}$	$0,3380 \times 10^{-8}$	48
300	300	$0,4164 \times 10^{-6}$	$0,1447 \times 10^{-5}$	10
		$0,1079 \times 10^{-7}$	$-0,8983 \times 10^{-8}$	22
		$0,3297 \times 10^{-7}$	$-0,2089 \times 10^{-10}$	50
		$-0,1587 \times 10^{-7}$	$0,1058 \times 10^{-12}$	120
500	500	$0,4787 \times 10^{-6}$	$0,3478 \times 10^{-5}$	10
		$0,3617 \times 10^{-6}$	$-0,4826 \times 10^{-8}$	50
		$0,2387 \times 10^{-7}$	$-0,5471 \times 10^{-11}$	74
		$-0,2055 \times 10^{-7}$	$0,5676 \times 10^{-11}$	100
950	950	$-0,1535 \times 10^{-6}$	$0,7178 \times 10^{-5}$	10
		$0,7096 \times 10^{-7}$	$0,1640 \times 10^{-9}$	45
		$0,4527 \times 10^{-7}$	$0,2531 \times 10^{-11}$	58
		$-0,1564 \times 10^{-7}$	$0,1072 \times 10^{-12}$	100

Neste caso, convergiu para o ponto de equilíbrio $P^* = (0,0)$, que é aproximadamente o mesmo ponto calculado analiticamente para as taxas e populações dadas.

A implementação gráfica para este caso, está representada pelas figuras 5.4, 5.5, respectivamente.

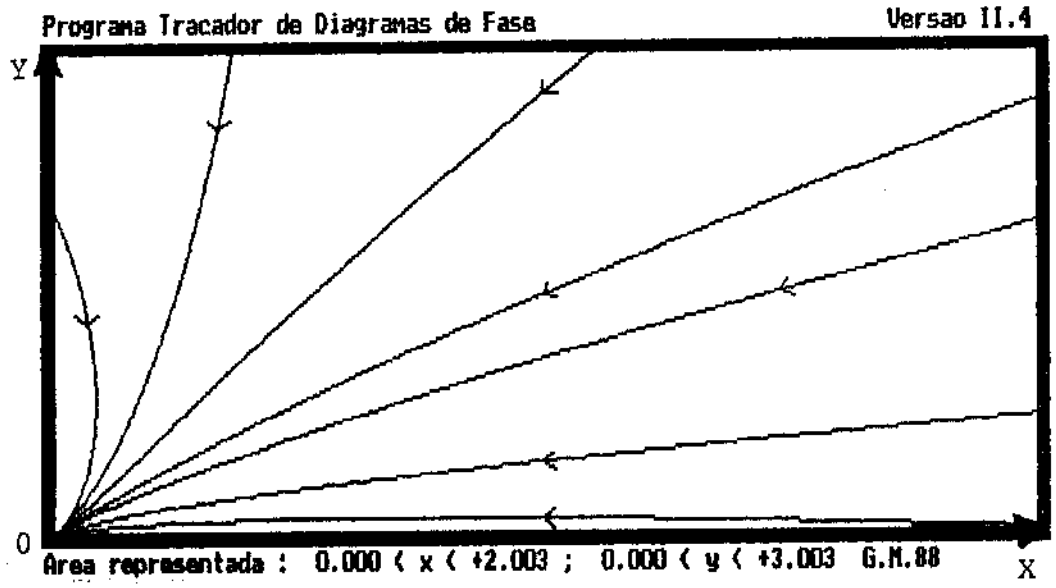


Figura 5.4 - Diagrama de fase do 2º caso.

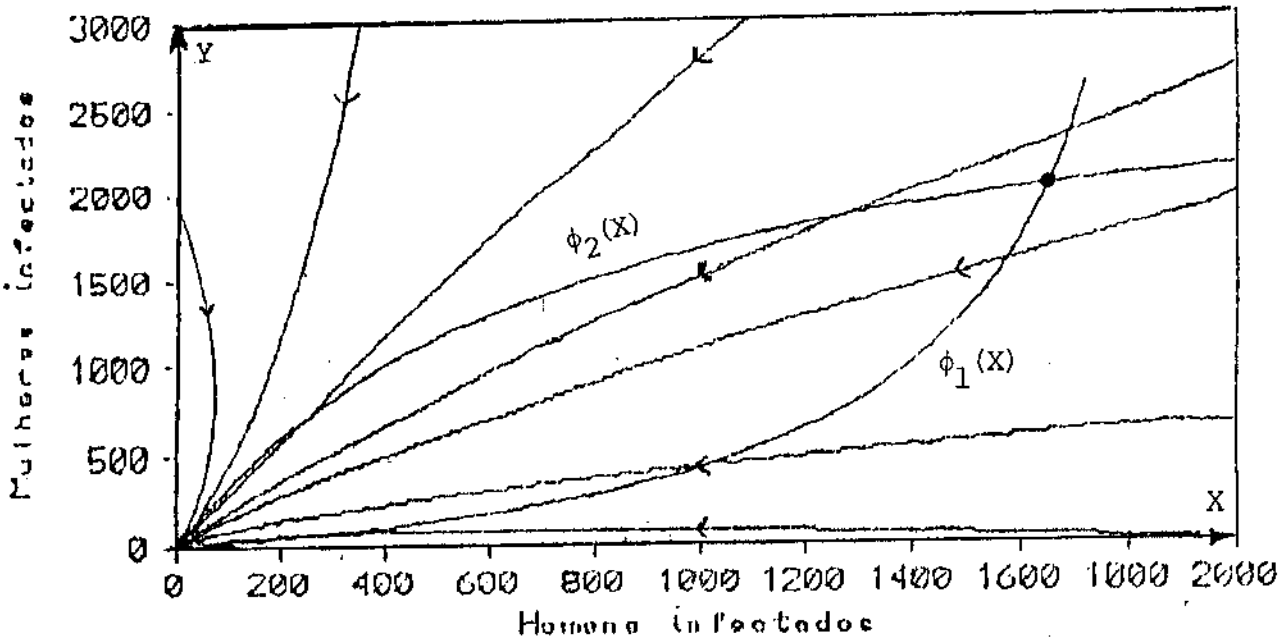


Figura 5.5 - Isóclinas e trajetórias do 2º caso.

```
EXTERNAL F,JAC
DOUBLE PRECISION ATOL(2),RWORK(58),Y(2),YDOT(2),DELT
DOUBLE PRECISION T
DOUBLE PRECISION A,B,C,R,S,P
COMMON/PARAM/A,B,C,R,S,P
INTEGER IWORK(20)


READ(7) T,Y(1),Y(2),DELT
WRITE(5,*) T,Y(1),Y(2),DELT
CLOSE(7)
READ(8) A,B,C,R,S,P
WRITE(5,*) A,B,C,R,S,P
CLOSE(8)


NEQ=2
ITASK=1
IOPT=1
MF=10
LRW=60
LIW=20
RTOL=1.D-4
ATOL(1)=1.D-6
ATOL(2)=1.D-6
ATOL(3)=1.D-6
ITOL=2

ISTATE=1

WRITE(5,30) T,Y(1),Y(2)
WRITE(3,30) T,Y(1),Y(2)
FORMAT(1H ,E20.12,3H   ,E20.12,3H   ,E20.12)
TOUT = T + DELT
IF (ISTATE.LE.0) GO TO 1000
CALL LSODE (F, NEQ, Y, T, TOUT, ITOL, RTOL, ATOL, ITASK,
1      ISTATE, IOPT, RWORK, LRW, IWORK, LIW, JAC, MF)
IWORK(6)=1000
GO TO 300
WRITE(5,*) ISTATE
STOP '???'
END


SUBROUTINE F (NEQ,T,Y,YDOT)
REAL*8 Y(1),YDOT(1),T,A,B,C,R,S,P
COMMON/PARAM/A,B,C,R,S,P

YDOT(1) =-A*Y(1)+B*C*Y(2)-B*Y(1)*Y(2)
YDOT(2) =-R*Y(2)+S*P*Y(1)-S*Y(1)*Y(2)


RETURN
END
```

Este é o programa fonte que usa a SUB-ROTINA LSODE , empregado na resolução do nosso problema.

BIBLIOGRAFIA

[1] Anderson, D.H.: Lecture Notes in Biomathematic, in Compartmental Modeling and Tracer Kinetics, S. Levin, Dallas, 1983.

[2] Bassanezi, R.C., e Ferreira Jr., W.C.: Equações Diferenciais com Aplicações, Harbra, São Paulo, 1988.

[3] Goldfrey, K: Compartmental Models and Their Application , Academic Press, London, 1983.

[4] Batschelet, E: Introdução à Matemática para Biocientistas, Interciência, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1978.

[5] Lucas, F.W: Modules in Applied Mathematics, volume 4, Springer-Verlag, New York, 1983.

[6] Horlick, B. and Koont, S.: Tracer Methods in Permeability. TDC/Project Calc-Unit 74, pp. 1-7, 1976.

[7] Guia para Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis. Ministério da Saúde, D.C., Brasília-DF, 1984.

[8] Bailey, N.T.J.: The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications, Charles Griffin, Geneva, 1975.

[9] Alberts, D.S. and Golde, D.W.: DNA Synthesis in Multiple Myelona Cells Following Cell Cycle Non Specific Chemotherapy, Cancer-Res., 34, pp. 2911-2914, 1974.

[10] Boyce, W.E. and Diprima, R.C.: Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno, Guanabara dois S.A., Rio de Janeiro, 1988.

[11] Poole, L. and Borchers, M.: Programas Usuais em BASIC , Osborne/McGraw-Hill, São Paulo, 1984.

[12] Bailey, N.T.J., and Sendov, B.I., and Tsanev, R.:Mathematical Models in Biology and Medicine, American Elsevier Publishing Company Inc-New York, 1972.

[13] Pielou, E.C.: Mathematical Ecology, John Wiley & Sons, New York, 1977.

[14] Marchuk, G.I.: Mathematical Models in Environmental Problems, North-Holland, New York, 1986.

[15] Dym, C.L. and Ivey, E.S.: Principles of Mathematical Modeling, Academic Press, Massachusetts, 1980.

[16] Vendite, L. L.: Modelagem Matemática para o Crescimento Tumoral e o Problema da Resistência Celular aos Fármacos Anti-Blásticos, Tese de Doutorado, IMECC - UNICAMP, 1988, pp. 43-47.