

Ministério de Ciência e Tecnologia
Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada

**A Dinâmica do HIV no Sistema Imunológico
na Presença de Mutação**

DAYSE HAIME PASTORE

Tese apresentada para obtenção do título de Doutor em Ciências

ORIENTADOR: JORGE P. ZUBELLI

Rio de Janeiro – Brasil

2005

”A vida é a arte dos encontros,
embora haja tantos desencontros
pela vida”

Vinicius de Moraes

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, por estar sempre comigo.

Aos meus familiares que sempre entenderam a minha ausência e me deram seu total apoio para que seguisse a minha vida profissional, eu agradeço.

Em especial, agradeço a Jorge Vitório Pereira, por sua paciência infinita, seu apoio, sua ajuda ao ler e criticar este trabalho, bem como por seu amor.

Agradeço as ótimas condições de trabalho que o Instituto de Matemática Pura e Aplicada (IMPA) me proporcionou ao longo da preparação desta tese. Devo agradecer a todos que mantêm esse instituto impécavel e acolhedor, como as funcionárias do café, o pessoal da limpeza, os seguranças e tantos outros. Aos funcionários da biblioteca agradeço, por manterem em ordem os livros que são de fundamental importância no caminho de um estudioso. À Divisão de Ensino agradeço por tantas vezes facilitar a minha vida acadêmica.

Minha eterna gratidão a todos os amigos que conquistei ao longo desses anos, como Patricia Helena, Priscilla, Carolina, Maria, Fátima, Suely, Jurandira, por sua amizade e ajuda. Agradeço ainda a todos que de alguma forma me ajudaram a realizar o meu desejo de ser uma "doutora".

Agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro ao longo do desenvolvimento da minha tese.

Ao Professor Jorge Passamani Zubelli agradeço por ter aceitado uma aluna para trabalhar em uma área tão diferente das desenvolvidas no IMPA. Agradeço a sua confiança de que eu poderia concluir este trabalho e é claro, a sua orientação.

Resumo

Neste trabalho apresentamos uma classe de modelos para a descrever a dinâmica da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) usando sistemas de equações diferenciais e integro-diferenciais. Tais modelos levam em conta processos de mutação e generalizam àqueles propostos anteriormente por Nowak e Bangham.

Demonstramos a existência e unicidade das soluções no caso de modelos integro-diferenciais. Estudamos diversos aspectos da dinâmica, incluindo limitação, pontos estacionários e estabilidade. Consideramos o problema de identificação dos parâmetros, apresentamos várias simulações e procedemos à validação numérica dos modelos. Concluimos com um estudo do colapso do sistema quando o mesmo é invadido por um vírus oportunista.

Palavras chaves: Mutação, Modelagem Computacional e Equações Integro-Diferenciais.

Abstract

We present a class of models for the human immunodeficiency virus (HIV) dynamics using differential equations and integro-differential systems. This model takes into account mutations that generalize those proposed by Nowak and Bangham.

We prove existence and uniqueness for the solutions of the integro-differential systems under suitable hypothesis. We study several aspects of the dynamics, including boundedness, stationary solutions and stability. We analyze some aspects of the model's parameter identification. We present several simulations and developed the model's numerical validation. We conclude with a numerical study of the system's collapse when it is invaded by an opportunist virus.

Key words and phases: Mutation, Computation Modelling and Integro-Differential Equations.

Sumário

Introdução	3
Capítulo 1. Preliminares e Modelagem	7
1. Como um Vírus Ataca um Organismo?	7
2. O HIV	8
3. Apresentação dos Modelos I: Os Modelos Diferenciais	12
4. Apresentação dos Modelos II: O Modelo Integro-Diferencial	14
Capítulo 2. Análise das Soluções I: Modelos sem Mutação	17
1. Soluções Estacionárias	17
2. Positividade e Limitação	24
3. Aperiodicidade e Limite	30
Capítulo 3. Análise das Soluções II: Modelos com Mutação	43
1. Positividade e Limitação I: Modelo Diferencial	44
2. Positividade e Limitação II: Modelo Integro-Diferencial	49
3. Existência e Unicidade de Soluções para o Modelo Integro-Diferencial	53
Capítulo 4. Validação Numérica da Discretização em t e μ	57
1. Discretização Temporal	58
2. Discretização em μ	63
Capítulo 5. Simulações, Calibragem e Resultados Numéricos	73
1. Identificação dos Parâmetros: Calibragem do Modelo	73
2. Introduzindo um Vírus Oportunista ao Modelo	77
3. Observações Empíricas	82
Capítulo 6. Conclusões e Questões em Aberto	89
Conclusões	89
Trabalhos Futuros	90
Referências Bibliográficas	91

Introdução

No livro *Leçons sur la Théorie Mathématique de la Lutte pour la Vie* [22], Vito Volterra faz uma explanação sobre a aplicação da matemática à biologia. Através de um sistema de equações diferenciais ordinárias, hoje comumente conhecido como sistema de Lotka–Volterra, ele explica fenômenos como o da pesca no mar Adriático no período de 1914–1920. Neste período a pesca foi menos intensa por causa da guerra. Observou-se o crescimento de uma classe de peixes vorazes que se alimentam de outros peixes. As estatísticas indicavam paradoxalmente que uma diminuição na intensidade da pesca favorece as espécies mais vorazes. Antes mesmo destas estatísticas estarem disponíveis, Volterra já havia *previsto* este fenômeno através do estudo do sistema de Lotka–Volterra. Tal fenômeno atesta o poder preditivo de um modelo que, apesar de simples leva em conta as não-linearidades do fenômeno.

Neste trabalho consideramos uma classe de modelos matemáticos para descrever a dinâmica do vírus da imunodeficiência (HIV) no organismo. O HIV, desde a sua descoberta na década de 80, intriga os cientistas, por se tratar de um vírus mortal ao ser humano e pela forma com que ele ataca o organismo, deixando-o sem defesa. Desde então é crescente o interesse por modelos matemáticos para tentar explicar ou prever o que se passa no organismo na presença do vírus. As razões são evidentes: se os modelos matemáticos conseguissem descrever corretamente como a infecção pelo HIV evolui no organismo poder-se-iam criar tratamentos específicos para cada paciente em cada fase da doença. O possível aumento da sobre-vida dos pacientes fornece motivação mais do que suficiente para tais investigações.

Seguindo os passos de Volterra, Martin Nowak e Robert M. May em [18] utilizam sistemas do tipo Lotka–Volterra, conhecidos como sistemas quase espécies (quasi-species), para modelar a dinâmica do HIV no organismo humano. Os modelos apresentados por eles têm a capacidade de captar muito bem a primeira

e a segunda fase da infecção por HIV. Conseqüentemente, permitem fazer experimentos numéricos sobre os efeitos das drogas no organismo antes de as aplicar.

Entender a biologia do problema é de fundamental importância para o bom entendimento dos modelos matemáticos. Incluímos no Capítulo 1 um breve resumo sobre imunologia. A Seção 1 será dedicada a explicar como um vírus ataca um organismo. O ciclo de vida do HIV (como ele se multiplica, com quais células interage e os reflexos no sistema imunológico) será descrito na Seção 2. Apresentaremos ainda nesta seção a caracterização da síndrome da imune-deficiência adquirida (AIDS).

Neste trabalho estudamos sistemas diferenciais e integro-diferenciais que tentam modelar a dinâmica do HIV no organismo humano: estes são apresentados na última seção do Capítulo 1.

Começamos as nossas investigações com três dos modelos de Nowak. Todos os três são sistemas de equações diferenciais ordinárias quadráticas. Os dois mais simples não consideram a possibilidade de mutação do vírus, i.e., apenas um tipo de vírus ataca o organismo. Os resultados principais do Capítulo 2 tratam da aperiodicidade e limite das soluções destes dois sistemas, cf. Teoremas 2.8 e 2.10 e Corolários 2.9 e 2.11. Resultados sobre a natureza das soluções estacionárias (ver Lemas 2.1 e 2.2) são utilizados nas provas destes resultados.

O terceiro modelo de Nowak considera a possibilidade de mutação. No sistema correspondente aparecem vários tipos de vírus indexados por um conjunto finito. O Capítulo 3 começa com a análise do comportamento das soluções deste sistema quando o tempo cresce indefinidamente, cf. Teorema 3.3.

Uma vez entendido o comportamento das soluções dos sistemas diferenciais de Nowak passamos ao estudo de um novo modelo para a dinâmica do HIV. Enfatizamos que este modelo aparece aqui pela primeira vez. Trata-se de um sistema integro-diferencial onde os tipos de vírus (mutação) são indexados por um espaço de medida. Cabe salientar que o nosso sistema não é apenas uma *passagem ao limite* do sistema de Nowak. Nele temos um novo termo, regido por um operador integral, que *simula* a interação entre os diferentes tipos de vírus. Assumindo a existência de soluções para este sistema provamos que estas são integráveis, veja Teorema 3.6. A existência e unicidade de soluções limitadas

para o nosso sistema é estabelecida no Teorema 3.8 via métodos de Análise Não-Linear.

O Capítulo 4 se dedica a diversos aspectos numéricos e de validação dos modelos. Nele apresentamos gráficos das soluções do Modelo (4). As semelhanças com o gráfico apresentado no Capítulo 1 das observações empíricas descritas em [19] são evidentes. Também no Capítulo 4 apresentamos resultados que validam numericamente os nossos experimentos. Asseguramos assim que nossas soluções numéricas são aceitáveis, que não estamos sendo iludidos por erros numéricos, e que sobretudo, nosso modelo está servindo ao papel proposto: simular a dinâmica do HIV no organismo humano.

Com o objetivo de confirmar que os modelos em questão se aproximam da realidade, tratamos no Capítulo 5 de descrever vários experimentos numéricos. Para isso foi preciso calibrar os modelos, ou seja, encontrar coeficientes que simulam a realidade e ao mesmo tempo são aceitáveis do ponto de vista matemático, cf. Proposição 5.1.

O HIV não leva à falência nenhum dos nossos órgãos vitais, e sim enfraquece o sistema imunológico. Uma porta de entrada para o ataque dos vírus oportunistas é portanto aberta. Na Seção 2 do Capítulo 5 apresentamos um modelo que considera a possibilidade de ataques de vírus oportunistas. Utilizando este modelo realizamos experimentos numéricos onde a total falência do sistema imunológico é observada, ver Figuras 1 e 7. Isso indica um outro sucesso dos modelos aqui apresentados.

No Capítulo 6 concluímos com algumas das perguntas que surgiram ao longo do desenvolvimento do trabalho, bem como possíveis desdobramentos de nossa pesquisa.

CAPÍTULO 1

Preliminares e Modelagem

Podemos pensar nos fenômenos biológicos como sendo um conjunto de processos complexos codificados pelos ácidos nucleicos. Tudo que se passa no organismo provém das informações armazenadas neles, como por exemplo, duplicação, estrutura e função de cada célula. Esses ácidos nucleicos podem ser de cadeias e estas podem ser simples ou duplas. Assim, existem quatro tipos possíveis de ácidos nucleicos, de acordo com o número de cadeias e sua composição. São eles: DNA de cadeia simples ou dupla e RNA de cadeia simples ou dupla. Numa célula viva, a todo momento essas informações estão sendo codificadas e decodificadas.

Por outro lado, um vírus não possui as ferramentas necessárias para efetuar a codificação e decodificação. Ele precisa encontrar dentro do organismo que o hospeda uma célula compatível que possa fazer esse trabalho por ele.

Assim, um vírus só se reproduz ao conseguir encontrar uma célula que o hospede e faça o serviço de codificação e decodificação do seu ácido nucleico.

1. Como um Vírus Ataca um Organismo?

Os processos necessários para que um vírus infecte um organismo são:

- a) **Adsorção:** o vírus ancora na célula hospedeira;
- b) **Penetração:** o capsídio penetra na célula hospedeira por *endocitose* (processo celular através do qual entram nas células nutrientes e outras moléculas) ou por *fusão* (processo celular através do qual o envoltório se funde com a membrana plasmática e libera o *capsídio* no citoplasma);
- c) **Decapsidação:** separação do ácido nucleico de sua cobertura protéica;
- d) **Biossíntese:** processo que ocorre no núcleo (vírus de DNA) ou no citoplasma (vírus de RNA) da célula;

- e) **Manutenção e liberação (lise celular):** montagem do capsídio protéico, desenvolvimento do seu envoltório (quando existir) através de um processo denominado *brotamento*; o vírus que não possui envoltório rompe a membrana plasmática.

2. O HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus, ou seja, um vírus de RNA cuja a cadeia é dupla. Possui em seu interior a enzima transcriptase reversa, necessária na replicação. Em seu envoltório são encontradas espículas que servem para a fixação do vírus na célula hospedeira, ver Figura 1. Após o vírus ter se fixado ao receptor CD4, encontrado nas células T auxi-

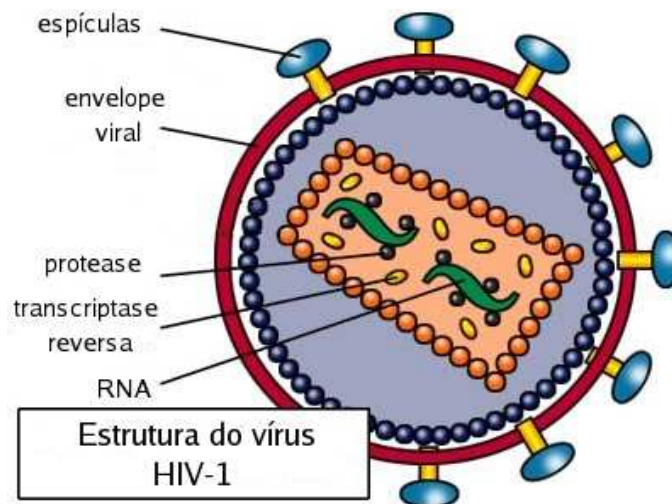


FIGURA 1. Estrutura do HIV-1, [23]

liares, nos macrófagos e nas células dendríticas, os principais alvos da infecção por HIV. O RNA viral é liberado e ocorre sua transcrição em DNA através da enzima transcriptase reversa. Este DNA torna-se então integrado ao DNA cromossômico da célula hospedeira, com o auxílio de outra enzima, chamada integrase. O DNA viral, denominado provírus, pode controlar a produção de novos vírus que brotam da célula do hospedeiro, caracterizando a infecção ativa.

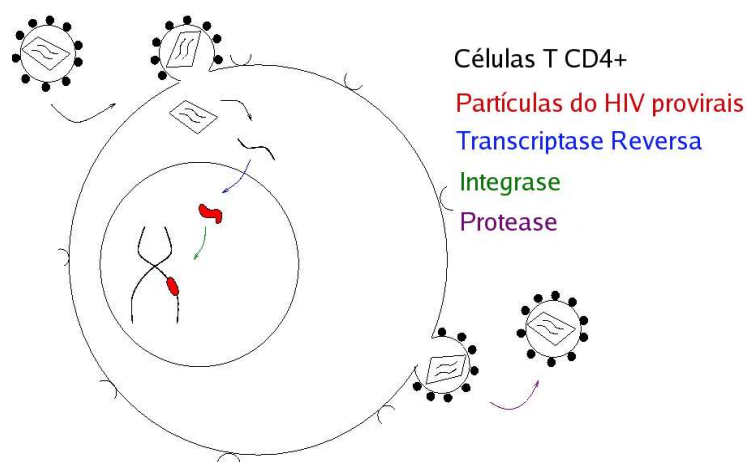


FIGURA 2. Ciclo de vida do HIV-1, [16]

Alternativamente, este DNA integrado pode não produzir novas partículas virais de HIV, mas pode permanecer escondido no cromossomo da célula hospedeira como provirus, caracterizando dessa forma a infecção latente. O sistema imunológico não consegue detectá-lo, como mostra a Figura 2.

Uma razão pela qual os anticorpos anti-HIV desenvolvidos pelos indivíduos infectados falham em inibir o processo da infecção é a habilidade do vírus de permanecer como um provirus ou vírus latente. O HIV pode mover-se de uma célula infectada para uma outra adjacente não infectada, através do processo de fusão, ocultando-se desta forma do sistema imune. Além disso, os vírus de RNA, com a etapa da transcriptase reversa possuem uma alta taxa de mutação genética, em relação aos vírus de DNA. Como resultado disto, o genoma do HIV sofre mudanças muitas vezes por dia em uma pessoa infectada e portanto, isto dificulta o desenvolvimento de vacinas e testes diagnósticos.

As células **TCD4+**, **TCD8+** e **B** são as células do nosso sistema imunológico diretamente ligadas ao HIV.

As célula **TCD4+** são as células que recebem a informação dos macrófagos da existência do vírus. Além disso, essa é a célula infectada pelo HIV.

As células **TCD8+** são as células que procuram e destroem a patogênese.

As células **B** são as células sanguíneas que produzem anticorpos.

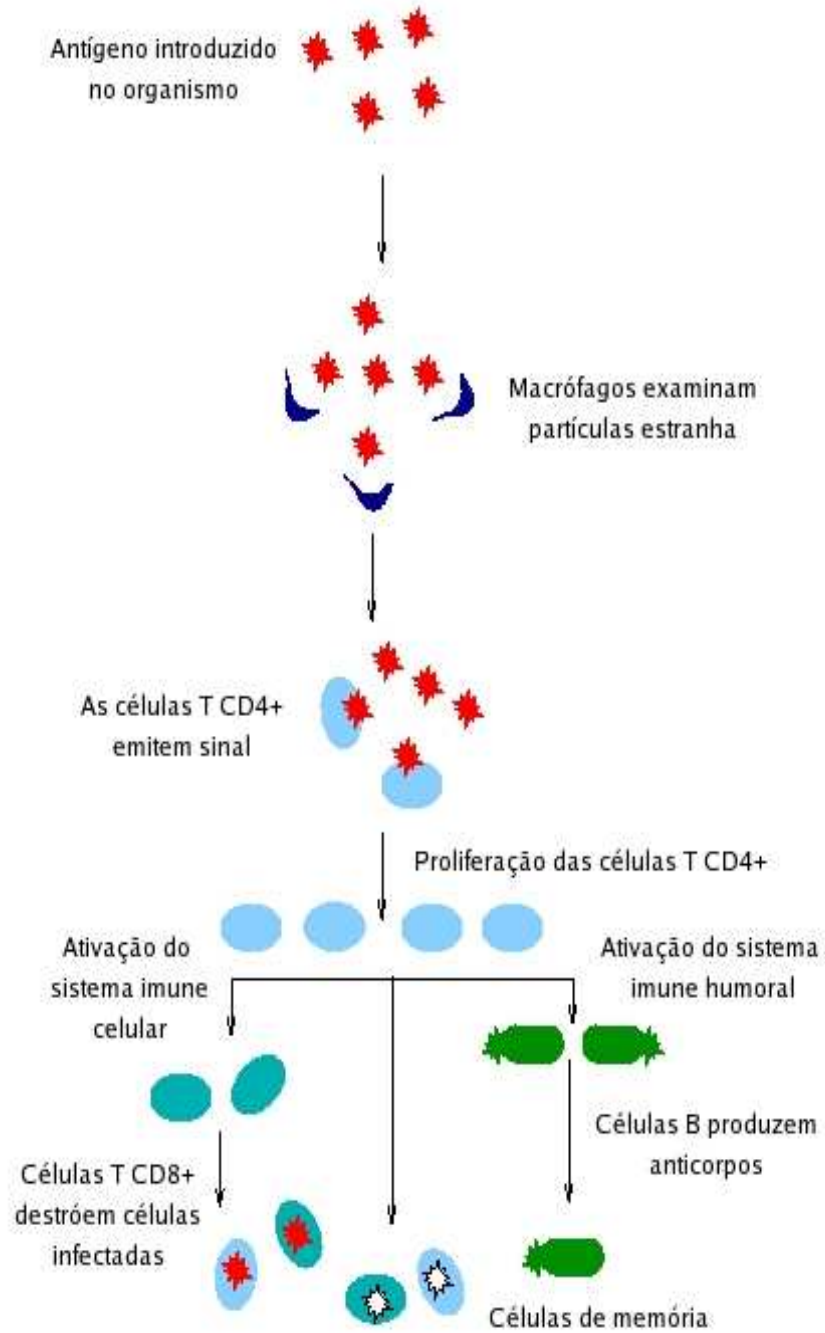


FIGURA 3. Esboço do funcionamento do sistema imunológico, [6]

Uma vez que a resposta imunológica foi bem sucedida, algumas células mantêm um *registro de memória* do antígeno. Estas células são chamadas

células de memória. Se a mesma patogênese, ou uma semelhante, é introduzida no organismo novamente, uma resposta mais agressiva e muito mais rápida é executada, e o antígeno é erradicado de maneira mais eficiente e rápida.

A infecção causada pelo HIV-1 tem muitas características quantitativas, por exemplo, existe uma média de tempo de aproximadamente 10 anos entre a infecção com o vírus e o princípio da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em adultos, como mostra a Figura 4, que foi retirada do artigo de A. S. Perelson e P. W. Nelson [19]. A razão para esse período de tempo ainda permanece desconhecida,

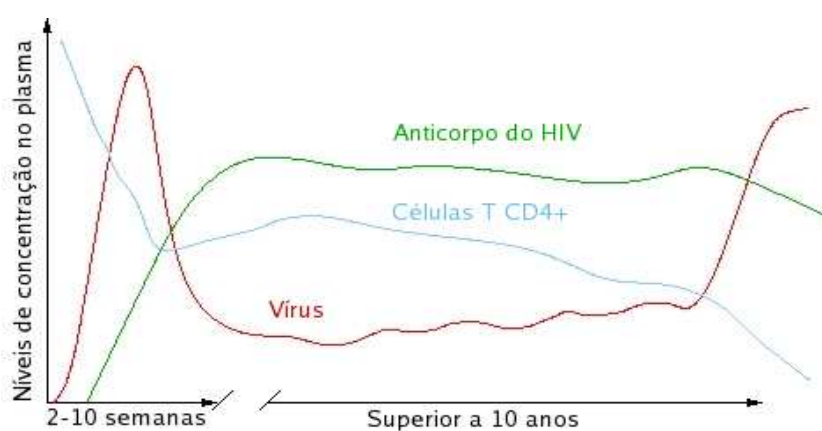


FIGURA 4. A evolução da infecção por HIV

embora isto pareça estar ligado a mudanças no número de células T CD4+. O período de incubação da doença resultante da infecção primária entre os pacientes é variável, na faixa de 2 a 6 semanas. A duração dos sintomas da infecção primária é também variável, na faixa de 5 a 24 dias e em média, 8 dias. Dando continuidade a esta fase, pode se seguir um período longo ou curto da infecção por HIV assintomático, em que as células e os fluidos corpóreos abrigam o vírus.

O *Centro de Controle e Prevenção de doenças (CDC)*, órgão do *Serviço de Saúde Pública* americano responsável por informações epidemiológicas, classifica o progresso das infecções por HIV baseado na contagem da população de células T CD4+. Quando a contagem destas células, que é normalmente em torno de 1000 mm^3 , atinge 200 mm^3 ou fica abaixo deste valor em um paciente infectado por HIV, então esta pessoa é diagnosticada como tendo **AIDS**.

Devido ao papel fundamental das células T CD4+ no equilíbrio do sistema imunológico, sua perda tem efeitos desastrosos no funcionamento deste como um todo, o que torna a **AIDS** tão perigosa para o ser humano.

Para maiores detalhes referimos o leitor aos trabalhos [2, 4, 8, 9, 12, 13], bem como ao trabalho [6] de onde diversas da informações dessa seção foram obtidas.

3. Apresentação dos Modelos I: Os Modelos Diferenciais

Martin Nowak e Charles Bangham em [17] introduziram alguns modelos para a propagação do HIV no organismo humano. O primeiro modelo apresentado só considera o vírus, as células que ele ataca e as células infectadas. Esse modelo é dado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias que reproduzimos a seguir:

$$(1) \quad \begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{aligned}$$

onde as variáveis do sistema são:

- x : células T CD4+ existentes no organismo;
- y : células T CD4+ infectadas pelo HIV;
- v : HIV livres no organismo.

Além disso, as constantes, sempre positivas, são:

- λ : Taxa de suprimento de células T CD4+;
- d : Taxa de morte das células T CD4+;
- β : Taxa de infecção do vírus;
- a : Taxa de morte das células infectadas;
- k : Taxa de produção de vírus livre;
- u : Taxa de morte do vírus livre.

A primeira equação representa a taxa de variação das células T CD4+ não infectadas na corrente sanguínea. Estamos supondo que as células e o vírus livre estão uniformemente distribuídos na mesma. Dessa forma, podemos representar o encontro dos vírus livres com as células T CD4+ como o produto βxv onde β é

a constante que representa a infectabilidade do HIV. Nesta equação λ representa o suprimento de células T CD4+ e d representa a taxa de morte das células.

A segunda equação, por sua vez nos dá a taxa de variação das células infectadas. O termo que representa o suprimento de células infectadas é βxv , pois uma célula T CD4+ passa a estar infectada a partir do momento que encontra com o vírus e este consegue infectá-la. Temos um termo de morte como na equação anterior, cujo o coeficiente é a .

Da mesma forma, temos que a terceira equação representa a taxa de variação do vírus livre. Como já mencionamos anteriormente o vírus precisa de uma célula do organismo para se reproduzir. O termo que representa o suprimento de vírus livres é ky onde k representa a quantidade de vírus que uma célula infectada produz em média. Novamente temos um termo de morte uv .

O segundo modelo apresentado por Nowak e Bangham considera também a presença de células de defesa no organismo. Esse modelo ainda não prevê mutação, e é dado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$(2) \quad \begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz, \end{aligned}$$

onde as variáveis e constantes do sistema anterior preservam suas funções e

- z : Células específicas T CD8+ para o HIV;
- p : Taxa de produção de células T CD8+ através de encontro com o vírus;
- c : Taxa de reprodução das células T CD8+;
- b : Taxa de morte das células T CD8+.

Note que esse modelo é o mesmo modelo anterior se supormos que $z = 0$. Na segunda equação temos um termo a mais, pyz que representa o encontro entre as células de defesa e as infectadas, com taxa de combate p para as células infectadas.

A equação que representa a taxa de variação das células de defesa tem um termo de suprimento cyz . A constante c representa o suprimento dessas células que tanto pode acontecer através da reprodução como a partir do encontro de células T CD8+ com as células infectadas.

O terceiro modelo proposto por Nowak e Bangham introduz mutação. Agora uma quantidade maior de tipos de vírus no organismo é considerada. Ele se escreve assim:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k_i y_i - u v_i \\ \dot{z}_i &= c y_i z_i - b z_i\end{aligned}$$

onde a notação é essencialmente a mesma do segundo modelo com a diferença que o índice $i \in \{1, \dots, n\}$ indica o tipo do vírus. Note que entre as constantes as únicas que dependem do tipo do vírus são as β_i (taxa de infecção pelo vírus do tipo i) e as k_i (taxa de produção do vírus do tipo i).

Podemos supor, sem perda de generalidade, que a taxa de produção de vírus é uma constante positiva k que independe do vírus. De fato ao trocar v_i por $k_i v_i / k$ e β_i por $k \beta_i / k_i$ no sistema anterior obtemos

$$(3) \quad \begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k y_i - u v_i \\ \dot{z}_i &= c y_i z_i - b z_i.\end{aligned}$$

4. Apresentação dos Modelos II: O Modelo Integro-Diferencial

Em [7] foi apresentado um modelo que generaliza um sistema quase espécies para um sistema integro-diferencial contínuo em relação a variável de mutação. Nos baseamos nesse paradigma para construir um modelo integro-diferencial para a dinâmica do HIV no organismo humano.

O modelo simula, através de um operador integral, o processo de mutação viral. Mais precisamente, o nosso modelo escreve-se na forma:

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda - dx - x \int \beta_\mu v_\mu d\mu \\
 \dot{y}_\mu &= \beta_\mu x v_\mu - ay_\mu - py_\mu z_\mu \\
 \dot{v}_\mu &= k[(1 - \theta)y_\mu + \theta K[y](\mu)] - uv_\mu \\
 \dot{z}_\mu &= cy_\mu z_\mu - bz_\mu
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

onde $\theta \in [0, 1]$ e as variáveis y , v e z são funções que dependem do tempo e do tipo $\mu \in \Omega$ do vírus, e Ω é um espaço de medida σ -finita. O operador integral

$$K[y](\mu) = \int_{\Omega} K(\mu, \mu') y(\mu') d\mu'$$

simula o surgimento da mutação. Nesse modelo começamos com um único tipo de vírus. O operador $K[y]$ faz com que haja o surgimento de novos tipos de vírus através da mutação do RNA do vírus no interior da célula infectada. Estaremos sempre considerando que o núcleo desse operador é positivo e pertence à $L^1(\Omega \times \Omega)$. Vamos também supor que

$$\int_{\Omega} K(\mu, \mu') d\mu' = \int_{\Omega} K(\mu', \mu) d\mu' = \bar{K} \in \mathbb{R}.$$

Observação 1.1. Quando $\theta = 0$ e Ω é um espaço com apenas um número finito de pontos munido da medida discreta o nosso sistema reduz-se ao Sistema (3).

CAPÍTULO 2

Análise das Soluções I: Modelos sem Mutação

Este capítulo trata do comportamento das soluções dos Sistemas (1) e (2). A **Seção 1** é dedicada as soluções estacionárias destes sistemas. Além de explicitá-las determinamos a aproximação linear dos sistemas nestas soluções. Na **Seção 2** mostramos que soluções cujos valores iniciais são *positivos* permanecem *positivas*. Nesta mesma seção obtemos ainda que além de positivas estas soluções são limitadas. Na **Seção 3** demonstramos os principais resultados deste capítulo: a aperiodicidade das soluções com valores iniciais positivos e a determinação dos possíveis limites quando o tempo cresce indefinidamente.

1. Soluções Estacionárias

Para entender o comportamento das soluções dos modelos apresentados na Seção 3 do Capítulo 1 faz-se necessário o estudo detalhado de suas soluções estacionárias. Nesta seção além de explicitar as mesmas utilizamos o critério de Routh-Hurwitz para analisar a dinâmica em vizinhanças infinitesimais das mesmas.

1.1. Soluções Estacionárias do Modelo (1). Começaremos analisando as soluções estacionárias do Modelo (1):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv.\end{aligned}$$

Verifica-se facilmente que as soluções estacionárias são:

$$\begin{aligned}X_1^* &= (x_1^*, y_1^*, v_1^*) = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0\right) \\ X_2^* &= (x_2^*, y_2^*, v_2^*) = \left(\frac{ua}{\beta k}, \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta ak}, \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta au}\right).\end{aligned}$$

Observação. A solução estacionária X_1^* corresponde à ausência do HIV no organismo. Já a solução estacionária X_2^* corresponde a um equilíbrio de células infectadas e células sãs.

Para a análise do comportamento infinitesimal das soluções estacionárias será conveniente escrever o Sistema (1) na forma

$$\dot{X} = F(X)$$

onde $X = (x, y, v)$ e $F : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ é definida como

$$F(X) = \begin{bmatrix} \lambda - dx - \beta xv \\ \beta xv - ay \\ ky - uv \end{bmatrix}.$$

O jacobiano de F por sua vez escreve-se como,

$$DF(X) = \begin{bmatrix} -d - \beta v & 0 & -\beta x \\ \beta v & -a & \beta x \\ 0 & k & -u \end{bmatrix}.$$

Para parâmetros genéricos as matrizes $DF(X_1^*)$ e $DF(X_2^*)$ têm determinante não nulo e pontos hiperbólicos. Graças ao Teorema de Hartman-Grobman [10, página 260, Teorema 6.3.1] o comportamento infinitesimal do sistema em vizinhanças dos pontos X_1^* , respectivamente X_2^* , é determinado pelo sinal da parte real dos autovalores de $DF(X_1^*)$, respectivamente $DF(X_2^*)$.

Nos convém definir

$$R_0 = \frac{k\lambda\beta}{dau}.$$

Lema 2.1. *Se $R_0 = 1$ então $X_1^* = X_2^*$ e $DF(X_1^*) = DF(X_2^*)$ possui dois autovalores negativos e um nulo. Quando $R_0 \neq 1$ o comportamento infinitesimal das soluções estacionárias é descrito pela seguinte tabela:*

	$R_0 < 1$	$R_0 > 1$
$DF(X_1^*)$	3 autovalores com parte real negativa (poço)	2 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)
$DF(X_2^*)$	2 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)	3 autovalores com parte real negativa (poço)

DEMONSTRAÇÃO. Os autovalores de $DF(X_1^*)$ são:

$$-d, \quad \frac{-d(a+u) \pm \sqrt{d^2(a-u)^2 + 4d\lambda\beta k}}{2d},$$

Claramente todos os autovalores são reais. Como todos os parâmetros são reais positivos temos sempre que dois dos autovalores são negativos. Já o terceiro autovalor é:

negativo quando $R_0 < 1$;
nulo quando $R_0 = 1$;
positivo quando $R_0 > 1$.

Concluimos assim a análise dos autovalores de $DF(X_1^*)$ (ver a primeira linha da tabela).

Passemos agora à análise da solução estacionária $X_2^* = (x_2^*, y_2^*, v_2^*)$. O polinômio característico de $DF(X_2^*)$, que aqui denotamos por $P(Z)$, é:

$$(5) \quad P(Z) = a_0 Z^3 + a_1 Z^2 + a_2 Z + a_3,$$

onde

$$\begin{aligned} a_0 &= -1; \\ a_1 &= -\frac{au^2 + \lambda\beta k + a^2u}{au}; \\ a_2 &= -\frac{\lambda\beta k(a+u)}{au}; \\ a_3 &= dau - \lambda\beta k. \end{aligned}$$

Pelo Critério de Routh-Hurwitz [21, página 312] cada mudança de sinal na primeira coluna da matriz a seguir, representa uma raiz com parte real positiva

para o polinômio $P(Z)$.

$$\begin{bmatrix} a_0 & a_2 \\ a_1 & a_3 \\ \left(\frac{a_1 a_2 - a_0 a_3}{a_1} \right) & 0 \\ a_3 & 0 \end{bmatrix}$$

Lembrando que todos os nossos parâmetros são positivos vemos facilmente que a_0, a_1 e a_2 são números reais negativos. Além disso, $\frac{a_1 a_2 - a_0 a_3}{a_1}$ é igual a

$$-\frac{\lambda^2 \beta^2 k^2 (a + u) + \lambda \beta k (u a^3 + u^2 a^2) + \lambda \beta k u^3 a + u^3 a^3 d}{u a (\lambda \beta k + u a^2 + u^2 a)},$$

e portanto também é um número real negativo. Conseqüentemente o número de mudanças de sinais na primeira coluna da matriz acima é

um quando $R_0 < 1$;
nenhum quando $R_0 > 1$.

Assim concluímos a prova de Lema. □

Observação. O quociente

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{d a u}$$

é usualmente chamado de taxa reprodutiva básica "basic reproductive ratio", ver [17]. O que o Lema 2.1 nos diz é que para $R_0 < 1$ a solução estacionária X_1^* (ausência de vírus) é estável e a solução X_2^* (equilíbrio entre células sãs e infectadas) é instável. Quando $R_0 > 1$ temos a situação contrária. Resultados similares podem ser encontrados em [17] sem a determinação do número de autovalores com parte real negativa para as singularidades instáveis.

1.2. Soluções Estacionárias do Modelo (2). Passemos ao estudo das soluções estacionárias para o Modelo (2). Aqui temos três soluções. São elas:

$$\begin{aligned} X_1^* &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right) \\ X_2^* &= \left(\frac{ua}{\beta k}, \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta ak}, \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta au}, 0 \right) \\ X_3^* &= \left(\frac{\lambda cu}{dcu + \beta kb}, \frac{b}{c}, \frac{kb}{cu}, \frac{\beta\lambda kc - adcu - a\beta kb}{(dcu + \beta kb)p} \right). \end{aligned}$$

Observação. Novamente a solução estacionária X_1^* corresponde à ausência do HIV no organismo. A solução estacionária X_2^* corresponde, como anteriormente, a um equilíbrio de células infectadas e células sãs. Note que neste ponto não há células de defesa (variável z) no organismo. Já a solução estacionária X_3^* corresponde a um equilíbrio entre células sãs, infectadas e de defesa. Biologicamente este ponto corresponde ao *período de latência* do HIV, ou seja, a segunda fase da infecção pelo HIV. Como já mencionamos na introdução o HIV, por si só, não leva a falência do sistema imunológico. É durante o período de latência que os ataques por vírus oportunistas eventualmente afetam o equilíbrio entre células sãs, infectadas e de defesa.

Como na análise do Modelo (1) será conveniente escrever o sistema na forma

$$\dot{X} = F(X)$$

onde $X = (x, y, v, z)$ e a função $F : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4$ é dada por

$$F(X) = \begin{bmatrix} \lambda - dx - x\beta v \\ x\beta v - ay - pyz \\ ky - uv \\ cyz - bz \end{bmatrix},$$

com jacobiano igual a

$$DF(X) = \begin{bmatrix} -d - \beta v & 0 & -x\beta & 0 \\ \beta v & -a - pz & x\beta & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & cz & 0 & cy - b \end{bmatrix}.$$

No lema a seguir abaixo coletamos algumas informações relevantes sobre o comportamento infinitesimal do sistema em vizinhanças dos pontos X_1^* , X_2^* e X_3^* .

Chamaremos a constante definida por

$$D_0 = \frac{c\lambda}{ab}$$

de *taxa de defesa básica*. Esta definição é motivada por:

Lema 2.2. *Se $R_0 = 1$ então $X_1^* = X_2^*$ e $DF(X_1^*) (= DF(X_2^*))$ tem um autovalor nulo. Se $R_0 = 1 + \frac{R_0}{D_0}$ então $X_2^* = X_3^*$ e $DF(X_2^*) (= DF(X_3^*))$ tem um autovalor nulo. Quando $R_0 \neq 1$ e $R_0 \neq 1 + \frac{R_0}{D_0}$ parte do comportamento infinitesimal das soluções estacionárias é descrito na tabela a seguir:*

	$R_0 < 1$	$1 < R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0}$	$R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}$
$DF(X_1^*)$	4 autovalores com parte real negativa (poço)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)
$DF(X_2^*)$	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)	4 autovalores com parte real negativa (poço)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva (sela)
$DF(X_3^*)$	ao menos 1 autovalor com parte real negativa	ao menos 1 autovalor com parte real negativa	ao menos 2 autovalores com parte real negativa

DEMONSTRAÇÃO. Os autovalores de $DF(X_1^*)$ são:

$$-d, \quad -b, \quad \frac{-da - du \pm \sqrt{d^2(a-u)^2 + 4d\lambda\beta k}}{2d}.$$

Como no lema anterior vemos que todos os autovalores são reais. Como todos os parâmetros são reais positivos temos sempre que três dos autovalores são negativos. Já o quarto autovalor é:

negativo quando $R_0 < 1$;
nulo quando $R_0 = 1$;
positivo quando $R_0 > 1$.

Concluimos assim a análise dos autovalores de $DF(X_1^*)$ (ver a primeira linha da tabela).

O polinômio característico da matriz $DF(X_2^*)$ é:

$$P(Z) \cdot \left(\frac{ck\beta\lambda - cuda - b\beta ak - Z\beta ak}{a\beta k} \right),$$

onde $P(Z)$ é o polinômio definido em (5)(ver lema anterior). O fator linear na expressão acima admite como raiz

$$\frac{ck\beta\lambda - cuda - b\beta ak}{\beta ak}$$

Note que essa raiz é

$$\begin{array}{ll} \textbf{negativa} & \text{quando } R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0}; \\ \textbf{nula} & \text{quando } R_0 = 1 + \frac{R_0}{D_0}; \\ \textbf{positiva} & \text{quando } R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}. \end{array}$$

Aqui termina a análise dos autovalores de $DF(X_2^*)$ (ver a segunda linha da tabela).

Para o ponto X_3^* , temos que o polinômio característico de $DF(X_3^*)$ é:

$$a_0Z^4 + a_1Z^3 + a_2Z^2 + a_3Z + a_4$$

onde

$$\begin{aligned} a_0 &= uc(duc + \beta bk), \\ a_1 &= \beta^2 b^2 k^2 + u^2 c \beta bk + u^3 c^2 d + 2duc\beta bk + uc^2 k \lambda \beta + d^2 u^2 c^2, \\ a_2 &= uc^2 bk \lambda \beta + \beta^2 bk^2 \lambda c - uca\beta b^2 k + duc^2 k \lambda \beta - u^2 c^2 bad \\ &\quad + 2du^2 c \beta bk + \beta^2 b^2 k^2 u + d^2 u^3 c^2, \\ a_3 &= -b(u^2 ca\beta bk - duc^2 k \lambda \beta - \beta^2 bk^2 \lambda c - \beta^2 k^2 \lambda uc \\ &\quad - u^2 c^2 k \lambda \beta + \beta^2 b^2 k^2 a + u^3 c^2 ad + 2duca\beta bk + d^2 u^2 c^2 a), \\ a_4 &= -(duc + \beta bk)ub(-k \lambda \beta c + aduc + a\beta bk). \end{aligned}$$

Como anteriormente, segue-se do Critério de Routh-Hurwitz que o número de autovalores com parte real positiva é dado pelas mudanças de sinais na

primeira coluna da matriz

$$\begin{bmatrix} a_0 & a_2 & a_4 \\ a_1 & a_3 & 0 \\ \left(-\frac{a_1 a_2 + a_0 a_3}{a_1} \right) & a_4 & 0 \\ \left(\frac{-a_3 a_1 a_2 + a_0 a_3^2 + a_1^2 a_4}{-a_1 a_2 + a_0 a_3} \right) & 0 & 0 \\ a_4 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Como a_0 e a_1 são números reais positivos temos que sempre existe ao menos um autovalor com parte real negativa. Por outro lado, temos que a_4 é um número real

$$\begin{array}{ll} \text{negativo} & \text{quando } R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0}; \\ \text{nulo} & \text{quando } R_0 = 1 + \frac{R_0}{D_0}; \\ \text{positivo} & \text{quando } R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}. \end{array}$$

Para concluir a prova do lema note que uma das raízes é zero se, e somente se,

$$a_4 = -k\lambda\beta c + aduc + a\beta bk = 0.$$

□

2. Positividade e Limitação

Nesta seção responderemos a seguinte pergunta básica: As soluções dos Modelos (1) e (2) com valores iniciais com interpretação biológica continuam a ter interpretação biológica com o decorrer do tempo?

Analisemos separadamente as duas instâncias da pergunta acima.

2.1. Positividade para o Modelo (1). Seja \mathbb{R}_+^3 o conjunto

$$\{(x, y, v) \in \mathbb{R}^3 \mid x \geq 0, y \geq 0 \text{ e } v \geq 0\}.$$

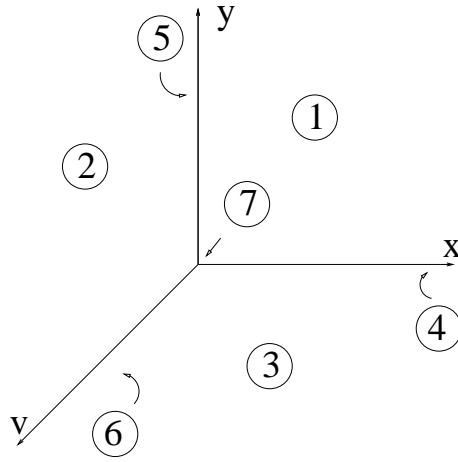
Observe que (x, y, v) só admite uma interpretação biológica quando $(x, y, v) \in \mathbb{R}_+^3$.

Proposição 2.3. *Seja $\varphi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$ uma solução do Sistema (1). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^3$ então $\varphi(t) \in \mathbb{R}_+^3$ para todo $t \in [t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. Lembramos que o Sistema (1) é dado pelas equações a seguir.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv\end{aligned}$$

Segue do teorema da alfândega [14, página 56, Teorema 32] que basta analisarmos o comportamento de uma solução com valores iniciais no bordo de \mathbb{R}_+^3 . Vamos separá-lo em 7 casos, como mostra a Figura 2.1.



- (1) $(\mathbf{x}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0})$. Como $\dot{v}_0 = ky_0 - uv_0 > 0$, v cresce localmente. Portanto a solução não pode sair por esse bordo.
- (2) $(\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 > \mathbf{0})$. Como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 v_0 = \lambda > 0$, x cresce localmente. Portanto a solução não pode sair por esse bordo.
- (3) $(\mathbf{x}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 > \mathbf{0})$. Como $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 > 0$, y cresce localmente. Portanto a solução não pode sair por esse bordo.
- (4) $(\mathbf{x}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0})$. Como $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 = 0$ e $\dot{v}_0 = ky_0 - uv_0 = 0$, a solução com estes valores iniciais são da forma $(x(t), 0, 0)$. Portanto a solução permanece no bordo.
- (5) $(\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0})$. Como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 v = \lambda > 0$ e $\dot{v}_0 = ky_0 - uv_0 > 0$, x e v crescem localmente. Portanto a solução não pode sair por esse bordo.
- (6) $(\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 > \mathbf{0})$. Como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 v = \lambda > 0$, $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 = 0$ e $\dot{y}_0 = \beta \dot{x}_0 v_0 + \beta x_0 \dot{v}_0 - ay_0 > 0$, x e y crescem localmente. Portanto a solução não pode sair por esse bordo.

(7) $(\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0})$. A análise aqui reduz-se a mesma análise feita caso (4).

Em resumo, não há ponto no bordo por onde a solução possa *escapar*. Concluimos portanto a prova da proposição. \square

2.2. Positividade para o Modelo (2). Definimos \mathbb{R}_+^4 como sendo o conjunto

$$\{(x, y, v, z) \in \mathbb{R}^4 \mid x \geq 0, y \geq 0, v \geq 0 \text{ e } z \geq 0\}.$$

Um resultado completamente análogo à Proposição 2.3 vale para o Modelo (2). Mais precisamente provamos a seguinte

Proposição 2.4. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ uma solução do Sistema (2). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$ então $\varphi(t) \in \mathbb{R}_+^4$ para todo $t \in [t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. Lembramos que o Sistema (2) é dado pelas seguintes equações.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{aligned}$$

Novamente temos que analisar as soluções com valores iniciais no bordo do conjunto \mathbb{R}_+^4 .

Da equação $\dot{z} = cyz - bz$ temos que

$$z(t) = z(t_0)e^{\left(\int_{t_0}^t (cy - b)ds\right)}.$$

Segue que se $z(t_0) \geq 0$ então $z(t) \geq 0$ para todo $t \geq t_0$. Quando $z(t_0) = 0$ o Sistema (2) reduz-se ao sistema (1). A análise feita na demonstração da Proposição 2.3 mostra que as soluções não podem *escapar* por componentes do bordo onde $z = 0$. Basta portanto analisar as componentes do bordo onde $z > 0$.

Como z só aparece nas equações para \dot{y} e \dot{z} ele só influencia o valor de y . Portanto para provar a proposição basta analisar as componentes do bordo onde $y = 0$ e $z > 0$.

- (1) ($\mathbf{x}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{z}_0 > \mathbf{0}$). Como $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 - py_0 z_0 = \beta x_0 v_0 > 0$, y cresce localmente. Portanto, a solução não pode sair por esse bordo.
- (2) ($\mathbf{x}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{z}_0 > \mathbf{0}$). Como $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 - py_0 z_0 = 0$ e $\dot{v}_0 = ky_0 - uv_0 = 0$, as soluções com estes valores iniciais são da forma $(x(t), 0, 0, z(t))$. Portanto, a solução permanece no bordo.
- (3) ($\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 > \mathbf{0}, \mathbf{z}_0 > \mathbf{0}$). Como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 v_0 = \lambda > 0$, $\dot{y}_0 = \beta x_0 v_0 - ay_0 - py_0 z_0 = 0$ e $\ddot{y}_0 = \beta \dot{x}_0 v_0 + \beta x_0 \dot{v}_0 - a\dot{y}_0 - p\dot{y}_0 z_0 - py_0 \dot{z}_0 = \beta \lambda v_0 > 0$, x e y crescem localmente. Portanto, a solução não pode sair por esse bordo.
- (4) ($\mathbf{x}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{y}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{v}_0 = \mathbf{0}, \mathbf{z}_0 > \mathbf{0}$). Recai-mos no caso (2).

Dessa forma terminamos a prova da proposição. \square

2.3. Limitação para o Modelo (1). Já obtivemos uma limitação inferior (positividade) para as soluções do Modelo (1) com valores iniciais positivos. A limitação superior é garantida pela proposição a seguir.

Proposição 2.5. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$ uma solução do Sistema (1). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^3$ então $\varphi \in L^\infty[t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. Já provamos na Proposição 2.3 que as soluções do Sistema (1) com valores iniciais em \mathbb{R}_+^3 são limitadas inferiormente. Resta mostrar que estas são limitadas superiormente. Começaremos provando que $x(t)$ é limitada superiormente.

Segue da Proposição 2.3 que $x(t) \geq 0$ e $v(t) \geq 0$ para todo $t \geq t_0$. Como $\beta \geq 0$ vale que

$$\dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \leq \lambda - dx.$$

Logo,

$$\frac{d}{ds}(xe^{td}) \leq \lambda e^{td}.$$

Integrando de t_0 até t , temos que

$$x(t)e^{td} - x(t_0)e^{t_0d} \leq \frac{\lambda}{d}(e^{td} - e^{t_0d}).$$

Decorre desta última desigualdade que

$$x(t) \leq x(t_0)e^{(t_0-t)d} + \frac{\lambda}{d}(1 - e^{(t_0-t)d}).$$

Como para todo $t \geq t_0$

$$0 \leq e^{(t_0-t)d} \leq 1 \quad \text{e} \quad 0 \leq (1 - e^{(t_0-t)d}) \leq 1$$

temos que

$$(6) \quad x(t) \leq x(t_0) + \frac{\lambda}{d} \quad \text{para todo} \quad t \geq t_0.$$

Obtemos assim uma limitação superior para $x(t)$. Vamos agora provar que $y(t)$ é limitado superiormente.

Da equação

$$\dot{y} = \beta xv - ay,$$

temos que $\dot{y} + ay = \beta xv = \lambda - (\dot{x} + xd)$. Portanto

$$\frac{d}{dt}(ye^{ta}) = (\lambda - \frac{d}{dt}(xe^{td})e^{-td})e^{ta}$$

e conseqüentemente

$$\int_{t_0}^t \frac{d}{ds}(y(s)e^{sa})ds = \int_{t_0}^t (\lambda e^{-sd} - \frac{d}{ds}(x(s)e^{sd})e^{s(a-d)})ds.$$

Integrando por partes

$$\int_{t_0}^t \frac{d}{ds}(xe^{sd})e^{s(a-d)}ds = x(s)e^{sa}|_{t_0}^t - (a-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{sa}ds.$$

Assim,

$$(7) \quad \begin{aligned} y(t) &= y(t_0)e^{a(t_0-t)} + \frac{\lambda}{a}(1 - e^{a(t_0-t)}) \\ &- \left(x(t) - x(t_0)e^{a(t_0-t)} - (a-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{a(s-t)}ds \right). \end{aligned}$$

Observe que, para todo $t \geq t_0$, $x(t) \geq 0$ e $e^{a(t_0-t)} \in [0, 1]$.

Se $a - d \leq 0$ então a equação (7) implica que

$$y(t) \leq y(t_0) + \frac{\lambda}{a} + x(t_0) \quad \text{para todo} \quad t \geq t_0.$$

Quando $a - d \geq 0$ segue de (6) e (7) que

$$y(t) \leq y(t_0) + \frac{\lambda}{a} + x(t_0) + \frac{(a-d)}{a} \left(\frac{\lambda}{d} + x(t_0) \right) (1 - e^{a(t_0-t)})$$

Assim,

$$y(t) \leq y(t_0) + \frac{\lambda}{d} + \left(2 - \frac{d}{a} \right) x(t_0) \quad \text{para todo} \quad t \geq t_0$$

O que prova que $y(t)$ é limitado superiormente para $t \geq t_0$.

Analisemos agora $v(t)$. A equação $\dot{v} = ky - uv$, implica que

$$\frac{d}{dt}(ve^{ut}) = kye^{ut}.$$

Integrando a equação diferencial segue que

$$(8) \quad v(t) = v(t_0)e^{u(t_0-t)} + k \int_{t_0}^t y(s)e^{u(s-t)} ds.$$

Como já provamos que $y \in L^\infty[t_0, \infty)$ e

$$\int_{t_0}^t e^{u(s-t)} ds = \frac{1}{u}(1 - e^{u(t_0-t)}),$$

temos

$$v(t) \in L^\infty[t_0, \infty).$$

Concluimos assim a prova da proposição. \square

2.4. Limitação para o Modelo (2). Mostraremos a seguir a limitação superior das soluções com condições iniciais positivas para o Modelo (2).

Proposição 2.6. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ uma solução do Sistema (2). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$ então $\varphi \in L^\infty[t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. As equações para x e v são as mesmas para os Sistemas (1) e (2). Como $a \geq 0$ e a Proposição 2.4 nos diz que $z(t) \geq 0$ para todo $t \geq t_0$, temos que

$$\dot{y} = \beta xv - ay - pyz \leq \beta xv - ay.$$

Segue da prova da Proposição 2.5 que $x(t)$, $y(t)$ e $v(t) \in L^\infty[t_0, \infty)$. Resta mostrar que $z(t)$ é limitado superiormente. Para tanto considere as equações

$$\begin{aligned} \dot{z} &= cyz - bz \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \end{aligned}$$

Combinando as equações para \dot{y} e \dot{z} obtemos

$$\dot{z} + bz = cyz = \frac{c}{p}(\beta vx - \dot{y} - ay).$$

Usando a equação $\dot{x} = \lambda - dx - \beta xv$, temos que

$$\dot{z} + bz = \frac{c}{p}(\lambda - dx - \dot{x} - \dot{y} - ay).$$

Após multiplicar a equação anterior por e^{tb} e agrupar os termos obtemos a equação

$$\frac{d}{dt}(ze^{tb}) = \frac{c}{p} \left(\lambda - \frac{d}{dt}(xe^{td})e^{-td} - \frac{d}{dt}(ye^{ta})e^{-ta} \right) e^{tb}.$$

Para determinar a função $z(t)$ integramos a equação acima

$$z(t)e^{bt} - z(t_0)e^{bt_0} = \frac{c}{p} \int_{t_0}^t \left(\lambda e^{sb} - \frac{d}{ds}(x(s)e^{sd})e^{s(b-d)} - \frac{d}{ds}(y(s)e^{sa})e^{s(b-a)} \right) ds.$$

Integrando por parte temos que

$$(9) \quad \begin{aligned} \int_{t_0}^t \frac{d}{ds}(x(s)e^{sd})e^{s(b-d)} ds &= x(s)e^{sb} \Big|_{t_0}^t - (b-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{sb} ds, \\ \int_{t_0}^t \frac{d}{ds}(y(s)e^{sa})e^{s(b-a)} ds &= y(s)e^{sb} \Big|_{t_0}^t - (b-a) \int_{t_0}^t y(s)e^{sb} ds. \end{aligned}$$

Vê-se que $z(t)$ é igual a

$$(10) \quad \begin{aligned} &\left(z(t_0) - \frac{c}{p} (\lambda b^{-1} + y(t_0) + x(t_0)) \right) e^{b(t_0-t)} + \frac{c}{p} (\lambda b^{-1} - y(t) - x(t)) \\ &+ \frac{c}{p} \left((b-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{b(s-t)} ds + (b-a) \int_{t_0}^t y(s)e^{b(s-t)} ds \right). \end{aligned}$$

Como x e $y \in L^\infty([t_0, \infty))$ e

$$\int_{t_0}^t e^{b(s-t)} ds = \frac{1}{b}(1 - e^{b(t_0-t)})$$

temos que $z(t) \in L^\infty[t_0, \infty)$. Concluimos assim a prova da proposição. \square

3. Aperiodicidade e Limite

Nesta seção vamos provar que as soluções dos Sistemas (1) e (2) não são periódicas para valores iniciais positivos. Também determinaremos para qual ponto estacionário as soluções com valores iniciais positivos irão convergir quando o tempo cresce indefinidamente. Todos os outros resultados deste capítulo podem ser encarados como preparação para a prova dos teoremas apresentados nesta seção. Antes de voltar a nossa atenção para a prova destes, precisamos de mais um resultado preliminar.

Lema 2.7. Se $f \in L^\infty(\mathbb{R}) \cap C^0$ então

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} \int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds &\leq \frac{1}{u} \limsup_{t \rightarrow \infty} f(t), \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} \int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds &\geq \frac{1}{u} \liminf_{t \rightarrow \infty} f(t). \end{aligned}$$

DEMONSTRAÇÃO. Sabemos que f é contínua, então para todo $\epsilon \geq 0$ existe $t' \geq t_0$ tal que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} f(t) - \epsilon \leq f(t) \leq \limsup_{t \rightarrow \infty} f(t) + \epsilon \quad \forall t \in [t', \infty).$$

Como supomos $f \in L^\infty(\mathbb{R})$, existem $M, N \in \mathbb{R}$ tais que

$$M = \sup_{t \in [0, \infty)} f(t) \quad e \quad N = \inf_{t \in [0, \infty)} f(t).$$

Agora,

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds &= \int_{t_0}^{t'} f(s)e^{u(s-t)} ds + \int_{t'}^t f(s)e^{u(s-t)} ds \\ &\leq \frac{M}{u} e^{-tu} (e^{t'} - e^{t_0}) + \frac{1}{u} (\limsup_{t \rightarrow \infty} f(t) + \epsilon) (1 - e^{u(t'-t)}). \end{aligned}$$

Como

$$\begin{aligned} &\limsup_{t \rightarrow \infty} \left\{ \frac{M}{u} e^{-tu} (e^{t'} - e^{t_0}) + \frac{1}{u} (\limsup_{t \rightarrow \infty} f(t) + \epsilon) (1 - e^{u(t'-t)}) \right\} \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left\{ \frac{M}{u} e^{-tu} (e^{t'} - e^{t_0}) + \frac{1}{u} (\limsup_{t \rightarrow \infty} f(t) + \epsilon) (1 - e^{u(t'-t)}) \right\} \end{aligned}$$

e

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-tu} (e^{t'} - e^{t_0}) = 0 \quad e \quad \lim_{t \rightarrow \infty} (1 - e^{u(t'-t)}) = 1.$$

Então, podemos concluir que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds \leq \frac{1}{u} (\limsup_{t \rightarrow \infty} f(t) + \epsilon) \quad \text{para todo } \epsilon \geq 0.$$

Por outro lado, usando os mesmos fatos anteriores, temos que

$$\int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds \geq \frac{N}{u} e^{-tu} (e^{t'} - e^{t_0}) + \frac{1}{u} (\liminf_{t \rightarrow \infty} f(t) - \epsilon) (1 - e^{u(t'-t)})$$

o que implica

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \int_{t_0}^t f(s)e^{u(s-t)} ds \geq \frac{1}{u} (\liminf_{t \rightarrow \infty} f(t) - \epsilon) \quad \text{para todo } \epsilon \geq 0.$$

□

3.1. Modelo (1). Finalmente podemos enunciar (e provar) o nosso resultado principal sobre o Modelo (1).

Teorema 2.8. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$, $\varphi(t) = (x(t), y(t), v(t))$, uma solução do Sistema (1) tal que $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^3$. Então existe o limite de $\varphi(t)$ quando t tende a infinito. Em particular, φ é periódica se, e somente se, φ é estacionária. Além disso*

$$\begin{aligned} \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &\leq \frac{\lambda}{d}, \\ \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) &= \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t), \\ \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) &= \frac{k}{u} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t). \end{aligned}$$

DEMONSTRAÇÃO. Começamos por lembrar a igualdade (7) encontrada na prova da Proposição 2.5,

$$\begin{aligned} y(t) &= y(t_0)e^{a(t_0-t)} + \frac{\lambda}{a}(1 - e^{a(t_0-t)}) \\ &\quad - \left(x(t) - x(t_0)e^{a(t_0-t)} - (a-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{a(s-t)} ds \right). \end{aligned}$$

Se $(a-d) \geq 0$ então segue do Lema 2.7 e da equação acima que

$$(11) \quad \begin{cases} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) &\leq \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) &\leq \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \end{cases}$$

Por outro lado se $(a-d) \leq 0$ multiplique a equação

$$\dot{x} = \lambda - dx - \beta xv.$$

por e^t para obter

$$\frac{d}{dt}(xe^{td}) = (\lambda - \beta xv)e^{td}.$$

Ao substituir βxv por $\dot{y} + ay$ nesta última equação vemos que

$$\frac{d}{dt}(xe^{td}) = (\lambda - (\dot{y} + ay))e^{td}.$$

Logo,

$$x(t)e^{td} - x(t_0)e^{t_0d} = \int_{t_0}^t (\lambda e^{sd} - \frac{d}{ds}(y(s)e^{as})e^{(d-a)s})ds.$$

Novamente, como fizemos em (9), integramos por partes para obter

$$\begin{aligned} x(t) &= (x(t_0) + y(t_0) - \lambda d^{-1})e^{d(t_0-t)} \\ &\quad - y(t) + (d-a) \left(\int_{t_0}^t y(s)e^{d(s-t)}ds \right). \end{aligned}$$

Ao calcular o limite superior de ambos os lados da equação acima com a ajuda do Lema 2.7 deduzimos que

$$(12) \quad \begin{cases} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) &\leq \frac{\lambda}{d} - \frac{a}{d} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) &\geq \frac{\lambda}{d} - \frac{a}{d} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t). \end{cases}$$

Logo as Desigualdades (11) valem para todos a e d positivos.

Usamos (11) para deduzir que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) \leq \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t).$$

Claramente temos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) = \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t).$$

Esta última igualdade, combinada com as Desigualdades (12), implica que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) = \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t)$$

Lembre que a equação (8) é

$$v(t) = v(t_0)e^{u(t_0-t)} + k \int_{t_0}^t y(s)e^{u(s-t)}ds.$$

Ao aplicar o Lema 2.7 a esta equação obtemos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} v(t) \leq \frac{k}{u} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) \quad \text{e} \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t) \geq \frac{k}{u} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t).$$

Como anteriormente deduzimos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} v(t) = \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t).$$

Mostramos portanto que as soluções do Modelo (1), não são periódicas. Além disso vimos que

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) &= \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{a} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t), \\ \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) &= \frac{k}{u} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t).\end{aligned}$$

Falta mostrar a desigualdade para o limite de $x(t)$. Da equação $\dot{x} + xd = \lambda - \beta xv$ temos que

$$x(t) \leq x(t_0)e^{(t_0-t)d} + \frac{\lambda}{d}(1 - e^{(t_0-t)d}).$$

O que implica que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \frac{\lambda}{d}.$$

Concluimos assim a prova do Teorema. \square

Pelo Teorema anterior sabemos que as soluções do Modelo (1) tem que convergir para uma das suas soluções estacionárias quando t cresce indefinidamente. O que vamos fazer agora é decidir, dados os parâmetros e os valores iniciais, para qual solução estacionária o sistema irá convergir.

Corolário 2.9. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$, $\varphi(t) = (x(t), y(t), v(t))$, uma solução do Sistema (1) tal que $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^3$.*

• Se $R_0 \leq 1$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*).$$

• Se $R_0 > 1$, $y(t_0) = 0$ e $v(t_0) = 0$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*).$$

• Se $R_0 > 1$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_2^*, y_2^*, v_2^*).$$

DEMONSTRAÇÃO. Vamos começar supondo que $k\lambda\beta < dau$. Neste caso

$$\begin{aligned}y_2^* &= \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta ak} < 0 \\ v_2^* &= \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta au} < 0,\end{aligned}$$

i.e., $(x_2^*, y_2^*, v_2^*) \notin \mathbb{R}_+^3$. Segue da Proposição 2.3 que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*).$$

Quando $y_2^* = v_2^* = 0$ vale que $k\lambda\beta = dau$. Isto implica que $(x_1^*, y_1^*, v_1^*) = (x_2^*, y_2^*, v_2^*)$ e também neste caso

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*).$$

Se $k\lambda\beta > dau$, $x(t_0) \geq 0$ e $y(t_0) + v(t_0) = 0$ então $y(t) + v(t) = 0$ para todo $t \geq t_0$, ver prova da Proposição 2.3. Como $y_2^*, v_2^* \neq 0$ segue que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*).$$

Se $k\lambda\beta > dau$ então $(x_1^*, y_1^*, v_1^*) = (\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$ é uma sela, ver Lema 2.1. Além disso a reta $\ell = \{(t, 0, 0); t \in \mathbb{R}_+\}$ pertence à variedade estável deste ponto. Calculemos a intersecção da variedade estável de (x_1^*, y_1^*, v_1^*) com \mathbb{R}_+^3 . Para tanto faremos o quociente de \mathbb{R}^3 pela reta ℓ . A derivada de F em X_1^* induz uma aplicação linear

$$T : \frac{\mathbb{R}^3}{\ell} \cong \mathbb{R}^2 \rightarrow \frac{\mathbb{R}^3}{\ell} \cong \mathbb{R}^2$$

$$(y, v) \mapsto \begin{bmatrix} -a & \frac{\lambda\beta}{d} \\ k & -u \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} y \\ v \end{bmatrix}$$

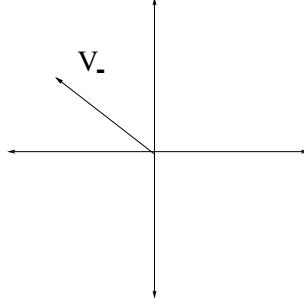
Seus autovalores e autovetores são:

$$a_{\pm} = \frac{-d(u+a) \pm \sqrt{d^2(a-u)^2 + 4d\lambda\beta k}}{2d},$$

$$v_{\pm} = \left(\frac{-d(a-u) \pm \sqrt{d^2(a-u)^2 + 4d\lambda\beta k}}{2dk}, 1 \right).$$

Como $k\lambda\beta > dau$, $a_+ > 0$ e $a_- < 0$. Se $\pi : \mathbb{R}^3 \rightarrow \frac{\mathbb{R}^3}{\ell}$ denota a aplicação linear natural então o subespaço de \mathbb{R}^3 correspondente aos pontos estáveis de $DF(X_1^*)$ é igual a $\pi^{-1}(\mathbb{R}v_-)$.

Como $\pi^{-1}(\mathbb{R}v_-) \cap \mathbb{R}_+^3 = \ell \cap \mathbb{R}_+^3$, ver Figura 3.1, segue que a intersecção da variedade estável de X_1^* com \mathbb{R}_+^3 é igual a $\ell \cap \mathbb{R}_+^3$. Portanto quando $k\lambda\beta > dau$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ o ω -limite da solução φ é o poço (x_2^*, y_2^*, v_2^*) . \square

FIGURA 1. v_- em $\frac{\mathbb{R}^3}{t}$

3.2. Modelo (2). Para o Modelo (2) temos um teorema análogo ao demonstrado para o Modelo (1).

Teorema 2.10. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, $\varphi(t) = (x(t), y(t), v(t), z(t))$, uma solução do Sistema (2) tal que $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$. Então, existe o limite de $\varphi(t)$ quando t tende a infinito. Em particular φ é periódica se, e somente se, φ é estacionária. Além disso*

$$\begin{aligned} \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &\leq \frac{\lambda}{d}, \\ \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} z(t) &= \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \right), \\ \cdot \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) &= \frac{k}{u} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t). \end{aligned}$$

DEMONSTRAÇÃO. A Equação (10) nos diz que $z(t)$ é igual a

$$\begin{aligned} &\left(z(t_0) - \frac{c}{p} (\lambda b^{-1} + y(t_0) + x(t_0)) \right) e^{b(t_0-t)} + \frac{c}{p} (\lambda b^{-1} - y(t) - x(t)) \\ &+ \frac{c}{p} \left((b-d) \int_{t_0}^t x(s) e^{b(s-t)} ds + (b-a) \int_{t_0}^t y(s) e^{b(s-t)} ds \right). \end{aligned}$$

Se $b \geq \max\{d, a\}$ então segue do Lema 2.7 que

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) &\leq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \right), \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t) &\geq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \right). \end{aligned}$$

Iremos mostrar o mesmo resultado sem supor $b \geq \max\{d, a\}$. Para tanto analisaremos separadamente as seguintes possibilidades: $a \geq \max\{b, d\}$ e $d \geq \max\{a, b\}$.

Tratemos primeiramente o caso $a \geq \max\{b, d\}$. Começaremos substituindo as equações de \dot{x} e \dot{z} na de \dot{y} , para obter

$$\dot{y} + ay = \beta vx - pzy = \lambda - xd - \dot{x} - \frac{p}{c}(\dot{z} + bz).$$

Ao multiplicar a equação acima por e^{at} e agrupar os termos podemos escrever

$$\frac{d}{dt}(ye^{at}) = \lambda e^{at} - \frac{d}{dt}(xe^{dt})e^{(a-d)t} - \frac{p}{c} \left(\frac{d}{dt}(ze^{bt})e^{(a-b)t} \right).$$

Fazendo cálculos análogos aos feitos na prova do Teorema 2.8 temos que

$$\begin{aligned} y(t) &= \left(x(t_0) + y(t_0) + \frac{p}{c}z(t_0) - \frac{\lambda}{a} \right) e^{a(t_0-t)} + \frac{\lambda}{a} - x(t) - \frac{p}{c}z(t) \\ &+ (a-d) \int_{t_0}^t x(s)e^{(s-t)a} ds + \frac{p}{c}(a-b) \int_{t_0}^t z(s)e^{(s-t)a} ds, \end{aligned}$$

Como estamos supondo que $a \geq \max\{b, d\}$ segue do Lema 2.7 que

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) &\leq \frac{\lambda}{a} - \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) - \frac{p}{c} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) \\ &+ \frac{a-d}{a} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) + \frac{p(a-b)}{ca} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t), \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) &\geq \frac{\lambda}{a} - \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) - \frac{p}{c} \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t) \\ &+ \frac{a-d}{a} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) + \frac{p(a-b)}{ca} \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t). \end{aligned}$$

O que nos dá as desigualdades procuradas:

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) &\leq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \right), \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t) &\geq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \right). \end{aligned}$$

Resta abordar o caso $d \geq \max\{a, b\}$. Ao substituir as equações de \dot{y} e \dot{z} na de \dot{x} obtemos

$$\dot{x} + xd = \lambda - \beta xv = \lambda - \dot{y} - ay - \frac{p}{c}(\dot{z} + bz).$$

Isso implica que,

$$\frac{d}{dt}(xe^{dt}) = \lambda e^{dt} - \frac{d}{dt}(ye^{at})e^{(d-a)t} - \frac{p}{c} \left(\frac{d}{dt}(ze^{bt})e^{(d-b)t} \right),$$

Integrando esta última equação podemos explicitar $x(t)$ na forma

$$\begin{aligned} x(t) &= (x(t_0) + y(t_0) + \frac{p}{c}z(t_0) - \frac{\lambda}{d})e^{d(t_0-t)} + \frac{\lambda}{d} - y(t) - \frac{p}{c}z(t) \\ &\quad + (d-a) \int_{t_0}^t y(s)e^{(s-t)d} ds + \frac{p}{c}(d-b) \int_{t_0}^t z(s)e^{(s-t)d} ds. \end{aligned}$$

Novamente pelo Lema 2.7 temos que

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) &\leq \frac{\lambda}{d} - \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{p}{c} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) \\ &\quad + \frac{(d-a)}{d} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) + \frac{p(d-b)}{cd} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t), \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) &\geq \frac{\lambda}{d} - \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{p}{c} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) \\ &\quad + \frac{(d-a)}{d} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(s) + \frac{p(d-b)}{cd} \liminf_{t \rightarrow \infty} z(s), \end{aligned}$$

Podemos concluir que para todo $a, b, d > 0$

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) &\leq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \right), \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t) &\geq \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \right). \end{aligned}$$

Conseqüentemente,

$$\frac{a}{b} \left(\limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) - \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) \right) \leq \frac{d}{b} \left(\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) - \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \right).$$

Podemos então concluir que

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) &= \liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \\ \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) &= \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) \\ \limsup_{t \rightarrow \infty} z(t) &= \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t). \end{aligned}$$

A equação para \dot{v} é a mesma do Modelo (1). Logo, como na prova do Teorema 2.8,

$$\begin{aligned} \limsup_{t \rightarrow \infty} v(t) &\leq \frac{k}{u} \limsup_{t \rightarrow \infty} y(t), \\ \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t) &\geq \frac{k}{u} \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t). \end{aligned}$$

Decorre daí que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} v(t) = \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t).$$

Concluimos assim que o limite de $\varphi(t)$ quando t tende a infinito sempre existe. Em particular a solução $\varphi(t)$ é periódica se, e somente se, é estacionária.

Além disso, temos que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = \frac{k}{u} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t)$$

e

$$\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) - \frac{d}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \right).$$

Para concluir a demonstração observamos que a desigualdade para o limite de x segue exatamente como na prova do Teorema 2.10. \square

De posse do Teorema 2.10 podemos determinar todos os possíveis limites de soluções com significado biológico (valores iniciais positivos).

Corolário 2.11. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$, $\varphi(t) = (x(t), y(t), v(t), z(t))$, uma solução do Sistema (2) tal que $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$.*

· Se $R_0 \leq 1$, então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*, z_1^*).$$

· Se $R_0 > 1$, $(y(t_0), v(t_0)) = (0, 0)$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_1^*, y_1^*, v_1^*, z_1^*).$$

· Se $1 < R_0 \leq 1 + \frac{R_0}{D_0}$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_2^*, y_2^*, v_2^*, z_2^*).$$

· Se $R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}$, $z(t_0) = 0$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_2^*, y_2^*, v_2^*, z_2^*).$$

· Se $R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}$, $z(t_0) > 0$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = (x_3^*, y_3^*, v_3^*, z_3^*).$$

DEMONSTRAÇÃO. Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$ então o limite

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t)$$

sempre existe pelo Teorema 2.10.

◇. $k\lambda\beta \leq dau$. Vamos começar supondo que $k\lambda\beta < dau$. Nesse caso

$$\begin{aligned} y_2^* &= \frac{k\lambda\beta - dau}{\beta ak} < 0 \\ v_2^* &= \frac{k\lambda\beta - dau}{\beta au} < 0 \\ z_3^* &= \frac{c(k\lambda\beta - dau) - a\beta kb}{(dcu + \beta kb)p} < 0. \end{aligned}$$

Pela Proposição 2.4 temos que nenhuma solução com $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^4$ pode convergir para X_2^* ou para X_3^* . Portanto

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = X_1^*$$

quando $k\lambda\beta < dau$. Note que

$$k\lambda\beta = dau \implies \begin{cases} y_2^* = v_2^* = 0 \\ z_3^* = \frac{-a\beta kb}{(dcu + \beta kb)p} < 0 \\ X_1^* = X_2^* \end{cases} .$$

logo também quando $k\lambda\beta = dau$ vale que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi(t) = X_1^*.$$

Terminamos assim a prova da primeira afirmação.

◇. $k\lambda\beta > dau, (y(t_0), v(t_0)) = (0, 0)$. Se $k\lambda\beta > dau, x(t_0) \geq 0, y(t_0) = 0, v(t_0) = 0$ e $z(t_0) \geq 0$, sabemos que a solução com estes valores iniciais é da forma

$$\varphi(t) = (x(t), 0, 0, z(t)).$$

ver Proposição 2.4. Como $y_i^*, v_i^* \neq 0$ para $i = 2, 3$, temos a segunda afirmação.

◇. $dau < k\lambda\beta \leq \frac{a}{c}(dcu + kb\beta)$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$. Neste caso

$$z_3^* = \frac{\beta\lambda kc - adcu - a\beta kb}{(dcu + \beta kb)p} \leq 0.$$

Além disso,

$$z_3^* = 0 \implies \begin{cases} k\lambda\beta &= \frac{a}{c}(dcu + kb\beta), \\ x_2^* &= \frac{ua}{\beta k} = \frac{\lambda cu}{dcu + \beta kb} = x_3^*, \\ y_2^* &= \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta ak} = \frac{b}{c} = y_3^*, \\ v_2^* &= \frac{k\beta\lambda - uda}{\beta au} = \frac{kb}{cu} = v_3^*. \end{cases}$$

Logo, só temos dois pontos estacionários em \mathbb{R}_+^4 , X_1^* e X_2^* e sabemos pelo que foi feito anteriormente que X_1^* tem 3 autovalores negativos e um auto valor positivo. Além disso o plano $\{(x, 0, 0, z) \mid (x, z) \in \mathbb{R}_+^2\}$ pertence à variedade estável de X_1^* . Analogamente ao que foi feito na prova do Corolário 2.9 temos que a variedade estável de X_1^* interseção com \mathbb{R}_+^4 é igual a $\{(x, 0, 0, z) \mid (x, z) \in \mathbb{R}_+^2\}$. De fato, ao tomarmos o quociente de \mathbb{R}^4 pelo plano $\wp = \{(x, 0, 0, z) \mid (x, z) \in \mathbb{R}^2\}$, temos que $DF(X_1^*)$ induz uma aplicação linear

$$T : \frac{\mathbb{R}^4}{\wp} \cong \mathbb{R}^2 \rightarrow \frac{\mathbb{R}^4}{\wp} \cong \mathbb{R}^2$$

$$(y, v) \mapsto \begin{bmatrix} -a & \frac{\lambda\beta}{d} \\ k & -u \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} y \\ v \end{bmatrix}$$

idêntica à que consideramos na prova do Corolário 2.9. A terceira afirmação segue pelos mesmos argumentos usadas na prova da Corolário 2.9. Note que só utilizamos que $k\lambda\beta > dau$.

- ◇. $k\lambda\beta > \frac{a}{c}(dcu + kb\beta)$, $z(t_0) = 0$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$. Se $z(t_0) = 0$ então $z(t) = 0$ para todo $t \geq t_0$. Pelo que provamos no item anterior, se $y(t_0) \neq 0$ ou $v(t_0) \neq 0$ e $k\lambda\beta > dau$, então não estamos na variedade estável de X_1^* . Como $z_3^* \neq 0$, temos que estamos na variedade estável de X_2^* que, como vimos no Lema 2.2, tem dimensão 4. Assim provamos a quarta afirmação 4.
- ◇. $k\lambda\beta > \frac{a}{c}(dcu + kb\beta)$, $z(t_0) > 0$ e $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$. Para demonstrarmos a última parte, já conhecemos à variedade estável de X_1^* e sabemos que ela não está em $\text{int}(\mathbb{R}_+^4)$. Nesse caso sabemos também que a variedade estável da sela X_2^* (ver Lema 2.2) tem dimensão 3 e está contida

em $\{(x, y, v, 0) | (x, y, v) \in \mathbb{R}^3\}$. Logo toda solução com valores iniciais tais que $y(t_0) + v(t_0) \neq 0$ tem que convergir para X_3^* .

□

Nesse capítulo provamos que, a partir de um certo tempo, as soluções dos modelos sem mutação entram na bacia de atração de algum ponto estacionário de sistema.

Nowak e Bangham em [17] haviam observado isso para condições iniciais próximas das soluções estacionárias. Como corolário dos nossos teoremas de limitação obtivemos uma generalização deste resultado para qualquer condição inicial não-negativa. Isto mostra que esse modelo não simula a última fase do HIV: as soluções sempre convergem para a ausência de vírus ou para o período de latência. O problema de simular a última fase da imune-deficiência será retomado na Seção 2 do Capítulo 5

CAPÍTULO 3

Análise das Soluções II: Modelos com Mutação

Este capítulo trata do comportamento das soluções dos Sistemas (3) e (4). Na **Seção 1** mostramos que soluções do Sistema (3) cujos valores iniciais são *positivos* permanecem *positivas*. Nesta mesma seção obtemos ainda que além de positivas estas soluções são limitadas e aperiódicas. Os resultados de positividade e limitação para o Modelo (4) são apresentados na **Seção 2**. O Capítulo termina na **Seção 3** com a prova da existência e unicidade de soluções com valores iniciais positivos para o Modelo (4).

Neste capítulo vamos obter resultados para os modelos com mutação semelhantes aos obtidos para os modelos sem mutação. Ao invés de trabalhar com o Modelo (3) trabalharemos com um modelo ligeiramente mais geral, a saber

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\
 \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i \\
 \dot{v}_i &= k \left((1 - \theta) y_i + \theta \sum_{j=1}^n K_{i,j} y_j \right) - u v_i \\
 \dot{z}_i &= c y_i z_i - b z_i
 \end{aligned}
 \tag{13}$$

onde $K_{i,j} \geq 0$, $\sum_{i=1}^n K_{i,j} = \sum_{j=1}^n K_{i,j} = K$, para todo $i, j \in \{1, \dots, n\}$ e $\theta \in [0, 1]$.

Note que quando $\theta = 0$ o Modelo (13) é exatamente o Modelo (3). Observamos também que o modelo acima pode ser entendido como uma discretização do Modelo (4).

1. Positividade e Limitação I: Modelo Diferencial

Generalizaremos alguns resultados do Capítulo 2 sobre a positividade e o limite das soluções dos modelos sem mutação para os modelos com mutação. Começemos pela positividade.

Proposição 3.1. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^{3n+1}$ uma solução do Sistema (13). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^{3n+1}$ então $\varphi(t) \in \mathbb{R}_+^{3n+1}$ para todo $t \in [t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. Como nas provas das Proposições 2.3 e 2.4 basta analisarmos o comportamento de uma solução com valores iniciais no bordo do conjunto \mathbb{R}_+^{3n+1} .

(1) Da equação $\dot{z}_i = cy_i z - bz_i$ temos que

$$z_i(t) = z_0 e^{\int_{t_0}^t (cy_i - b) ds}.$$

Logo se $z_i(t_0) > 0$ então $z_i(t) > 0$ para todo $t \in [t_0, \infty)$. Da mesma forma se $z_i(t_0) = 0$ então $z_i(t) \equiv 0$.

(2) Se $x(t_0) = 0$ então a equação

$$\dot{x} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i$$

implica que $\dot{x}(t_0) = \lambda > 0$. Portanto $x(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(3) Se $y_i(t_0) = v_i(t_0) = 0$ para todo $i \in \{1, \dots, n\}$, então todas as derivadas de y_i e v_i anulam-se em t_0 pois

$$\begin{aligned} \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i, \\ \dot{v}_i &= k \left(\theta y_i + (1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i,j} y_j \right) - u v_i. \end{aligned}$$

Logo $y_i(t) \equiv 0$ e $v_i(t) \equiv 0$ para todo $i \in \{1, \dots, n\}$.

(4) Se $y_{i_0}(t_0) > 0$ e $v_{i_0}(t_0) = 0$ para algum i_0 então $\dot{v}_{i_0}(t_0)$ é igual a

$$\begin{aligned} & k \left(\theta y_{i_0}(t_0) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} y_j(t_0) \right) - u v_{i_0}(t_0) \\ &= k \left(\theta y_{i_0}(t_0) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} y_j(t_0) \right) > 0. \end{aligned}$$

Portanto $v_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(5) Se $y_{i_0}(t_0) = 0$, $v_{i_0}(t_0) > 0$ e $x(t_0) > 0$ para algum i_0 então

$$\dot{y}_{i_0}(t_0) = \beta x(t_0)v_{i_0}(t_0) > 0.$$

Portanto $y_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(6) Se $x(t_0) = 0$, $y_{i_0}(t_0) = 0$ e $v_{i_0}(t_0) > 0$ para algum i_0 então

$$\ddot{y}_{i_0}(t_0) = \beta \dot{x}(t_0)v_{i_0}(t_0) = \beta \lambda v_{i_0}(t_0) > 0.$$

Portanto $y_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(7) Se $y_{i_0}(t_0) = v_{i_0}(t_0) = 0$ para algum i_0 e existe $j_0 \neq i_0$ tal que $y_{j_0}(t_0) > 0$ então

$$\begin{aligned} \dot{v}_{i_0}(t_0) &= k(\theta y_{i_0}(t_0) + (1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} y_j(t_0)) - uv_{i_0}(t_0) \\ &= k(1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} y_j(t_0) > 0. \end{aligned}$$

Conseqüentemente, podemos argumentar como em (6) para deduzir que

$$\ddot{y}_{i_0}(t_0) > 0.$$

Portanto $y_{i_0}(t) \geq 0$ e $v_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(8) Se $x(t_0) > 0$, $y_{i_0}(t_0) = v_{i_0}(t_0) = 0$ para algum i_0 e existe $j_0 \neq i_0$ tal que $y_{j_0}(t_0) = 0$ e $v_{j_0}(t_0) > 0$ então, como vimos em (5), $\dot{y}_{j_0}(t_0) > 0$. Assim

$$\begin{aligned} \dot{v}_{i_0}(t_0) &= k(1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} y_j(t_0) = 0 \\ \ddot{v}_{i_0}(t_0) &= k(1 - \theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} \dot{y}_j(t_0) \\ &> k(1 - \theta) K_{i_0,j_0} \dot{y}_{j_0}(t_0) > 0. \end{aligned}$$

Analogamente podemos deduzir que $\dot{y}_{i_0}(t_0) = \dot{v}_{i_0}(t_0) = 0$ e $\ddot{y}_{i_0}(t_0) > 0$.

Portanto $y_{i_0}(t) \geq 0$ e $v_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

(9) Se $x(t_0) = y_{i_0}(t_0) = v_{i_0}(t_0) = 0$ e não estamos em nenhum dos casos anteriores então $y_j(t_0) = 0$ para todo $j \in \{1, \dots, n\}$ e existe $j_0 \neq i_0$ tal que $v_{j_0}(t_0) > 0$. Vimos em (6) que

$$\ddot{y}_{j_0}(t_0) > 0.$$

Note que $\dot{v}_{i_0}(t_0) = \dot{v}_{i_0}(t_0) = 0$. Ao calcular \ddot{v}_{i_0} vemos que

$$\begin{aligned}\ddot{v}_{i_0}(t_0) &= k(1-\theta) \sum_{j=1}^n K_{i_0,j} \ddot{y}_j(t_0) \\ &> k(1-\theta) K_{i_0,j_0} \ddot{y}_{j_0}(t_0) > 0.\end{aligned}$$

Analogamente podemos deduzir que $\dot{y}_{i_0}(t_0) = \dot{y}_{i_0}(t_0) = 0 = \dot{y}_{i_0}(t_0) = 0$ e que $\ddot{y}_{i_0}(t_0) > 0$. Portanto $y_{i_0}(t) \geq 0$ e $v_{i_0}(t) \geq 0$ para todo $t \in [t_0, t_0 + \epsilon)$.

Dessa forma tratamos acima todas as possibilidades. \square

A limitação também vale para o Modelo (13) como mostra a proposição a seguir.

Proposição 3.2. *Seja $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^{3n+1}$ uma solução do Sistema (13). Se $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^{3n+1}$ então $\varphi \in L^\infty[t_0, \infty)$.*

DEMONSTRAÇÃO. Vimos na Proposição 3.1 que as soluções do Sistema (13) são limitadas inferiormente. Resta mostrar que estas são limitadas superiormente.

Começaremos provando que $x(t)$ é limitada superiormente. Como $x(t) \geq 0$, $v_i(t) \geq 0$ e $\beta_i \geq 0$ para todo $t \leq t_0$ a equação:

$$\dot{x} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i$$

implica que

$$\dot{x} + dx \leq \lambda.$$

Assim, como na prova da Proposição 2.5, temos que

$$x(t) \leq x(t_0) + \frac{\lambda}{d} \quad \text{para todo } t \geq t_0.$$

Vamos agora provar que $y(t)$ é limitado superiormente. Da equação

$$\dot{y}_i = \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i,$$

temos que

$$\dot{y}_i + a y_i = \beta_i x v_i - p y_i z_i,$$

e portanto

$$\sum_{i=1}^n \dot{y}_i + a \sum_{i=1}^n y_i = x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i - p \sum_{i=1}^n y_i z_i.$$

Pela Proposição 3.1 temos que

$$\sum_{i=1}^n \dot{y}_i + a \sum_{i=1}^n y_i \leq x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i.$$

Chame $Y(t) = \sum_{i=1}^n y_i(t)$, $V(t) = \sum_{i=1}^n v_i(t)$ e $Z(t) = \sum_{i=1}^n z_i(t)$. Substituindo e usando que $x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i = \lambda - \dot{x} - dx$, temos que

$$\dot{Y}(t) + aY(t) \leq \lambda - \dot{x}(t) - dx(t).$$

Como vimos na Proposição 2.5,

$$Y(t) \leq Y(t_0) + \max \left\{ \frac{\lambda}{d}, \frac{\lambda}{a} \right\} + \max \left\{ 1, 2 - \frac{d}{a} \right\} x(t_0) = \bar{Y},$$

ou seja, $Y(t) \in L^\infty[t_0, \infty)$.

Como $y_i \geq 0$ para todo $i = 1, \dots, n$, temos que $y_i(t) \leq Y(t) \leq \bar{Y}$, assim $y_i \in L^\infty[t_0, \infty)$ para todo $i = 1, \dots, n$.

Estudemos agora as funções v_i para $i \in \{1, \dots, n\}$. Da equação

$$\dot{v}_i = k \left((1 - \theta)y_i + \theta \sum_{j=1}^n K_{i,j} y_j \right) - uv_i,$$

temos

$$\sum_{i=1}^n \dot{v}_i + u \sum_{i=1}^n v_i = k \left(\theta \sum_{i=1}^n y_i + (1 - \theta) \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n K_{i,j} y_j \right)$$

Podemos escrever

$$\dot{V}(t) + uV(t) = k(\theta Y(t) + (1 - \theta)\bar{K}Y(t)) = k(\theta + (1 - \theta)\bar{K})Y(t),$$

pois $\sum_{j=1}^n K_{i,j} = \bar{K}$. Como vimos na demonstração da Proposição 2.5,

$$V(t) \leq V(t_0) + \frac{k}{u}(\theta + (1 - \theta)\bar{K})\bar{Y} = \bar{V},$$

ou seja, $V(t) \in L^\infty[t_0, \infty)$. Como anteriormente concluímos que $v_i(t) \in L^\infty[t_0, \infty)$ para todo $i \in \{1, \dots, n\}$.

Vamos agora mostrar a limitação superior para os $z_i(t)$. Após manipulações algébricas na equação $\dot{z}_i = cy_i z_i - bz_i$ chegamos a

$$\sum_{i=1}^n \dot{z}_i + b \sum_{i=1}^n z_i = \frac{c}{p} \left(x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i - \sum_{i=1}^n \dot{y}_i - a \sum_{i=1}^n y_i \right).$$

Como anteriormente

$$\dot{Z}(t) + bZ(t) = \frac{c}{p} (\lambda - dx(t) - \dot{x}(t) - \dot{Y}(t) - aY(t)).$$

A desigualdade (10) do Capítulo 2 escreve-se agora como

$$\begin{aligned} Z(t) &= \left(Z(t_0) - \frac{c\lambda}{pb} + \frac{c}{p} Y(t_0) + \frac{c}{p} x(t_0) \right) e^{b(t_0-t)} + \frac{c\lambda}{pb} - \frac{c}{p} Y(t) \\ &\quad - \frac{c}{p} x(t) + \frac{c}{p} (b-d) \int_{t_0}^t x(s) e^{sb} ds + \frac{c}{p} (b-a) \int_{t_0}^t Y(s) e^{sb} ds. \end{aligned}$$

Logo $Z(t) \leq \bar{Z}$, onde \bar{Z} é uma constante que depende apenas de $x(t_0)$ e $Y(t_0)$. Segue que $Z(t) \in L^\infty([t_0, \infty))$. Conseqüentemente $z_i(t) \in L^\infty([t_0, \infty))$ para todo $i \in \{1, \dots, n\}$. \square

Teorema 3.3. *Seja $\theta \in [0, 1]$ e $\varphi : [t_0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}^{3n+1}$, $\varphi(t) = (x(t), y_i(t), v_i(t), z_i(t))$, uma solução do Sistema (1) tal que $\varphi(t_0) \in \mathbb{R}_+^{3n+1}$. Então, existe o limite de $\varphi(t)$ quando t tende a infinito. Em particular φ é periódica se, e somente se, φ é estacionária. Além disso*

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &\leq \frac{\lambda}{d}, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} Z(t) &= \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} Y(t) - \frac{d}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \right) \\ \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) &= \frac{k}{u} ((1-\theta) + \theta \bar{K}) \lim_{t \rightarrow \infty} Y(t), \end{aligned}$$

onde $Y(t) = \sum_{i=1}^n y_i$, $V(t) = \sum_{i=1}^n v_i$ e $Z(t) = \sum_{i=1}^n z_i$.

DEMONSTRAÇÃO. Utilizando que

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) + dx(t) &\leq \lambda \\ \dot{x}(t) + dx(t) &= \lambda - \dot{Y}(t) - aY(t) - \frac{p}{c}(\dot{Z}(t) + bZ(t)) \\ \dot{Y}(t) + aY(t) &= \lambda - \dot{x}(t) - dx(t) - \frac{p}{c}(\dot{Z}(t) + bZ(t)) \\ \dot{Z}(t) + bZ(t) &= \frac{c}{p}(\lambda - dx(t) - \dot{x}(t) - \dot{Y}(t) - aY(t)) \\ \dot{V}(t) + uV(t) &= k(\theta + (1 - \theta)\bar{K})Y(t) \end{aligned}$$

pode-se adaptar facilmente a prova do Teorema 2.10 para obter o resultado. \square

2. Positividade e Limitação II: Modelo Integro-Diferencial

Denotaremos as soluções do Sistema (4) por

$$\varphi : \Omega \times [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^4,$$

onde $\varphi(\mu, t) = (x(t), y_\mu(t), v_\mu(t), z_\mu(t))$.

Proposição 3.4. *Seja φ uma solução do Sistema (4). Se $\varphi(\mu, t_0) \in \mathbb{R}_+^4$ para todo $\mu \in \Omega$ então $\varphi(\mu, t) \in \mathbb{R}_+^4$ para todo $(\mu, t) \in \Omega \times [t_0, t_1]$.*

DEMONSTRAÇÃO. O Teorema da Alfândega para um espaço métrico, ver [15, página 99, Proposição 9] nos permite analisar apenas o comportamento de uma solução com valores iniciais não negativos. Lembremos o Modelo 4.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - x \int \beta_\mu v_\mu d\mu \\ \dot{y}_\mu &= \beta_\mu x v_\mu - a y_\mu - p y_\mu z_\mu \\ \dot{v}_\mu &= k \left[(1 - \theta) y_\mu + \theta \int K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' \right] - u v_\mu \\ \dot{z}_\mu &= c y_\mu z_\mu - b z_\mu \end{aligned}$$

Segue da última equação que

$$z_\mu(t) = z_\mu(t_0) e^{\int_{t_0}^t (c y_\mu(s) - b) ds}.$$

Logo, se $z_\mu(t_0) \geq 0$ então $z_\mu(t) \geq 0$.

Se $x(t_0) = 0$ pela primeira equação do Modelo 4

$$\dot{x}(t_0) = \lambda > 0.$$

Portanto $x(t)$ cresce localmente.

Só precisamos considerar o caso em que as soluções estão se aproximando do bordo do quadrante positivo. Considerando os conjuntos definidos como $F = \{\mu \in \Omega \mid v_\mu(t_0) > 0\}$ e $E = \{\mu \in \Omega \mid y_\mu(t_0) > 0\}$. Nos resta analisar três casos. Para facilitar a notação omitiremos o t_0 , quando tratarmos de outro valor de t o explicitaremos.

(1) ($\nu \in \mathbf{F} - \mathbf{E}$). Para todo $\nu \in F - E$, $y_\nu = 0$ e $v_\nu > 0$ temos,

$$\begin{aligned}\dot{y}_\nu &= x\beta_\nu v_\nu - ay_\nu - pz_\nu y_\nu = 0, \\ \ddot{y}_\nu &= \beta_\nu(\dot{x}v_\nu + x\dot{v}_\nu) - a\dot{y}_\nu - p(\dot{y}_\nu z_\nu + y_\nu \dot{z}_\nu), \\ &= \beta_\nu \dot{x}v_\nu > 0.\end{aligned}$$

Portanto $y_\nu(t)$ cresce localmente.

(2) ($\nu \in \mathbf{E} - \mathbf{F}$). Para todo $\nu \in E - F$, $y_\nu > 0$ e $v_\nu = 0$ temos,

$$\dot{v}_\nu = k \left[(1 - \theta)y_\nu + \theta \int_\Omega K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' \right] > 0.$$

Portanto $v_\mu(t)$ cresce localmente.

(3) ($\nu \in \mathbf{\Omega} - (\mathbf{E} \cup \mathbf{F})$). Se $\nu \in \Omega - (E \cup F)$, $y_\nu = 0$ e $v_\nu = 0$. Analisemos separadamente três casos.

◇. ($\mu(\mathbf{E}) \neq \mathbf{0}$). Como supomos $k(\mu, \mu')$ positivo,

$$\dot{v}_\nu = \theta \int_\Omega K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' > 0,$$

Supondo que não estamos em nenhum dos casos anteriores podemos derivar para $\dot{y}_\mu(t)$ e obter que

$$\begin{aligned}\dot{y}_\nu &= 0, \\ \ddot{y}_\nu &= 0 \\ \ddot{y}_\nu &= 2\beta_\nu \dot{x}v_\nu > 0.\end{aligned}$$

Portanto $y_\mu(t)$ e $v_\mu(t)$ crescem localmente.

◇. ($\mu(\mathbf{E}) = \mathbf{0}$) e ($\mu(\mathbf{F}) \neq \mathbf{0}$). Como $K(\mu, \mu') \in L^\infty(\Omega \times \Omega, d\mu)$ então

$$\begin{aligned}0 &\leq \int_\Omega K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' \leq K \int_\Omega y_{\mu'} d\mu' \\ &= K \int_E y_{\mu'} d\mu' = 0,\end{aligned}$$

isso implica que $\int_{\Omega} K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' = 0$. Dai temos que,

$$\begin{aligned}\dot{v}_{\nu} &= k(1 - \theta)y_{\nu} - uv_{\nu} = 0. \\ \dot{y}_{\nu} &= 0\end{aligned}$$

Usando que $\dot{y}_{\nu} = 0$ e $\dot{v}_{\nu} = 0$ então

$$\begin{aligned}\ddot{y}_{\nu} &= 0 \\ \ddot{v}_{\nu} &= k\theta \left(\int_{\Omega} K(\mu, \mu') \dot{y}_{\mu'} d\mu' \right) \\ &= \theta \left(\int_F K(\mu, \mu') \dot{y}_{\mu'} d\mu' \right)\end{aligned}$$

Se $\mu(F) \neq 0$ então $\ddot{v}_{\nu} > 0$. Isso implica que $\ddot{y}_{\nu} > 0$. Portanto v_{ν} e y_{ν} crescem localmente.

- ◇. $(\mu(\mathbf{E}) = \mu(\mathbf{F}) = \mathbf{0})$. Pode-se argumentar indutivamente para concluir que todas as derivadas de y_{ν} e v_{ν} são zero. Entretanto isto não é suficiente para garantir que y_{ν} e v_{ν} são identicamente zero: não sabemos se y_{ν} e v_{ν} são funções analíticas. Iremos utilizar o Teorema de Existência e Unicidade para soluções do Sistema (4), ver Seção 3. Considere a função dada por $\varphi' : \Omega \times [t_0, t_1] \rightarrow \mathbb{R}^4$

$$\varphi'(\mu, t) = \left(\frac{\lambda}{d} + \left(x(t_0) - \frac{\lambda}{d} \right) e^{d(t_0-t)}, 0, 0, z_{\mu}(t_0) e^{b(t_0-t)} \right).$$

Claramente φ' satisfaz o Sistema (4) e tem as mesmas condições iniciais que φ . Pelo Teorema 3.8 φ e φ' coincidem. Concluimos assim a prova da Proposição. 3.4.

□

Observação 3.5. *Note a prova de que $x(t) \geq 0$ para todo $t \geq 0$ não depende do Teorema de Existência e Unicidade.*

Teorema 3.6. *Seja $\varphi : \Omega \times [t_0, t_1) \rightarrow \mathbb{R}^4$ uma solução do Sistema (4). Se para todo $\mu \in \Omega$, $\varphi(\mu, t_0) = (x(t_0), y_{\mu}(t_0), v_{\mu}(t_0), z_{\mu}(t_0)) \in \mathbb{R}_+^4$ e $y_{\mu}(t)$, $v_{\mu}(t_0), z_{\mu}(t_0) \in L^1(\Omega; d\mu)$ então*

$$\begin{aligned}\cdot \quad &x(t) \leq \frac{\lambda}{d} + x(t_0) \\ \cdot \quad &y_{\mu}(t), v_{\mu}(t) \text{ e } z_{\mu}(t) \in L^1(\Omega; d\mu)\end{aligned}$$

para todo $t \in [t_0, t_1)$.

DEMONSTRAÇÃO. Na Proposição 3.4 mostramos que toda solução do Sistema (4) é limitada inferiormente, assim resta mostrar que são limitadas superiormente. Começaremos provando que $x(t)$ é limitada superiormente. Como $x(t) \geq 0$, $v_\mu(t) \geq 0$ e $\beta_\mu \geq 0$ para todo $t \geq t_0$ e $\mu \in \Omega$

$$\dot{x} = \lambda - dx - x \int_{\Omega} \beta_\mu v_\mu d\mu \leq \lambda - dx.$$

Logo, como na prova da Proposição 2.5,

$$x(t) \leq x(t_0) + \frac{\lambda}{d} \quad \text{para todo } t \geq t_0.$$

Integrando a equação

$$\dot{y}_\mu = \beta_\mu x v_\mu - a y_\mu - p y_\mu z_\mu$$

em Ω temos

$$Y(\mu) + a \int_{\Omega} y_\mu d\mu = x \int_{\Omega} \beta_\mu v_\mu d\mu - p \int_{\Omega} y_\mu z_\mu d\mu.$$

Pela Proposição 3.4

$$\int_{\Omega} \dot{y}_\mu d\mu + a \int_{\Omega} y_\mu d\mu \leq x \int_{\Omega} \beta_\mu v_\mu d\mu.$$

Usando que

$$x \int_{\Omega} \beta_\mu v_\mu d\mu = \lambda - \dot{x} - dx$$

encontramos

$$\dot{Y}(t) + aY(t) \leq \lambda - \dot{x}(t) - dx(t),$$

onde

$$\begin{aligned} Y(t) &= \int_{\Omega} y_\mu(t) d\mu, \\ V(t) &= \int_{\Omega} v_\mu(t) d\mu \\ Z(t) &= \int_{\Omega} z_\mu(t) d\mu. \end{aligned}$$

Com cálculos análogos aos feitos na prova da Proposição 2.5,

$$Y(t) \leq Y(t_0) + \max \left\{ \frac{\lambda}{d}, \frac{\lambda}{a} \right\} + \max \left\{ 1, 2 - \frac{d}{a} \right\} x(t_0).$$

Como $y_\mu(t_0) \in L^1(\Omega, d\mu)$ então a função $y_\mu(t) \in L^1(\Omega, d\mu)$.

Sabemos que

$$\dot{v}_i = k \left(\theta y_\mu + (1 - \theta) \int_{\Omega} K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu \right) - uv_\mu.$$

Conseqüentemente,

$$\int_{\Omega} \dot{v}_\mu d\mu + u \int_{\Omega} v_\mu d\mu = k \left(\theta \int_{\Omega} y_\mu d\mu + (1 - \theta) \int_{\Omega} \int_{\Omega} K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' d\mu \right).$$

Usando o Teorema de Fubini para funções positivas [20] e o fato que $\int_{\Omega} K(\mu, \mu') d\mu = \bar{K}$, temos que

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) + uV(t) &= k(\theta Y(t) + (1 - \theta)\bar{K}Y(t)) \\ &= k(\theta + (1 - \theta)\bar{K})Y(t). \end{aligned}$$

Repetindo o raciocínio feito na prova da Proposição 3.2 para as integrais no lugar dos somatórios e usando que podemos trocar a ordem de integração (Teorema de Fubini), segue o resultado. □

3. Existência e Unicidade de Soluções para o Modelo Integro-Diferencial

A prova do lema a seguir é uma simples combinação de vários resultados bem conhecidos de Análise Não-Linear.

Lema 3.7. *A aplicação $F : \mathbb{R} \oplus L^\infty(\Omega; \mathbb{R}^3) \rightarrow \mathbb{R} \oplus L^\infty(\Omega; \mathbb{R}^3)$*

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = \begin{pmatrix} \lambda e^{-x} - d \\ \beta_\mu v_\mu e^{-x} - a y_\mu - p z_\mu y_\mu \\ k(1 - \theta) y_\mu - uv_\mu \\ z_\mu (c y_\mu - b) \end{pmatrix}$$

na norma

$$(14) \quad |X| = \operatorname{ess\,sup}_{\mu \in \Omega} (|x|, |y_\mu|, |v_\mu|, |z_\mu|)$$

é Fréchet-diferenciável.

DEMONSTRAÇÃO. A aplicação constante e a aplicação exponencial são Fréchet-diferenciáveis. A aplicação $F(x, y) = xy$ também é Fréchet-diferenciável, pois é uma aplicação bilinear. Além disso, se F e G são Fréchet-diferenciáveis então $aF + bG$ é Fréchet-diferenciável. Como podemos diferenciar coordenada a coordenada, concluímos a prova do lema. Para os resultados usados sobre espaços de Fréchet ver [1, Página 10]. \square

Defina $\mathfrak{M} = \mathbb{R} \oplus (L^\infty(\Omega; \mathbb{R}^3) \cap L^1(\Omega; \mathbb{R}^3))$ um espaço de Banach na norma introduzida na Equação (14).

Teorema 3.8. *O Modelo (4) com condições iniciais satisfazendo*

$$\begin{aligned} \cdot \varphi(\mu, t_0) &= (x(t_0), y_\mu(t_0), v_\mu(t_0), z_\mu(t_0)) \in \mathbb{R}_+^4 \text{ para todo } \mu \in \Omega \\ \cdot y_\mu(t), v_\mu(t) \text{ e } z_\mu(t) &\in L^1(\Omega; d\mu) \end{aligned}$$

possui uma única solução em $C^0([t_0, +\infty), \mathfrak{M})$.

DEMONSTRAÇÃO. Começaremos fazendo uma mudança de variável conveniente no Sistema (4). Pela Observação 3.5, temos que $x(t) \geq 0$ para todo $t \geq t_0$, considere $\bar{x} = \ln x$, o novo sistema assume a seguinte forma:

$$\begin{aligned} \dot{\bar{x}} &= \lambda e^{-\bar{x}} - d - \int \beta_\mu v_\mu d\mu \\ \dot{y}_\mu &= \beta_\mu e^{-\bar{x}} v_\mu - a y_\mu - p y_\mu z_\mu \\ \dot{v}_\mu &= k[(1 - \theta)y_\mu + \theta K[y](\mu)] - u v_\mu \\ \dot{z}_\mu &= c y_\mu z_\mu - b z_\mu. \end{aligned}$$

Vamos escrever o novo sistema de uma maneira conveniente

$$\dot{X} = F(X) + \mathcal{K}X,$$

onde,

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} \bar{x} \\ y_\mu \\ v_\mu \\ z_\mu \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = \begin{pmatrix} \lambda e^{-\bar{x}} - d \\ \beta_\mu v_\mu e^{-\bar{x}} - ay_\mu - pz_\mu y_\mu \\ k(1 - \theta)y_\mu - uv_\mu \\ z_\mu(cy_\mu - b) \end{pmatrix},$$

$$\mathcal{K}\mathbf{X} = \begin{pmatrix} -\int_\Omega \beta_\mu v_\mu d\mu \\ 0 \\ k\theta \int_\Omega K(\mu, \mu') y_{\mu'} d\mu' \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Trabalharemos com $X(t) \in \mathbb{R} \oplus L^\infty(\Omega; \mathbb{R}^3)$ na norma definida na Equação (14).

Como $\beta_\mu \in L^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$ e $K(\mu, \mu') \in L^1(\Omega) \cap L^\infty(\Omega)$, temos que existe $k > 0$ tal que,

$$|\mathcal{K}X| \leq k|X|,$$

Pelo que vimos no Lema 3.7 $F(X)$ é Fréchet-diferenciável.

Utilizando o Teorema do Valor Médio para Espaços de Banach [1, página 13, Teorema 1.8], que garante que se X e $Y \in U$, um aberto limitado convexo do espaço do Banach em questão, tal que $[X, Y] = \{tY + (1 - t)X\}$, $t \in [0, 1] \subset U$ então

$$|F(X) - F(Y)| \leq \sup\{|dF(W)| : W \in [X, Y]\}|X - Y| = c|X - Y|.$$

Considere o operador

$$T(X) = \int_{t_0}^t F(X(s)) + \mathcal{K}X(s) ds.$$

Pelo observado acima temos que

$$\begin{aligned} |TX - TY| &\leq \int_{t_0}^{t_1} |F(X(s)) - F(Y(s))| + |\mathcal{K}(X(s) - Y(s))| ds \\ &\leq \int_{t_0}^{t_1} c|X(s) - Y(s)| + \bar{k}|X(s) - Y(s)| ds \\ &\leq \int_{t_0}^{t_1} (c + k)d(X, Y) ds \leq (c + k)(t - t_0)d(X, Y), \end{aligned}$$

onde $d(X, Y)$ é a distância entre X e Y . Por indução vamos provar que:

$$(15) \quad |T^m X - T^m Y| \leq \frac{(c + k)^m (t - t_0)^m}{m!} d(X, Y).$$

Suponha que a Equação (15) é válida para m vamos provar então que ela é válida para $m + 1$. Dessa forma $|T^{m+1}X - T^{m+1}Y|$ é menor ou igual a

$$\begin{aligned}
& \int_{t_0}^{t_1} |F(X^{m+1}(s)) - F(Y^{m+1}(s))| + |\mathcal{K}(X^{m+1}(s) - Y^{m+1}(s))| ds \\
& \leq \int_{t_0}^{t_1} (c + k) |X^{m+1}(s) - Y^{m+1}(s)| ds \\
& = \int_{t_0}^{t_1} (c + k) |TX^m(s) - TY^m(s)| \\
& \leq \int_{t_0}^{t_1} \frac{(c + k)^{m+1} (t - t_0)^m}{m!} d(X, Y) ds \\
& = \frac{(c + k)^{m+1} (t - t_0)^{m+1}}{(m + 1)!} d(X, Y).
\end{aligned}$$

Como $t - t_0 \leq t_1 - t_0$, temos que

$$d(T^m X, T^m Y) \leq \frac{(c + k)^m (t_1 - t_0)^m}{m!} d(X, Y).$$

Como $c + k$ e $t_1 - t_0$ são constantes existe m suficientemente grande, tal que,

$$\frac{(c + k)^m (t_1 - t_0)^m}{m!} < 1.$$

Pelo Teorema do Ponto Fixo de Banach para o espaço métrico $\mathbb{R} \oplus L^\infty(\Omega; \mathbb{R}^3)$, ver [11, página 300, Teorema 5.1-2], segue o resultado.

Note que provamos o resultado para intervalos compactos $[t_0, t_1] \subset \mathbb{R}$, mas podemos estender unicamente essa solução cobrindo a reta por intervalos compactos.

Pela Proposição 3.6 segue que essa solução está em $L^1(\Omega; \mathbb{R}^3)$.

□

Com isso terminamos o estudo analítico dos modelos com mutação. Nos próximos capítulos analisaremos o Modelo 4 através de métodos numéricos.

CAPÍTULO 4

Validação Numérica da Discretização em t e μ

Este Capítulo é de caráter preparatório para alguns dos experimentos numéricos que iremos apresentar no Capítulo 5. Na **Seção 1** discutimos a discretização temporal do Modelo (4) e na **Seção 2** discutimos a discretização com respeito à virulência.

Encontrar soluções analíticas para sistemas de equações integro-diferenciais, cujas as equações são não-lineares, não é uma tarefa fácil, e muitas vezes impossível. Estudos sobre a dinâmica (local ou global) do sistema pode nos dar uma idéia de como estas soluções se comportam.

Por outro lado, soluções numéricas nos permitem comparar os resultados numéricos dos modelos com as observações reais, e com base nesses resultados podemos decidir se um modelo é aceitável ou não.

Neste capítulo vamos discutir a solução numéricas para o sistema integro-diferencial (4):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - x \int \beta_{\mu} v_{\mu} d\mu \\ \dot{y}_{\mu} &= \beta_{\mu} x v_{\mu} - a y_{\mu} - p y_{\mu} z_{\mu} \\ \dot{v}_{\mu} &= k[(1 - \theta) y_{\mu} + \theta K[y](\mu)] - u v_{\mu} \\ \dot{z}_{\mu} &= c y_{\mu} z_{\mu} - b z_{\mu}\end{aligned}$$

Temos dois objetivos. Primeiro validar a discretização do Sistema (4), analisando a sua robustez quando utilizamos diversos níveis de discretização da variável μ . Segundo, validar a discretização associada aos métodos numéricos de solução do sistema de EDO's associado a discretização do espaço Ω . Iniciaremos porém com a validação da discretização temporal.

Para efeito de testes numéricos vamos considerar $\Omega = [0, 1]$ na medida usual da reta. Resolveremos o sistema numericamente discretizando o intervalo $[0, 1]$, e calcularemos as integrais que aparecem no sistema através de regras de integração numérica compostas. Assim, nos resta um sistema de equações diferenciais ordinárias para resolver, o qual resolveremos utilizando o método Runge-Kutta de ordem 4×4 , ver [3], através da função *ode45* já programada no MatLab.

1. Discretização Temporal

A solução numérica de um sistema de equações diferenciais ordinárias pode ser obtida através dos métodos de passo único. São exemplos destes, *Euler*, *Euler Aprimorado*, *Euler Modificado*, *Runge-Kutta 3×3* , *Runge-Kutta 4×4* e *Runge-Kutta-Fehlberg*. Ou ainda, através dos métodos de passo múltiplos, como *Adams-Moulton (preditor-corretor)* e *Simpson*, ver [3].

Queremos garantir que o erro na solução numérica do sistema não ultrapasse os valores dos desvios observacionais de cada uma das variáveis, independente do método numérico utilizado. Vamos utilizar o erro de discretização local para realizarmos esse controle, assim garantindo que a ordem do erro de discretização local será menor ou igual ao nível de erro aceitável nas observações reais.

Para cada método numérico, a ordem do erro de discretização é dada pela Tabela 1. Nesta tabela, $\phi(t_n, y(t_n))$ é o termo correspondente ao truncamento da série de Taylor. Os termos y^P e y^C correspondem aos valores de y para o método Adams-Moulton preditor e corretor respectivamente. Todos os modelos apresentados anteriormente são não-lineares, logo a expressão para ϕ é uma combinação não-linear das variáveis e suas derivadas, ver [6].

Para cumprir nosso objetivo de validar a discretização numérica, realizamos uma análise de convergência numérica para o sistema. Ou seja, realizamos vários experimentos utilizando o mesmo conjunto de parâmetros para vários tamanhos de passos. Observaremos que a norma da diferença das soluções decai (com a ordem do método) para zero a cada diminuição do tamanho do passo.

Método	Erro local	Erro global
Euler	$O(h^2) = \frac{1}{2}h^2 y^{(2)}(t_n) + \dots$	$O(h)$
Euler Aprimorado	$O(h^3) = \phi(t_n, y(t_n))h^3 + \dots$	$O(h^2)$
Euler Modificado	$O(h^3) = \phi(t_n, y(t_n))h^3 + \dots$	$O(h^2)$
Runger-Kutta 3×3	$O(h^4) = \phi(t_n, y(t_n))h^4 + \dots$	$O(h^3)$
Runger-Kutta 4×4	$O(h^5) = \phi(t_n, y(t_n))h^5 + \dots$	$O(h^4)$
Runger-Kutta-Fehlberg	$O(h^6) = \phi(t_n, y(t_n))h^6 + \dots$	$O(h^5)$
Simpson	$O(h^4) = -\frac{1}{90}y^{(4)}(t_n)h^4 + \dots$	$O(h^3)$
Adams-Moulton (preditor-corretor)	$O(h^5) \approx \frac{19}{270}(y_{n+1}^P - y_{n+1}^C)h^5 + \dots$	$O(h^4)$

TABELA 1. Ordem do erro de discretização local e global dos métodos numéricos

Os métodos utilizados nos experimentos foram: Runge-Kutta 3×3 e Runger-Kutta 4×4 via as funções do MatLab *ode45*, *ode23*, *ode15s* e *ode23s*, onde as duas últimas são funções para resolver problemas rígidos.

Em todos os modelos utilizamos a mesma estratégia para a determinação do passo e mostraremos em detalhe para o método de Euler. Para os demais modelos mostraremos apenas resultados numéricos.

No método de Euler, o erro de truncamento ou discretização local é dado por:

$$E^{y_i} = \frac{h^2}{2!} y^{(2)}(t_n) + O(h^3), \quad i = 1, 2, \dots, 3N + 1$$

onde N é o número de mutações que estivermos considerando.

Vamos supor para cada variável, os desvios-padrões, $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_{3N+1}$ que podem ser dados observacionais. Aqui usaremos a tolerância padrão do MatLab.

Assim

$$\begin{aligned} \|E^{y_i}\| \leq \varepsilon &\Rightarrow \frac{h^2}{2!} \|y^{(2)}(t_n)\| \leq \varepsilon \\ \Rightarrow h_{y_i} &\leq \sqrt{\frac{2\varepsilon}{\|y^{(2)}(t_n)\|}}, \quad i = 1, 2, \dots, 3N + 1 \end{aligned}$$

onde $\varepsilon = \min\{\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_{3N+1}\}$.

O valores de λ , d , β , k , u e das condições iniciais foram obtidos em [6], os parâmetros a , p , c e b foram adaptados.

λ	10 dia ⁻¹ × mm ⁻³	β	2.4×10^{-5} dia ⁻¹ × mm ⁻³
a	1 dia ⁻¹ × mm ⁻³	p	0.8 dia ⁻¹ × mm ⁻³
c	0.2 dia ⁻¹ × mm ⁻³	d	0.02 dia ⁻¹
k	360 dia ⁻¹	u	2.4 dia ⁻¹
b	1.2 dia ⁻¹	θ	0.5
N	20	$x(0)$	10^3 mm ⁻³
$y(\mu, 0)$	0 mm ⁻³	$z(\mu, 0)$	10^{-6} mm ⁻³
$v(0, 0)$	10^{-3} mm ⁻³	$v(\mu, 0)$	0 mm ⁻³

TABELA 2. Parâmetros, constantes e condições iniciais, [6]

Provamos que, para um número de mutações N fixo, as soluções são limitadas (Proposição 3.2) e assim utilizando o sistema é fácil ver que as derivadas segundas das soluções são limitadas para todo tempo.

Uma vez, calculadas as derivadas de segunda ordem utilizando o sistema, podemos majorá-las utilizando as cotas já calculadas para as soluções.

Para cada solução temos que:

$$h_i = \sqrt{\frac{2\varepsilon}{\|y_i^{(2)}\|}}, \quad i = 1, 2, \dots, 3N + 1$$

Assim, nosso passo mínimo será:

$$h_{min} = \min\{h_i, i = 1, \dots, 3N + 1\}.$$

Os valores utilizados para os parâmetros, as constantes e as condições iniciais podem ser encontrados na Tabela 2.

Para simular as funções $\beta(\mu)$ e $K(\mu, \mu')$ foram utilizadas funções gaussianas, ou seja da forma:

$$\beta(\mu) = \beta e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{4\pi}} \quad \text{e} \quad K(\mu, \mu') = e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{4\pi}}.$$

Na Tabela 3 se encontram os tamanhos de passos utilizados e a diferença na norma do sup de duas soluções consecutivas dividida pela norma da última solução.

⁰Na Tabela 3 estamos usando h_0 igual a 5

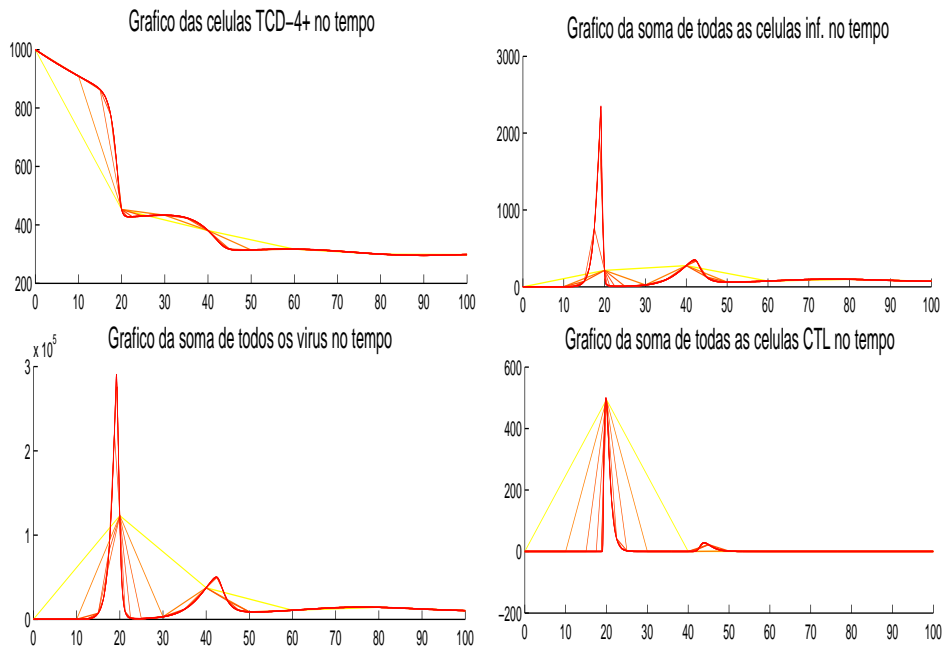


FIGURA 1. Método Runge-Kutta 4×4

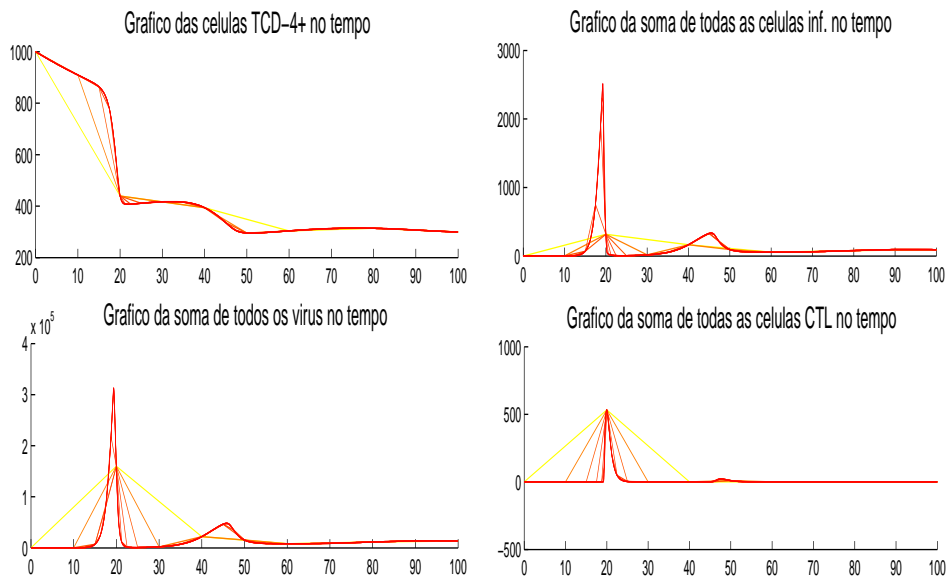


FIGURA 2. Método Runge-Kutta 3×3

Método	<i>ode45</i>	<i>ode23</i>	<i>ode15s</i>	<i>ode23s</i>
$h_1 = 2.5000$	$\frac{\ y_{h_1} - y_{h_0}\ }{\ y_{h_1}\ } = 0.3823$	0.4030	0.5140	0.3652
$h_2 = 1.2500$	$\frac{\ y_{h_2} - y_{h_1}\ }{\ y_{h_2}\ } = 0.4546$	0.3988	0.5988	0.5029
$h_3 = 0.6250$	$\frac{\ y_{h_3} - y_{h_2}\ }{\ y_{h_3}\ } = 0.2488$	0.2811	0.0872	0.1836
$h_4 = 0.3125$	$\frac{\ y_{h_4} - y_{h_3}\ }{\ y_{h_4}\ } = 0.0475$	0.0431	0.0476	0.0778
$h_5 = 0.1562$	$\frac{\ y_{h_5} - y_{h_4}\ }{\ y_{h_5}\ } = 0.0229$	0.0162	0.0168	0.0138
$h_6 = 0.0785$	$\frac{\ y_{h_6} - y_{h_5}\ }{\ y_{h_6}\ } = 0.0048$	0.0050	0.0048	0.0041
tempo estimado	1.367448 s	1.405547 s	1.758354 s	36.255559 s

TABELA 3. Lista de experimentos

O problema aqui é que a quantidade de vírus tem ordem de 10^5 como pode ser visto nas Figuras 1, 2, 3, e 4. Nestas, são traçadas as soluções do sistema para cada tamanho de passo da Tabela 3 sendo o mais claro correspondente ao maior tamanho de passo e o mais escuro ao menor.

Em todos os experimentos foram utilizados a tolerância padrão do MatLab, só foi modificado o tamanho do passo. Nas figuras a última solução traçada, a com tonalidade mais escura, é a solução dada com o passo mínimo escolhido

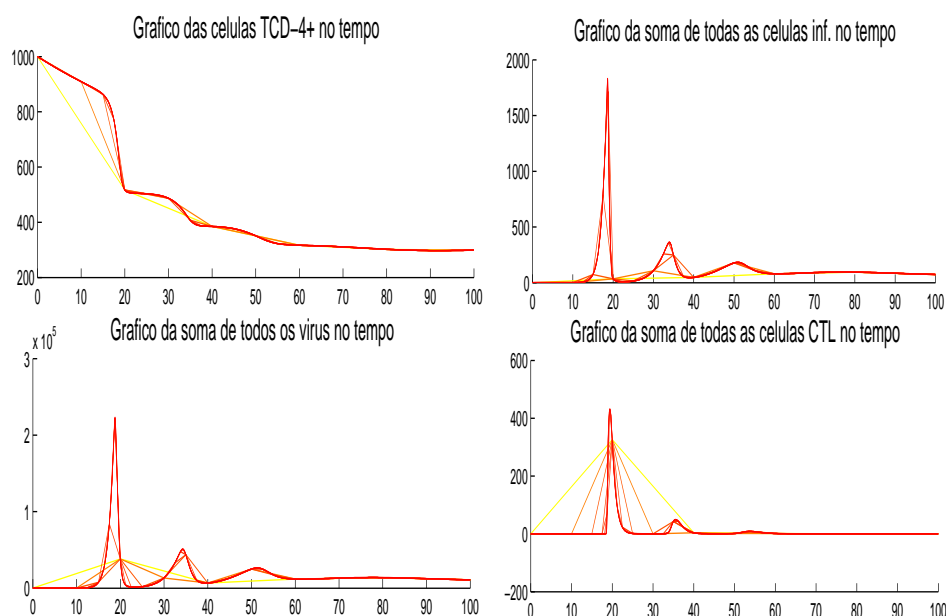


FIGURA 3. Soluções utilizando métodos para problemas rígidos com a função *ode15s* do MatLab

pele método que estivermos utilizando na figura. Na Tabela 3, t_e é o tempo que o MatLab levou para resolver o sistema com o passo mínimo mencionado acima.

Note que, com as escalas usadas para traçar as figuras, a convergência dos métodos são evidentes. Além disso as soluções apresentadas aqui se parece muito com a Figura 4 (para os primeiros 100 dias de infecção), que se encontra no Capítulo 1 e que é a referência para as curvas do HIV no organismo humano. Com isso podemos concluir que o modelo é muito razoável, ou seja ele está simulando o que nos propomos a princípio.

Na próxima seção vamos fazer uma análise análoga à feita aqui, porém no parâmetro μ .

2. Discretização em μ

Nosso objetivo nesta seção é verificar que as soluções numéricas do sistema 4 estão convergindo para a solução analítica do sistema, como não temos a solução

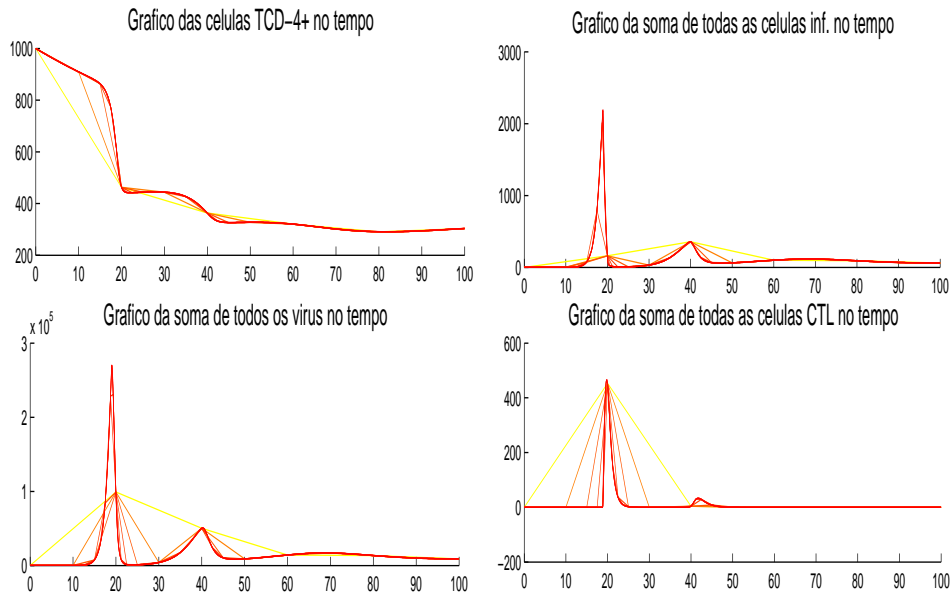


FIGURA 4. Soluções utilizando métodos para problemas rígidos com a função *ode23s* do MatLab

analítica explicitamente precisamos fazer uma análise de convergência numérica, nos moldes do que fizemos para o parâmetro temporal. Para começar vamos discretizar o sistema integro-diferencial e com isso ficaremos com um sistema de EDO's para resolver. A pergunta que pretendemos responder aqui é: Será que a solução desse sistema discretizado converge em algum sentido para a solução analítica do sistema?

Após isso vamos mostrar que essa solução discretizada está convergindo numericamente quando aumentamos o número de mutação no sistema.

2.1. Análise da Discretização em μ . Mostraremos aqui alguns resultados analíticos sobre a discretização do sistema. Nosso sistema analítico é o

Modelo 4:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - x \int_{\Omega} \beta_{\mu} v_{\mu} d\mu \\ \dot{y}_{\mu} &= \beta_{\mu} x v_{\mu} - a y_{\mu} - p y_{\mu} z_{\mu} \\ \dot{v}_{\mu} &= k[(1 - \theta) y_{\mu} + \theta K[y](\mu)] - u v_{\mu} \\ \dot{z}_{\mu} &= c y_{\mu} z_{\mu} - b z_{\mu}\end{aligned}$$

Vamos começar pela parte analítica. Considere uma sequência de partições P^n de Ω decrescente tal que sua norma vai para zero quando n cresce e que dois a dois os conjuntos de cada partição sejam disjuntos, ou seja, $\Omega = \bigcup_n P^n$, $\lim_{n \rightarrow \infty} \mu(P^n) = 0$ e $P_i^n \cap P_j^n = \emptyset$ se $i \neq j$. Tome para cada partição n

$$K_{ij}^n = \inf_{\mu} \{k(\mu, \mu'); (\mu, \mu') \in P_i^n \times P_j^n\} \quad \text{e} \quad \beta_i^n = \inf_{\mu} \{\beta(\mu); \mu \in P_i^n\}$$

$$(16) \quad \begin{aligned}\dot{x}^n(t) &= \lambda - dx^n(t) - x^n(t) \sum_i \beta_i^n v_i^n(t) \mu(P_i^n) \\ \dot{y}_i^n(t) &= \beta_i x^n(t) v_i^n(t) - a y_i^n(t) - p y_i^n(t) z_i^n(t) \\ \dot{v}_i^n(t) &= k[(1 - \theta) y_i^n(t) + \theta \sum_j K_{ij}^n y_j^n(t) \mu(P_j^n)] - u v_i^n(t) \\ \dot{z}_i^n(t) &= c y_i^n(t) z_i^n(t) - b z_i^n(t)\end{aligned}$$

Vamos supor que as condições iniciais do Sistema (4) são

$$x(t_0) = x_0 > 0, \quad y_{\mu}(t_0), \quad v_{\mu}(t_0) \quad \text{e} \quad z_{\mu}(t_0) \quad \in \quad L^{\infty}(\Omega) \cap L^1(\Omega).$$

Assim, as condições iniciais para cada sistema do tipo (16) são

$$\begin{aligned}x^n(t_0) &= x_0, \\ y_i^n(t_0) &= \inf_{\mu} \{y(t_0, \mu); \mu \in P_i^n\}, \\ v_i^n(t_0) &= \inf_{\mu} \{v(t_0, \mu); \mu \in P_i^n\} \\ z_i^n(t_0) &= \inf_{\mu} \{z(t_0, \mu); \mu \in P_i^n\}.\end{aligned}$$

Assim, pelo que fizemos na prova da Proposição (3.2), temos que uma solução para o Sistema (16) para uma partição P^n satisfaz para todo $t \in [0, 1]$ e todo

n :

$$\begin{aligned} x^n(t) &\leq \frac{\lambda}{d} + x^n(t_0) = \frac{\lambda}{d} + x(t_0) = x_1, \\ \sum_i y_i^n(t) \mu(P_i^n) &\leq \sum_i y_i^n(t_0) \mu(P_i^n) + c_1 = \int_{\Omega} y_{\mu}(t_0) d\mu + c_1 = y_1, \\ \sum_i v_i^n(t) \mu(P_i^n) &\leq \sum_i v_i^n(t_0) \mu(P_i^n) + c_2 = \int_{\Omega} v_{\mu}(t_0) d\mu + c_2 = v_1, \\ \sum_i z_i^n(t) \mu(P_i^n) &\leq \sum_i z_i^n(t_0) \mu(P_i^n) + c_3 = \int_{\Omega} z_{\mu}(t_0) d\mu + c_3 = z_1, \end{aligned}$$

onde x_1 , y_1 , v_1 e z_1 são constantes que não dependem do tempo t e nem da virulência μ .

Além disso, pela Proposição (3.1),

$$x^n(t) \geq 0, \quad y_i^n(t) \geq 0, \quad v_i^n(t) \geq 0 \quad \text{e} \quad z_i^n(t) \geq 0.$$

Assim voltando ao Sistema (16) temos que:

$$\begin{aligned} |\dot{x}^n(t)| &\leq \lambda + d|x^n(t)| + |x^n(t)| \sum_i |\beta_i^n| |v_i^n(t)| \mu(P_i^n), \\ \sum_i |\dot{v}_i^n(t)| \mu(P_i^n) &\leq \theta k \sum_i \sum_j |K_{ij}^n| |y_j^n(t)| \mu(P_j^n) \mu(P_i^n) \\ &\quad + k(1 - \theta) \sum_i |y_i^n(t)| \mu(P_i^n) + u \sum_i |v_i^n(t)| \mu(P_i^n). \end{aligned}$$

Como estamos supondo sempre que

$$\sum_j K_{ij}^n \mu(P_j^n) \leq \int_{\Omega} K(\mu, \mu') d\mu' = \bar{K},$$

$$\beta_i^n \leq \beta_{\mu} \leq \bar{\beta}$$

e que, além disso, são funções positivas temos para todo n que:

$$\begin{aligned} |\dot{x}^n(t)| &\leq \lambda + dx_1 + x_1 \bar{\beta} v_1 \\ \sum_i |\dot{v}_i^n(t)| \mu(P_i^n) &\leq k(1 + \theta(\bar{K} - 1)) y_1 + uv_1 = \bar{v}. \end{aligned}$$

Agora, $x^n(\cdot)$ é uma sequência equicontínua. Portanto, pelo Teorema de Ascoli [11], possui uma subsequência uniformemente convergente em $[t_0, +\infty)$,

daqui por diante quando nos referirmos a $x^n(\cdot)$ estaremos nos referindo a essa subsequência. Defina

$$v_\mu^n(t) = \sum_i v_i^n(t) \mathcal{X}_{P_i^n} \quad \text{e} \quad \dot{v}_\mu^n(t) = \sum_i \dot{v}_i^n(t) \mathcal{X}_{P_i^n},$$

isso implica que,

$$\|v_\mu^n(t)\|_{L^1(\Omega)} = \int_\Omega |v_i^n(t)| d\mu = \sum_i v_i^n(t) \mathcal{X}_{P_i^n} \leq v_1$$

$$\|\dot{v}_\mu^n(t)\|_{L^1(\Omega)} = \int_\Omega |\dot{v}_i^n(t)| d\mu = \sum_i \dot{v}_i^n(t) \mathcal{X}_{P_i^n} \leq \bar{v}.$$

Provar que existe uma subsequência convergente para $v_\mu^n(t)$ vamos precisar do lema que enunciaremos e provaremos a seguir.

Lema 4.1. *Seja uma seqüência de funções $f^n : [t_0, +\infty) \times \Omega \longrightarrow \mathbb{R}$ tal que*

$$0 \leq \int_\Omega f^n(\mu, t) d\mu \leq M \quad \text{e} \quad \int_\Omega |\partial_t f^n(\mu, t)| d\mu \leq M$$

para todo $t \in [t_0, +\infty)$ e $f_\mu^n(t) \in C^1([t_0, +\infty))$. Então, existe uma subsequência que converge uniformemente em \mathbb{R} .

DEMONSTRAÇÃO. Considere a seqüência de funções

$$F^n : [t_0, +\infty) \longrightarrow L^\infty(\Omega), \quad \text{onde} \quad t \xrightarrow{F^n} f_\mu^n \in L^1(\Omega),$$

pois $0 \leq \int_\Omega f^n(\mu, t) d\mu \leq M$ para todo $t \in [t_0, +\infty)$. Como

$$\int_\Omega |\partial_t f^n(\mu, t)| d\mu \leq M, \quad \text{fixe} \quad \mu' \in \Omega.$$

Agora,

$$\begin{aligned} \|F^n(t') - F^n(t)\|_{L^1(\Omega)} &= \left| \int_\Omega f^n(\mu, t') - f^n(\mu, t) d\mu \right| \\ &\leq \int_\Omega |f^n(\mu, t') - f^n(\mu, t)| d\mu = \int_\Omega \left| \int_t^{t'} \partial_t f^n(\mu, s) ds \right| d\mu \\ &\leq \int_\Omega \int_t^{t'} |\partial_t f^n(\mu, s)| ds d\mu = \int_t^{t'} \int_\Omega |\partial_t f^n(\mu, s)| d\mu ds \leq M|t' - t|, \end{aligned}$$

Na penúltima linha usamos o Teorema Fundamental do Cálculo e na última o Teorema de Fubini para funções positivas. Os dois teoremas citados a cima podem ser encontrados em [11].

Agora tome $\epsilon > 0$ para todo t' e t para os quais $|t - t'| < \epsilon/M$, temos que

$$\|F^n(t') - F^n(t)\|_{L^1(\Omega)} \leq M|t' - t| < \epsilon.$$

Assim F^n é uma sequência equicontínua e como $\|F^n(t)\|_{L^1(\Omega)} \leq M$ para todo n e todo $t \in [t_0, +\infty)$ é uniformemente limitada. Pelo Teorema de Ascoli [11] existe uma subsequência que converge uniformemente em $[t_0, +\infty)$. Como $L^1(\Omega)$ é completo, o limite também pertence a $L^1(\Omega)$.

□

Pelo Lema 4.1, temos que existe uma subsequência de $v_\mu^n(t)$ que converge uniformemente em $[t_0, +\infty)$. Passando para essa subsequência, de agora em diante todas as vezes que nos referirmos a $v_\mu^n(t)$ estaremos nos referindo a essa subsequência.

Assim temos que

$$x^n \longrightarrow x$$

e

$$v_\mu^n \xrightarrow{L^1(\Omega)} v_\mu$$

Passando para a forma integral a primeira equação do Sistema (16), temos

$$x^n(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t (\lambda - dx^n(t) - x^n(t) \sum_i \beta_i^n v_i^n(t) \mu(P_i^n)) ds$$

$$x^n(t) = x(t_0) + \lambda(t - t_0) - d \int_{t_0}^t x^n(t) ds - \int_{t_0}^t x^n(t) \sum_i \beta_i^n v_i^n(t) \mu(P_i^n) ds,$$

Como x^n e v_μ^n convergem uniformemente em $[t_0, t]$ podemos passar o limite sobre o sinal da integral. Além disso,

$$\sum_i \beta_i^n \mu(P_i^n) = \int_\Omega \beta_\mu^n d\mu$$

pois, $\beta_\mu^n = \sum_i \beta_i^n \mathcal{X}_{P_i^n}$ e $P_i^n \cap P_j^n = \emptyset$ se $i \neq j$. Como $\beta_\mu^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \beta_\mu$ em $L^\infty(\Omega)$ temos que

$$\beta_\mu^n v_\mu^n \xrightarrow{n \rightarrow \infty} \beta_\mu v_\mu \text{ em } L^\infty(\Omega)$$

Pelo Teorema da Convergência Dominada [11],

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \int_\Omega \beta_\mu^n v_\mu^n d\mu = \int_\Omega \beta_\mu v_\mu d\mu,$$

uniforme em $[t_0, t]$. Assim

$$x(t) = x(t_0) + \lambda(t - t_0) - d \int_{t_0}^t x(s) ds = \int_{t_0}^t x(s) \int_{\Omega} \beta_i^n v_i^n(t) d\mu ds.$$

Dessa forma $x(t)$ e $v_\mu(t)$ satisfazem a primeira equação do Sistema (4).

Pelo que fizemos acima, sabemos que as soluções x^n e v_μ^n analíticas do sistema discretizado estão convergindo para as soluções x e v_μ do Sistema 4. Temos alguns problemas técnicos para provar a convergência das soluções em y_μ^n e z_μ^n .

2.2. Resultado numéricos da discretização em μ . O problema de integração numérica é determinar um valor aproximado para a integral de uma função $f(x)$ em um intervalo compacto $[a, b]$. Se a função $f(x)$ é dada por um conjunto discreto de pontos em $[a, b]$, ou por uma regra de avaliação, então podemos aproximar $f(x)$ por um polinômio interpolador e integrar esse polinômio e dessa forma encontrarmos um valor aproximado para integral de f .

O que vamos utilizar para calcular o valor numérico da integral de uma função é a regra trapezoidal, cuja a fórmula é:

$$I_N = h \left(\sum_{i=1}^{N-1} f_i + \frac{f_0 + f_N}{2} \right),$$

onde N será a quantidade de divisões dos intervalo $[a, b]$ em partes iguais, h será o tamanho do passo, ou seja, se partimos o intervalo da forma, $[a = x_0, x_1] \cup [x_1, x_2] \cup \dots \cup [x_{N-1}, x_N = b]$, em tamanhos iguais, $h = x_i - x_{i-1}$ para qualquer $i \in \{0, 1, \dots, N\}$ e $f_i = f(x_i)$. Sabemos pela teoria que o erro dessa aproximação é da forma [5]:

$$E_N = -\frac{b-a}{12} h^2 f''(\eta) \quad a < \eta < b.$$

Dessa forma a ordem do erro é 2, ou seja, $O(h^2)$.

Aplicando a teoria ao nosso problema, vamos repartir o intervalo $[0, 1]$ em N partes iguais, onde N será o número de mutações que vamos supor existentes,

para cada N o sistema que discretizamos tem a forma:

$$(17) \quad \begin{aligned} \dot{x}^N &= \lambda - dx^N - x^N h \left(\sum_{i=1}^{N-1} \beta_i^N v_i^N + \frac{\beta_0^N v_0^N + \beta_N^N v_N^N}{2} \right) \\ \dot{y}_i^N &= \beta_i x^N v_i^N - ay_i^N - py_i^N z_i^N \\ \dot{v}_i^N &= k \left[(1 - \theta)y_i^N + \theta h \left(\sum_{j=1}^{N-1} K_{ij}^N y_j^N + \frac{K_{i0}^N y_0^N + K_{iN}^N y_N^N}{2} \right) \right] - uv_i^N \\ \dot{z}_i^N &= cy_i^N z_i^N - bz_i^N \end{aligned}$$

Resolvemos o Sistema (17) utilizando a função *ode23s* do MatLab, usando

Número de mutações	erro relativa a $x(t)$	tempo estimado
$N_1 = 45$	$\frac{\ x_{N_1} - x_{N_0}\ }{\ x_{N_1}\ } = 0.0688$	55.014572 s
$N_2 = 65$	$\frac{\ x_{N_2} - x_{N_1}\ }{\ x_{N_2}\ } = 0.0256$	168.371120 s
$N_3 = 85$	$\frac{\ x_{N_3} - x_{N_2}\ }{\ x_{N_3}\ } = 0.0160$	346.882194 s
$N_4 = 105$	$\frac{\ x_{N_4} - x_{N_3}\ }{\ x_{N_4}\ } = 0.0117$	596.560822 s
$N_5 = 125$	$\frac{\ x_{N_5} - x_{N_4}\ }{\ x_{N_5}\ } = 0.0088$	1005.394265 s
$N_6 = 145$	$\frac{\ x_{N_6} - x_{N_5}\ }{\ x_{N_6}\ } = 0.0100$	1415.815653 s
$N_7 = 165$	$\frac{\ x_{N_7} - x_{N_6}\ }{\ x_{N_7}\ } = 0.0081$	1926.534992 s
$N_8 = 185$	$\frac{\ x_{N_8} - x_{N_7}\ }{\ x_{N_8}\ } = 0.0064$	2577.278026 s

TABELA 4. Tabela de experimentos

um tamanho de passo de 1 no intervalo $[0, 100]$ para o tempo. Como vimos na seção anterior, vamos ter um erro relativo da ordem de 10^{-1} aproximadamente, porém o que queremos observar aqui é o erro no cálculo das integrais. Usamos os mesmos valores para os parâmetros e condições iniciais usados na seção anterior, variando somente o número de mutações. Como mudamos o número de mutações a cada interação, calculamos o erro relativo em relação à solução $x(t)$, que não depende de μ . Verificamos que, quando aumentamos o número

⁰Na Tabela 4 estamos considerando N_0 igual a 25

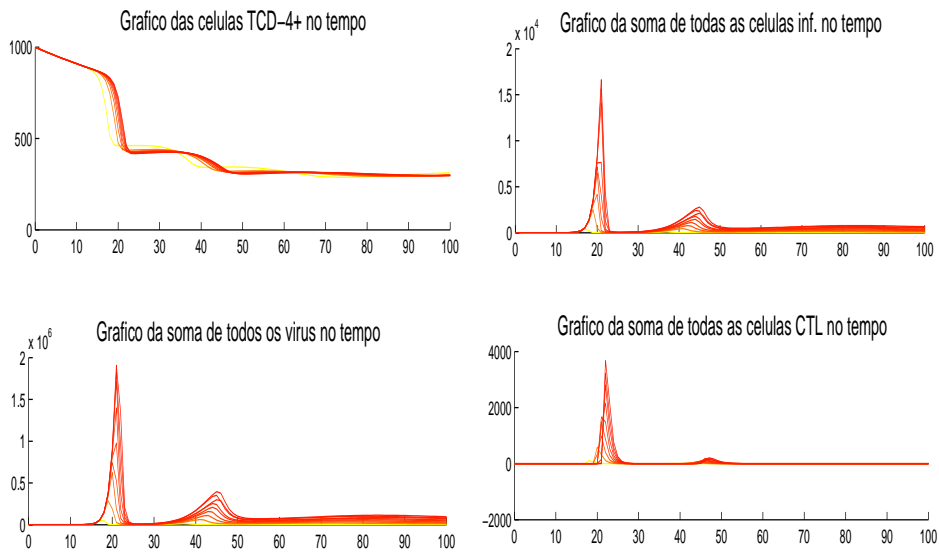


FIGURA 5. Regra do Trapézio

de mutações, as soluções convergem. Isto pode ser observado na Tabela 4 e na Figura 5, onde a curva mais clara é o sistema resolvido com um número N menor e o mais escuro para o número N maior de mutações.

CAPÍTULO 5

Simulações, Calibragem e Resultados Numéricos

O objetivo desse capítulo é apresentar resultados numéricos referentes aos modelos estudados nos Capítulos 1, 2 e 3. Na **Seção 1** mostraremos como determinar certos parâmetros da equação através de observações empíricas. Na **Seção 2** estudaremos numericamente uma variante do Modelo (4) onde a presença de um vírus oportunista é considerada. O Capítulo termina com a **Seção 3** onde uma série de experimentos numéricos feitos com o Modelo (4) são descritos.

Quando tentamos descrever fenômenos biológicos usando modelos matemáticos, uma parte importante do trabalho é a realização de experimentos (no nosso caso, numéricos). Isto tem diversos objetivos, dentre eles, validar os modelos, ou seja, mostrar que o comportamento observado no *mundo real* é aproximado pelo modelo matemático.

1. Identificação dos Parâmetros: Calibragem do Modelo

Começaremos tratando do problema inverso, ou seja, a calibragem do modelo. Vamos supor que temos uma quantidade n de observações de um paciente portador do HIV. Se essas observações são tais que o número de células T CD4+ é aproximadamente de 200 mm^3 então o paciente está na segunda fase da infecção por HIV, ou seja $x(t_i) \sim 200 \text{ mm}^3$ para todo $i = 1, \dots, n$.

Vamos supor a priori que os seguintes coeficientes do nosso modelo são conhecidos:

- λ : Taxa de suprimento de células T CD4+;
- d : Taxa de morte das células T CD4+;
- a : Taxa de morte das células infectadas;
- u : Taxa de morte do vírus livre;

b : Taxa de morte das células T CD8+.

Nowak e May em [18] apresentaram modelos que são aceitos por descrever bem a primeira e a segunda fase da infecção por HIV. Pelo que fizemos no Capítulo 2 sabemos também que para os Modelos (1), (2) e (3) as soluções convergem para uma solução estacionária. Isto no caso de um paciente que desenvolve a Síndrome de Imune-Deficiência Adquirida será diferente do ponto estacionário onde $y = v = z = 0$.

O vírus HIV é um vírus de RNA e portanto sujeito a uma grande quantidade de mutações. Isto nos motivou a usarmos espaços de medida para modelar a grande variabilidade de tais mutações. Entretanto, para desenvolver simulações numéricas e comparações com dados reais se torna necessário considerar tal espaço de medida discreto e finito. Sendo assim consideramos a discretização:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^N \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k \left((1 - \theta) y_i + \theta \sum_{j=1}^N K_{i,j} y_j \right) - u v_i \\ \dot{z}_i &= c y_i z_i - b z_i \end{aligned}$$

Por outro lado, quando efetuamos medições de um paciente determinamos a quantidade de vírus presentes na corrente sanguínea, porém não levamos em conta as mutações sofridas pelo vírus HIV, ou seja medimos a soma de todas as mutações do vírus nesse paciente. Isto é, medimos $\sum_{j=1}^N v_j(t_i)$, onde N é o número de mutações que o vírus sofreu nesse paciente e $i \in \{1, \dots, n\}$. O mesmo ocorre com as outras células do sistema imune afetadas pelo HIV. Dessa forma o que temos são observações da forma

$$x(t_i), \quad \sum_{j=1}^N y_j(t_i), \quad \sum_{j=1}^N v_j(t_i) \quad \text{e} \quad \sum_{j=1}^N z_j(t_i)$$

onde $i \in \{1, \dots, n\}$. Sabemos pelo Teorema 3.3 que,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq \frac{\lambda}{d},$$

$$(18) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} Z(t) = \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda}{b} - \frac{a}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} Y(t) - \frac{d}{b} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \right)$$

e

$$(19) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = \frac{k}{u}(\theta + (1 - \theta)K) \lim_{t \rightarrow \infty} Y(t),$$

onde $\sum_{j=1}^N K_{i,j} = K$. Note que não sabemos o número de mutações sofridas pelo vírus, por isso vamos supor que seja um número arbitrário N desconhecido.

Proposição 5.1. *Suponha conhecidos os parâmetros λ , d , a , u e b , e um número n de observações:*

$$x(t_i), \quad \sum_{j=1}^N y(t_i), \quad \sum_{j=1}^N v(t_i) \quad e \quad \sum_{j=1}^N z(t_i), \quad i \in \{1, \dots, n\}.$$

Então os parâmetros

$$\sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N}, \quad \frac{c}{N}, \quad \frac{p}{N} \quad e \quad k(1 + (K - 1)\theta)$$

são unicamente determinados.

DEMONSTRAÇÃO. Primeiro vamos resolver o problema do ruído das observações. Se as nossas n observações no tempo não contivessem ruídos, poderíamos tomar o último valor observado e estaríamos próximos da solução estacionária.

Vamos usar o método dos mínimos quadrados para encontrar

\hat{x} : a média dos $x(t_i)$,

\hat{Y} : a média dos $\sum_{j=1}^N y(t_i)$,

\hat{V} : a média dos $\sum_{j=1}^N v(t_i)$,

\hat{Z} : a média dos $\sum_{j=1}^N z(t_i)$.

Sabendo que esses valores estão perto do limite quando $t \rightarrow \infty$ podemos usar as igualdades (18) e (19) para obter que,

$$(20) \quad \frac{c}{p} = \frac{b\hat{Z}}{(\lambda - a\hat{Y} - d\hat{x})},$$

$$(21) \quad k(1 + (K - 1)\theta) = \frac{u\widehat{V}}{\widehat{Y}}.$$

Esses valores estão próximos a um ponto estacionário, ou seja, $\dot{x} \simeq 0$, $\dot{y}_i \simeq 0$, $\dot{v}_i \simeq 0$, $\dot{z}_i \simeq 0$, para todo $i \in \{1, \dots, N\}$. Então

$$(22) \quad \lambda - dx - x \sum_{i=1}^N \beta_i v_i \simeq 0,$$

$$(23) \quad \beta_i x v_i - a y_i - p y_i z_i \simeq 0,$$

$$(24) \quad k((1 - \theta)y_i + \theta \sum_{j=1}^N K_{i,j} y_j) - u v_i \simeq 0,$$

$$(25) \quad c(y_i - b)z_i \simeq 0.$$

Da equação (25) temos que $z_i = 0$ ou $y_i = \frac{b}{c}$. Como

$$z_i(t) = z_i(t_0) e^{\int_{t_0}^t c y_i(s) - b ds},$$

se $z_i(t) = 0$ para algum t então $z_i(t) = 0$ para todo t . Portanto o organismo não se defendeu da infecção desse vírus do tipo i , o que não simula a realidade. Logo $z_i \neq 0$, e conseqüentemente $y_i = \frac{b}{c}$, para todo $i = 1, \dots, N$. Isso implica que,

$$\sum_{i=1}^N y_i = \frac{Nb}{c},$$

o que implica que

$$\frac{c}{N} = \frac{b}{\sum_{i=1}^N y_i} = \frac{b}{\widehat{Y}}.$$

Com isso acabamos de determinar $\frac{c}{N}$.

Isso nos leva à solução estacionária do sistema onde,

$$\begin{aligned}\widehat{x} &= \frac{\lambda}{duc + bk(1 + (K - 1)\theta) \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N}} \\ \widehat{Z} &= \sum_{i=1}^N z_i = \frac{k(1 + (K - 1)\theta) \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N} (\lambda \frac{c}{N} - ab) - aud \frac{c}{N}}{\frac{p}{N} (du \frac{c}{N} + bk(1 + (K - 1)\theta) \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N})}.\end{aligned}$$

Após manipulações algébricas encontramos

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N} &= \frac{(\lambda - \widehat{x}d)u \frac{c}{N}}{\widehat{x}bk(1 + (K - 1)\theta)} \\ \frac{p}{N} &= \frac{k(1 + (K - 1)\theta) \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N} (\lambda \frac{c}{N} - ab) - aud \frac{c}{N}}{\widehat{Z} (du \frac{c}{N} + bk(1 + (K - 1)\theta) \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i}{N})}.\end{aligned}$$

□

2. Introduzindo um Vírus Oportunista ao Modelo

Como já observamos o vírus HIV não leva a falência nenhum de nossos órgãos vitais, cf.[18]. Em compensação, ele desestabiliza o sistema imunológico do indivíduo, deixando-o indefeso contra o ataque de vírus oportunistas.

Nessa seção vamos apresentar um modelo que leva em conta a infecção por um vírus oportunista após a infecção por HIV. O novo modelo é:

$$(26) \quad \begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - x \int \beta_\mu v_\mu d\mu - \alpha x v_o \\ \dot{y}_\mu &= \beta_\mu x v_\mu - a y_\mu - p y_\mu z_\mu \\ \dot{v}_\mu &= k[(1 - \theta)y_\mu + \theta K[y](\mu)] - u v_\mu \\ \dot{z}_\mu &= c y_\mu z_\mu - b z_\mu \\ \dot{v}_o &= m v_o - \alpha x v_o - \omega v_o\end{aligned}$$

onde as novas variáveis e os novos parâmetros são

v_o : Vírus oportunista;

α : Taxa de encontro do vírus oportunista com as células T CD4+;

m : Taxa de reprodução vírus oportunista;

λ	$10 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$	β	$2.4 \times 10^{-5} \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$
a	$1 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$	p	$0.8 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$
c	$0.2 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$	d	0.02 dia^{-1}
k	360 dia^{-1}	u	2.4 dia^{-1}
b	1.2 dia^{-1}	θ	0.5
N	20	$x(0)$	10^3 mm^{-3}
$y(\mu, 0)$	0 mm^{-3}	$z(\mu, 0)$	10^{-6} mm^{-3}
$v(0, 0)$	10^{-3} mm^{-3}	$v(\mu, 0)$	0 mm^{-3}

TABELA 1. Constantes e condições iniciais [6]

N° de Mutações	m	o	α	$v_o(100)$	N° da figura
20	5	1	0.01	10^{-3}	1
20	1.2	1.2	0.1	10^{-3}	2
100	1.2	1.2	0.1	10^{-3}	3
20	3.1	0.01	0.01	10^{-3}	4 e 5
100	3.1	0.01	0.01	10^{-3}	6 e 7

TABELA 2. Lista de experimentos

ω : Taxa de morte do vírus oportunistadas.

Para o vírus oportunista as células T CD4 + atuam somente como o linfócito que vai examinar e tentar destruir a patogênese.

Tomaremos as funções $\beta(\mu)$ e $K(\mu, \mu')$ na forma:

$$\beta(\mu) = \beta e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{4\pi}} \quad \text{e} \quad K(\mu, \mu') = e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{4\pi}}.$$

Os valores utilizados para as constantes e as condições iniciais para o Modelo (4) podem ser encontrados na Tabela 1. Já os parâmetros referentes ao vírus oportunista estaremos modificando a cada simulação. Estes podem ser encontrados na Tabela 2.

Começaremos simulando a infecção através do Modelo (4) para um certo intervalo de tempo $[t_0, t]$. Com essa solução em mãos vamos usar $x(t)$, $y_\mu(t)$,

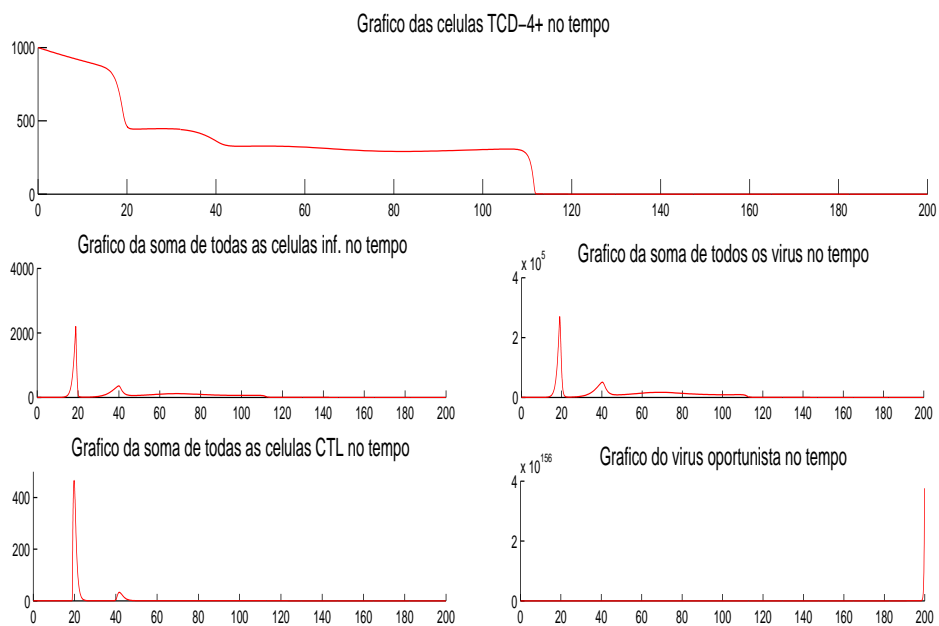


FIGURA 1. Primeira simulação

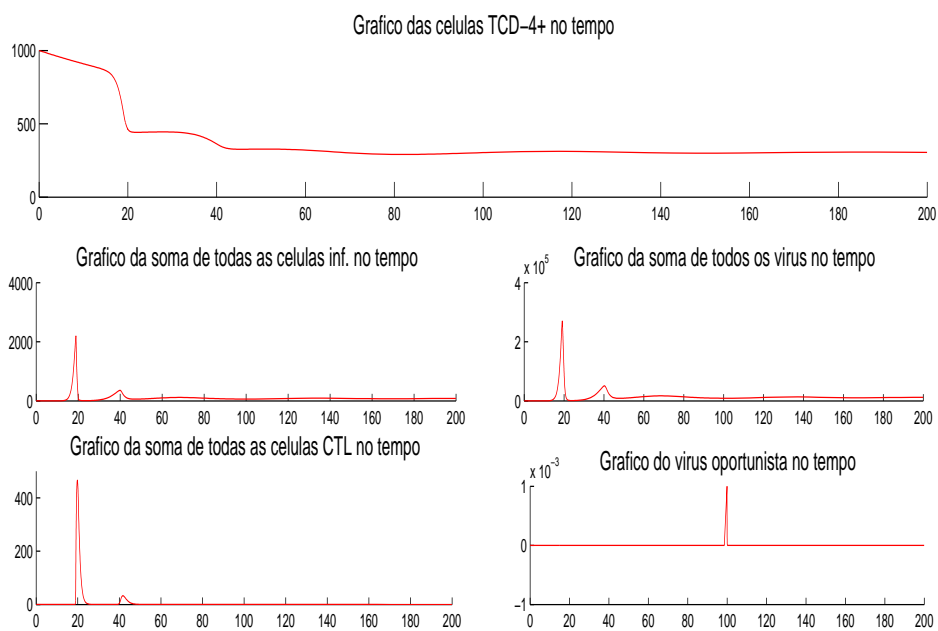


FIGURA 2. Segunda simulação

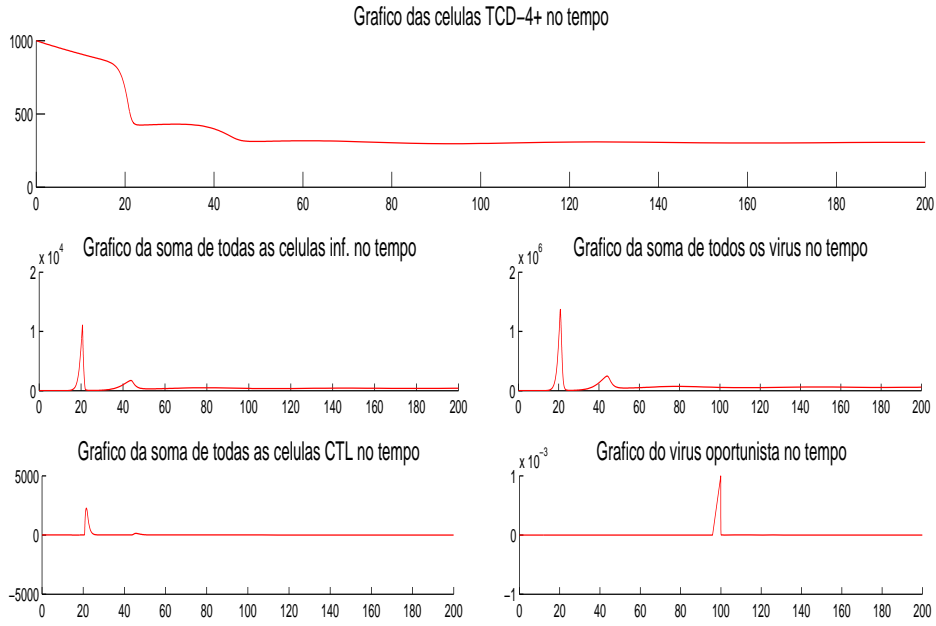


FIGURA 3. Terceira simulação

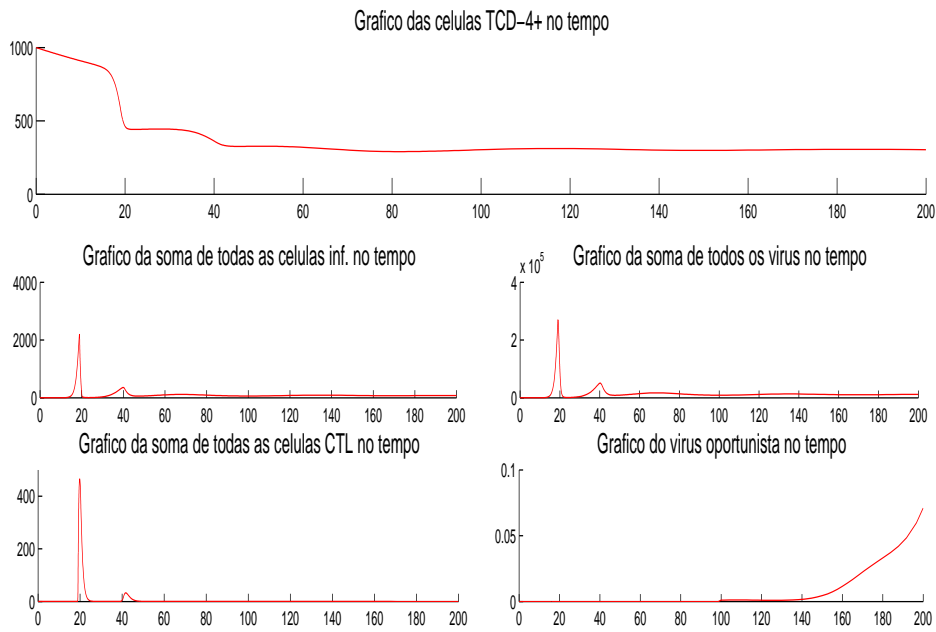


FIGURA 4. Quarta simulação

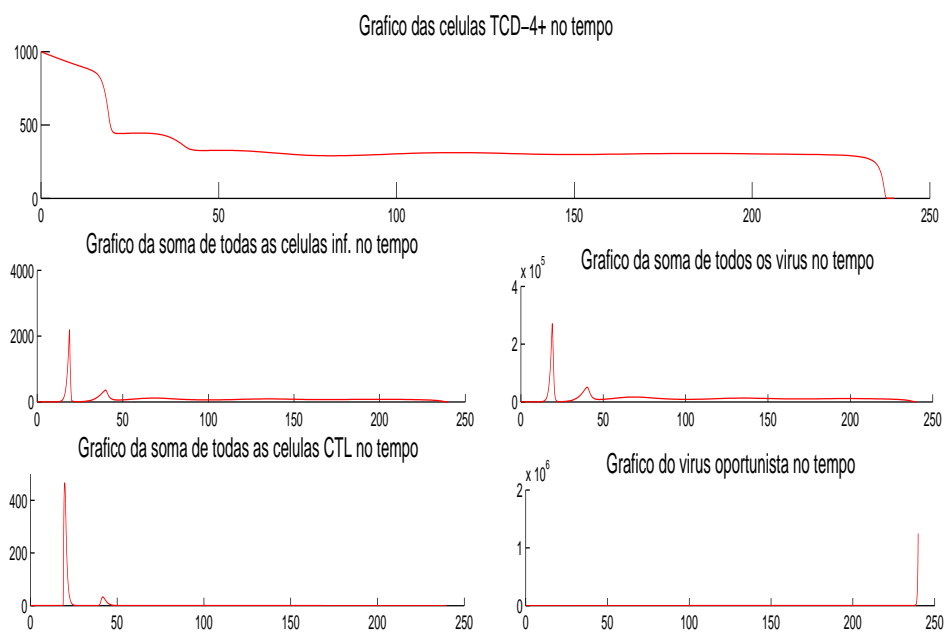


FIGURA 5. Quinta simulação

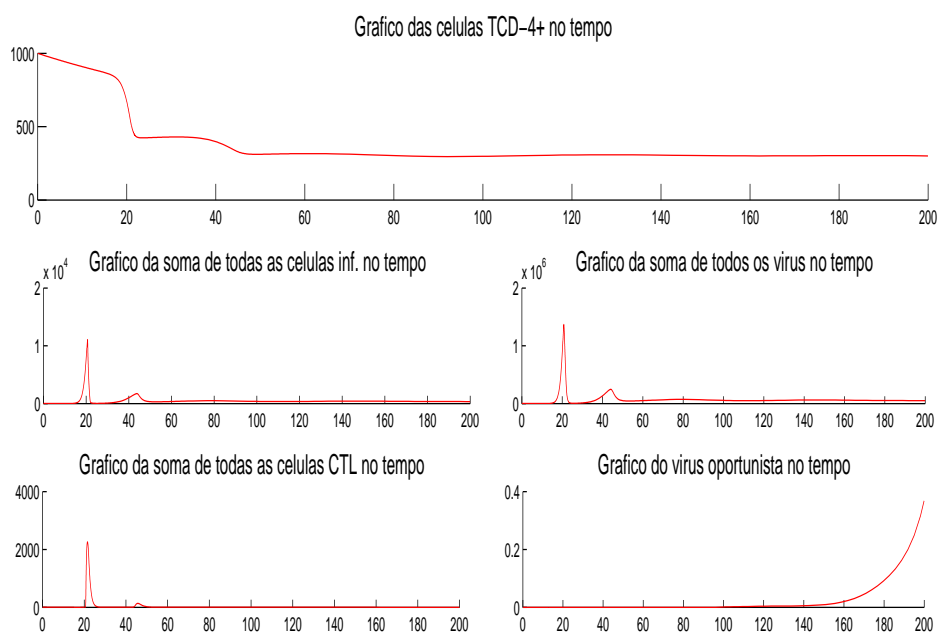


FIGURA 6. Sexta simulação

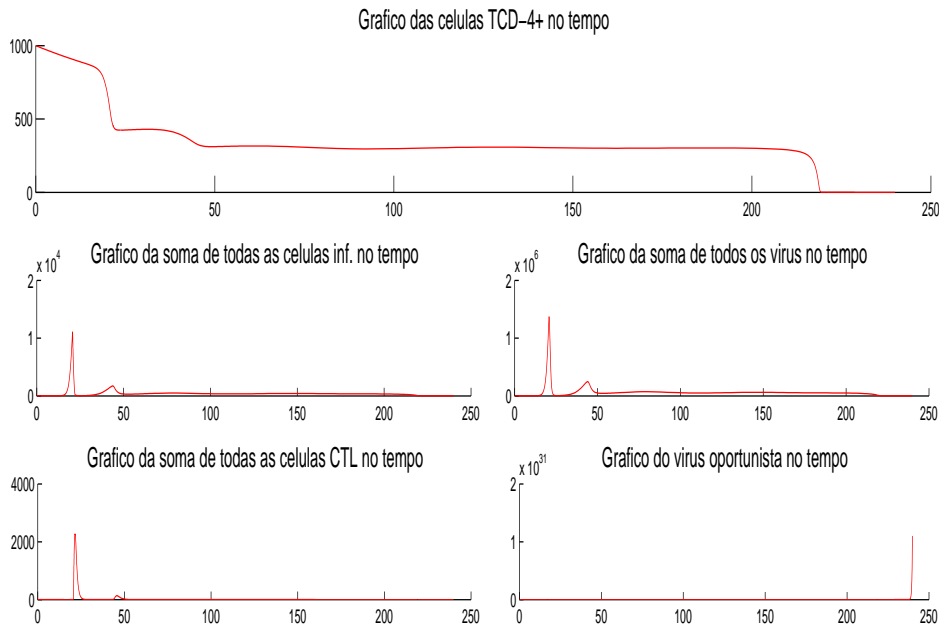


FIGURA 7. Sétima simulação

$v_\mu(t)$ e $z_\mu(t)$ como condição inicial para resolver o Modelo (26). O gráfico das respectivas soluções estão nas figuras indicadas na Tabela 2. Para encontrar as soluções numéricas do Modelo (4), utilizamos um método numérico para problemas rígidos (Stiff) através da função *ode23s* do MatLab. Mais informações sobre os métodos numéricos utilizados para resolver o sistema encontram-se no Capítulo 4.

Pelos resultados numéricos apresentados podemos concluir que um vírus oportunista pode levar o novo sistema a um estado de equilíbrio diferente do sistema anterior. Como o organismo humano está a todo o tempo em contato com vírus diferentes, talvez essa seja uma forma de entendermos melhor como o organismo sai do período de latência.

3. Observações Empíricas

Esta seção é dedicada a observações empíricas feitas com base em um grande número de experimentos numéricos. Na Tabela 3 encontram-se os valores das

λ	10 dia ⁻¹ × mm ⁻³	β	2.4×10^{-4} dia ⁻¹ × mm ⁻³
a	0.24 dia ⁻¹ × mm ⁻³	p	0.001 dia ⁻¹ × mm ⁻³
c	0.002 dia ⁻¹ × mm ⁻³	d	0.01 dia ⁻¹
k	240 dia ⁻¹	u	2.4 dia ⁻¹
b	0.01 dia ⁻¹	θ	0.2
N	30	$x(0)$	10^3 mm ⁻³
$y(\mu, 0)$	0 mm ⁻³	$z(\mu, 0)$	10^{-6} mm ⁻³
$v(0, 0)$	10^{-3} mm ⁻³	$v(\mu, 0)$	0 mm ⁻³

TABELA 3. Constantes e condições iniciais

constantas e condições iniciais que utilizaremos em todos os nossos experimentos. Na Tabela 4, se encontram os valores utilizados para as funções $\beta(\mu)$ e $K(\mu, \mu')$ e a figura correspondente à simulação.

Queremos chamar a atenção para o fato do aparecimento de uma curva envoltória quando traçamos as soluções $y_i(t)$, $v_i(t)$ e $z_i(t)$, para cada tipo de mutação i . Nas Figuras 8, 9, 10, 11 e 12, exemplificamos esse fenômeno traçando $v_i(t)$ para cada tipo de mutação i : o primeiro gráfico no alto à esquerda é a solução em $v_N(t)$, o segundo de cima para baixo é $v_{N-1}(t)$ e assim sucessivamente até chegar a última função $v_1(t)$, onde N é o número de mutações o para a discretização do Sistema (4). O primeiro gráfico à direita é a curva $\beta(\mu)$, o segundo de cima para baixo é a curva $K(\mu, \mu')$ que estamos considerando constante em μ' . O terceiro gráfico é a solução $v_\mu(t)/100$, em função do tempo e da virulência μ . Lembre-se que estamos considerando como espaço de medida o intervalo $[0, 1]$ com a medida usual da reta real. Escolhemos a função que representa o vírus para traçar por ser o principal motivo desse estudo, a dividimos por 100, pelo fato que ela possui um máximo global muito alto no início da simulação, o que acareta a impossibilidade de observarmos os pontos de máximos locais que ocorrem ao logo do tempo e que são de suma importância para a entendermos o aparecimento da curva estudada. Pelo mesmo motivo truncamos o gráfico. Um comportamento análogo é observado quando traçamos os gráficos de $y_i(t)$ e $z_i(t)$.

Se observarmos as Figuras 8, 9, 10, 11 e 12, notaremos que a sequência de máximos locais para os valores das quantidades delineiam um espécie de curva

5. RESULTADOS NUMÉRICOS

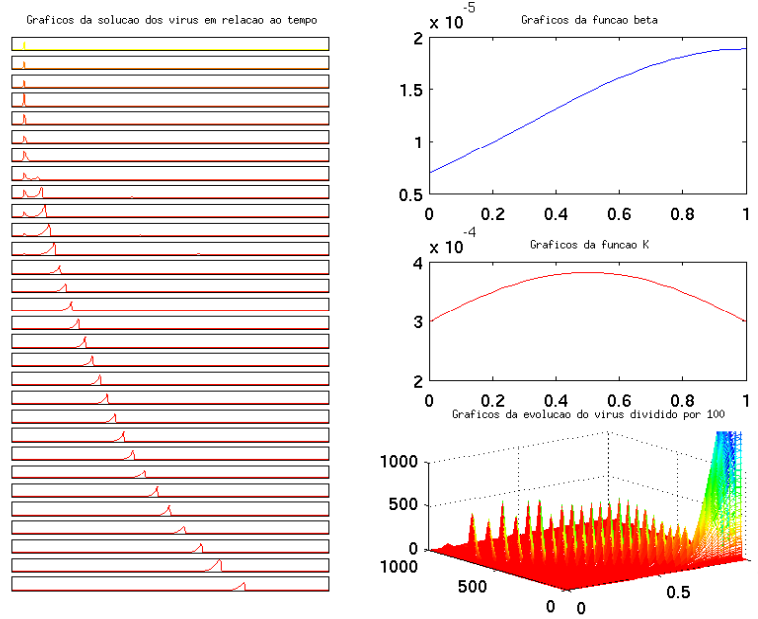


FIGURA 8. Primeira simulação

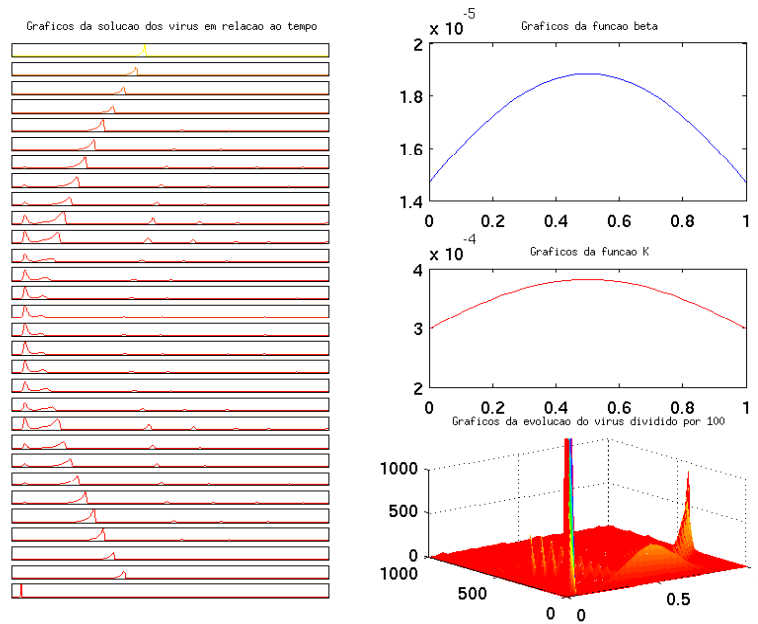


FIGURA 9. Segunda simulação

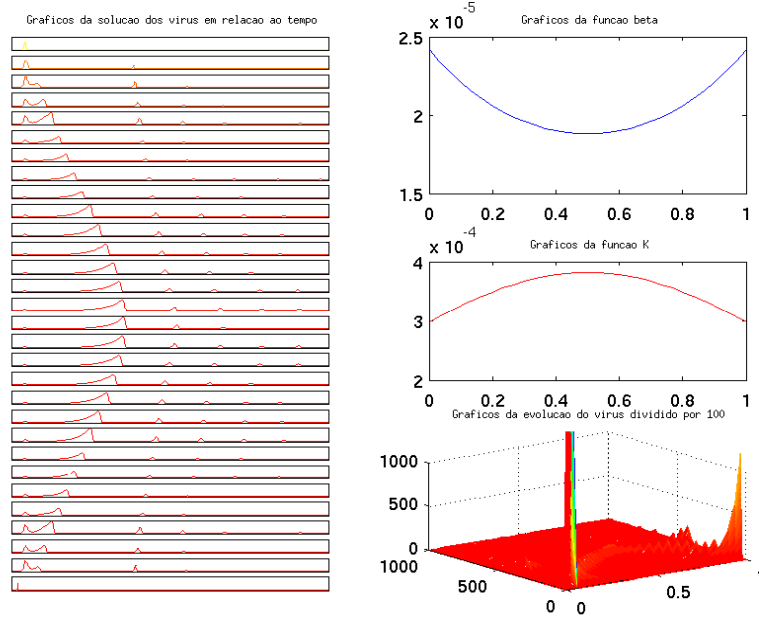


FIGURA 10. Terceira simulação

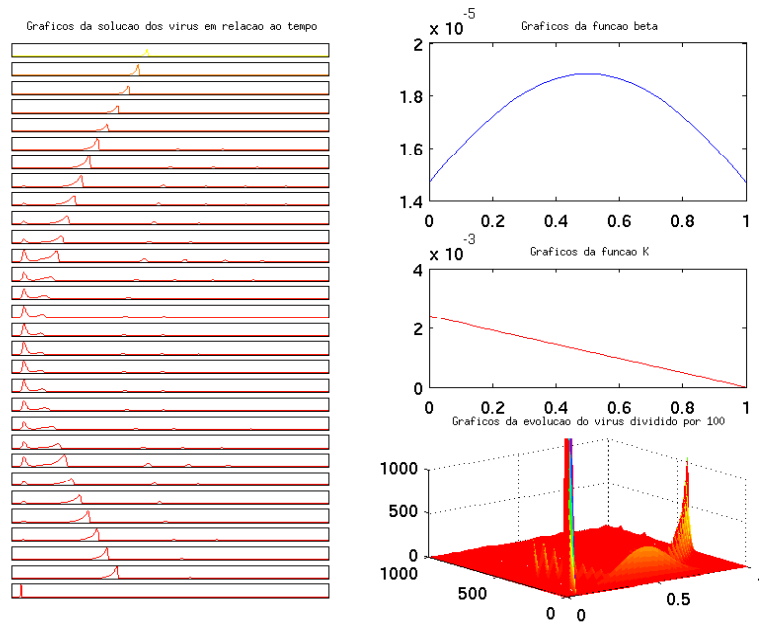


FIGURA 11. Quarta simulação

$\beta(\mu)$	$K(\mu, \mu')$	Nº da figura
$\frac{e^{-(\mu-1)^2}}{4\pi}$	$\frac{0.012}{\pi} e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{2}}$	8
$\frac{e^{-(\mu-0.5)^2}}{4\pi}$	$\frac{0.012}{\pi} e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{2}}$	9
$\frac{e^{(\mu-0.5)^2}}{4\pi}$	$\frac{0.012}{\pi} e^{-\frac{(\mu-0.5)^2}{2}}$	10
$\frac{e^{-(\mu-0.5)^2}}{4\pi}$	$0.024(1 - \mu)$	11
$0.1(1 - \mu)$	0.0024μ	12

TABELA 4. Lista de experimentos

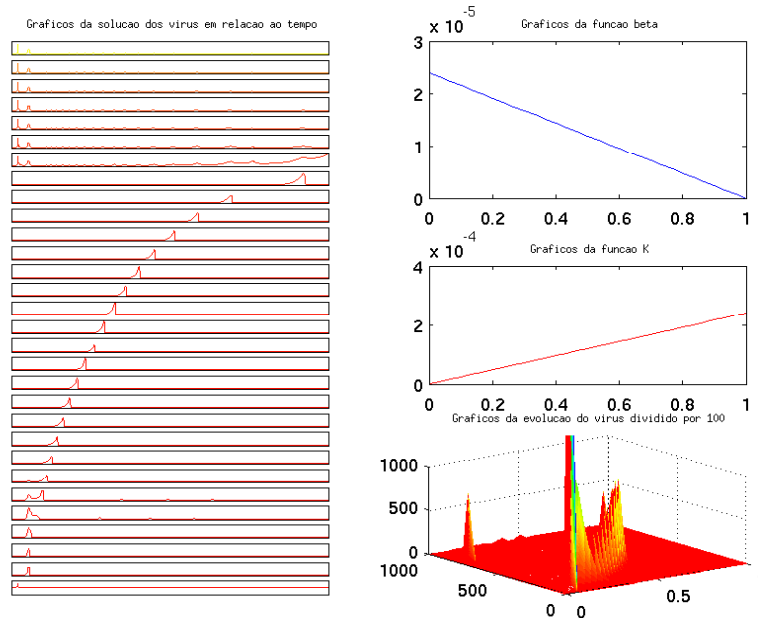


FIGURA 12. Quinta simulação

envoltória. Vemos também que quando mudamos a função $\beta(\mu)$ as curvas envoltórias são distintas. Uma outra observação é que a curva $K(\mu, \mu')$ a princípio não parece influenciar no aparecimento da curva envoltória.

Salientamos que os experimentos que fizemos indicam que a curva envoltória depende da função $\beta(\mu)$. Entretanto não entendemos analiticamente como a

curva envoltória depende de $\beta(\mu)$. Mais ainda, não entendemos também o porquê do seu aparecimento. Estas são questões que pretendemos analisar em futuras investigações.

CAPÍTULO 6

Conclusões e Questões em Aberto

Conclusões

Neste trabalho, levando em conta a grande capacidade de mutação do vírus, desenvolvemos uma classe de modelos que descreve de forma apropriada a primeira e segunda fase da infecção.

No Capítulo 2 mostramos que os sistemas propostos por Nowak e outros [17] são totalmente estáveis. Mostramos também para qual ponto estacionário as soluções convergem quando o tempo cresce indefinidamente.

No Capítulo 3, o mais técnico desta tese, verificamos que o nosso Modelo (4) tem boas propriedades matemáticas. Isso, juntamente com o Capítulo 4, nos deu o suporte teórico necessário para podermos fazer as simulações numéricas, seguros de que elas realmente são uma boa aproximação da solução do problema. A partir daí, observamos o aparecimento da curva envoltória na Seção 3, Capítulo 5. No nosso entendimento esta curva pode vir a ter uma grande importância para o compreensão do período de latência do HIV.

Em resumo, o Modelo (4) simula bem a primeira e a segunda fase da infecção por HIV, levando em conta a mutação. Nesse modelo pode estar a chave para entendermos o que se passa no período de latência do vírus.

Introduzimos também um outro modelo que leva em consideração a presença de outros tipos de vírus na corrente sanguínea (vírus oportunistas), e verificamos numericamente a falência total do sistema imunológico.

Fizemos nesse trabalho uma explanação geral sobre o HIV do ponto de vista da modelagem matemática. Apresentamos resultados analíticos importantes sobre os modelos aqui descritos. Mostramos numericamente como são as soluções dos modelos. Fizemos uma ponte entre as soluções numéricas dos modelos e

as curvas existentes na literatura sobre a evolução da infecção por HIV no organismo humano. Levamos em conta a todo momento a biologia por trás dos modelos.

Trabalhos Futuros

Estudar a dinâmica do sistema na presença de um vírus oportunista pode ser a chave para podermos entender melhor o período de latência do HIV, como já havíamos comentado na Seção 2 do Capítulo 5. Deixaremos para um trabalho futuro uma análise mais detalhada desse novo modelo.

A curva envoltória observada na Seção 3 do Capítulo 5 merece ser melhor compreendida. Acreditamos que o bom entendimento desta curva pode esclarecer o comportamento do vírus ao longo do período de latência e indicar o momento adequado da mudança de fase, i.e., em que os vírus oportunistas devam ser considerados.

Uma outra sugestão de trabalho é a de após fazer uma análise mais detalhada sobre os problemas mencionados acima, tentar acoplar os dois modelos. Com isso poderíamos conseguir modelar por completo as três fases do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

Referências Bibliográficas

- [1] A. Ambrosetti and G. Prodi. *A Primer of Nonlinear Analysis*. 34. Cambridge, 1993.
- [2] R. M. Anderson and R. M. May. *Infections Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Londres. Oxford University Press, 1991.
- [3] Uri M. Ascher and Linda R. Petzold. *Computer methods for ordinary differential equations and differential-algebraic equations*. Philadelphia : Society for Industrial and Applied Mathematics, 1998.
- [4] T. W. Chun, L. Carruth, D. Finzi, X. Shen, J. A. Digiuseppe, H. Taylor, M. Hermankova, K. Chadwick, J. Margolick, Y. H. Kuo, R. Brookmeyer, M. A. Zeiger, P. Barditch-Crovo, and R. F. Siliciano. Quantification of latente tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*, 387:183–188, 1997.
- [5] S. D. Conte. *Elementary Numerical Analysis: an algorithmic approach*. McGraw-Hill Book Company, 1965.
- [6] Claudia de Lello Courtouké Guedes. Simulação numérica de modelos determinísticos da dinâmica do HIV. Master’s thesis, USP, 2002.
- [7] Hermano Frid, Pierre-Emmanuel Jabin, and Benoît Perthame. Global stability of solutions for a model in virus dynamics. 1–15.
- [8] R. C. Gallo, S. Z. Salahuddin, M. Popovic, and et al. Frequent detection and isolation of a cithopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS at risk of AIDS. *Science*, 224:497–500, 1984.
- [9] P. P. Ho, A. U. Neumann, A. s. Perelson, W. Chew, J. M. Leonardo, and M. Markowitz. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373:123–126, 1995.
- [10] Anatole Katok and Boris Hasselblatt. *Introduction to the Modern theory of Dynamical Systems*. Cambridge, 1995.
- [11] Erwin Kreyszig. *Introductory Functional Analysis with Applications*. Wiley, 1978.
- [12] A. Lafeuillade, C. Poggi, N. Profizi, and et al. Human immunodeficiency virus type 1 in lymph nodes compared with plasma. *J. Infect. Dis.*, 174:404–407, 1996.
- [13] R. Leonard, D. Zagury, I. Desportes, J. Bernard, J. F. Zagury, and R. Gallo. Cytopathic effect of human immunodeficiency virus in T4 cells in linked to the last stage of virus infection. *Proc. Natl. Sci. U.S.A.*, 85:3570–3574, 1988.
- [14] Elon Lages Lima. *Curso de Análise Volume 2*. Projeto Euclides. IMPA, 4 edition, 1995.
- [15] Elon Lages Lima. *Espaços métricos*. Projeto Euclides. IMPA, 3 edition, 2003.
- [16] medlib.med.utah.edu/WebPath/TUTORIAL/AIDS/AIDS010.html.

- [17] M. Nowak and Charles R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272:74–79, 1996.
- [18] M. Nowak and Robert M. May. *Virus Dynamics Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford, 2000.
- [19] A. S. Perelson and P. W. Nelson. Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, 41:3–44, 1999.
- [20] Michael Reed and Barry Simon. *Functional Analysis I — Methods of Modern Mathematical Physics*. Academic press, 1980. 29–31.
- [21] M. E. Van Valkenburg. *Network Analysis*. Prentice-Hall, 3 edition, 1974.
- [22] Vito Volterra. *Leçons sur la Théorie Mathématique de la Lutte pour la Vie*. Jacques Gabay, 1931.
- [23] www.avert.org/virus2.html.