



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Júlio de Mesquita Filho

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA MECÂNICA



Dinâmica de infecções por HTLV-I considerando taxas de lise, morte, proliferação e transmissibilidade da resposta CTL

Najla Varalta

Bauru

2018

Najla Varalta

Dinâmica de infecções por HTLV-I considerando
taxas de lise, morte, proliferação e transmissibilidade
da resposta CTL

Tese apresentada à Faculdade de
Engenharia de Bauru, programa de
Pós-Graduação em Engenharia Me-
cânica, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Doutora em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Sil-
veira

Bauru

2018

Varalta, Najla.

Dinâmica de infecções por HTLV-I considerando
taxas de lise, morte, proliferação e
transmissibilidade da resposta CTL / Najla
Varalta, 2018

206 f. : il.

Orientador: Marcos Silveira

Tese (Doutorado)-Universidade Estadual
Paulista. Faculdade de Engenharia, Bauru, 2018

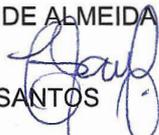
1. Dinâmica não-linear. 2. Modelagem
Matemática. 3. Biomatemática. 4. Progressão de
infecções. I. Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Engenharia. II. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE NAJLA VARALTA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA, DA FACULDADE DE ENGENHARIA - CÂMPUS DE BAURU.

Aos 27 dias do mês de julho do ano de 2018, às 09:00 horas, no(a) Anfiteatro da Pós-graduação - FEB, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCOS SILVEIRA - Orientador(a) do(a) Departamento de Engenharia Mecânica / Faculdade de Engenharia de Bauru, Prof. Dr. FABRÍCIO CESAR LOBATO DE ALMEIDA do(a) Departamento de Engenharia de Biosistemas / Faculdade de Ciências e Engenharia de Tupã, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof^a. Dr^a. FLAVIA MARIA RAVAGNANI NEVES CINTRA do(a) Hospital de Reabilitação de Anomalias Crâniofaciais / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de NAJLA VARALTA, intitulada **DINÂMICA DE INFECÇÕES POR HTLV-I CONSIDERANDO TAXAS DE LISE, MORTE, PROLIFERAÇÃO E TRANSMISSIBILIDADE DA RESPOSTA CTL**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCOS SILVEIRA 

Prof. Dr. FABRÍCIO CESAR LOBATO DE ALMEIDA 

Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS 

Prof^a. Dr^a. FLAVIA MARIA RAVAGNANI NEVES CINTRA 

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO 

*“A tarefa não é tanto ver o que ninguém viu, mas pensar o que ainda ninguém pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

- Arthur Schopenhauer

Resumo

Os avanços no entendimento da dinâmica do sistema imunológico humano utilizando modelos matemáticos baseados na teoria de sistemas dinâmicos estão crescendo continuamente. Modelos não-lineares advindos das clássicas equações de Lotka-Volterra têm sido utilizados para estudo da resposta imunológica na ocasião de infecções.

Com isso em mente, uma vez que a compreensão do sistema imunológico humano tem grande destaque, o foco específico desta tese é a análise da resposta imunológica frente a infecções pelo vírus HTLV-I (do inglês "*Human T cell lymphotropic virus type I*"), utilizando três modelos matemáticos representativos que contemplam esta infecção.

Especificamente, estudou-se o uso da função sigmoideal com o parâmetro n genérico e sua implicação nos equilíbrios existentes e estabilidade de cada ponto para descrever a proliferação CTL.

Posteriormente, foi proposto um modelo que descreve a interação entre KIR e HLA. Neste modelo, foi possível descrever os equilíbrios e sua respectiva estabilidade em função da taxa de transmissibilidade infecciosa relativa ao desenvolvimento de duas doenças associadas ao HTLV-I: HAM/TSP e ATL.

Finalmente, o terceiro modelo, adicionou-se a taxa de produção de células T CD8⁺ e, com isto, o sistema apresentou apenas dois equilíbrios. O segundo ponto de equilíbrio é escrito em termos de um polinômio de segundo grau, côncavo para cima e com isto, foi definido a região de existência deste ponto bem como critérios para sua estabilidade.

Cada modelo matemático apresentado possui três EDOs de segunda ordem acopladas. Utilizou-se métodos analíticos aplicáveis a sistemas não-lineares, bem como métodos numéricos para análise de bifurcações essenciais para um entendimento substancial dos fenômenos envolvidos.

Palavras-chave: Dinâmica não-linear, Modelagem Matemática, Biomatemática, Progressão de Infecções

Abstract

Advances in understanding the dynamics of the human immune system using mathematical models based on the theory of dynamic systems are growing continuously. Non-linear models derived from the classical Lotka-Volterra equations have been used to study the immune response at the time of infection.

With this in mind, since the understanding of the human immune system is prominent, the specific focus of this thesis is the analysis of the immune response to infections by the HTLV-I virus (Human T cell lymphotropic virus type I), using three representative mathematical models that contemplate this infection.

Specifically, the use of the sigmoidal function with the generic parameter n and its implication in the existing equilibrium and stability of each point to describe CTL proliferation was studied.

Subsequently, a model was proposed that describes the interaction between KIR and HLA. In this model, it was possible to describe the equilibriums and their respective stability as a function of the infectious transmissibility rate related to the development of two HTLV-I associated diseases: HAM/TSP and ATL.

Finally, in the third model, the $CD8^+$ T-cell production rate was added and, with this, the system presented only two equilibriums. The second equilibrium point is written in terms of a second-degree polynomial, concave up and with this, the region of existence of this point was defined as well as criteria for its stability.

Each mathematical model has three coupled second-order ODEs. Analytical methods were applied to nonlinear systems, as well as numerical methods for analysis of bifurcations essential for a substantial understanding of the involved phenomena.

Keywords: Nonlinear Dynamics, Mathematical Modeling, Bi-mathematics, Infection Progression

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me proporcionado à oportunidade de conviver com tantas pessoas maravilhosas que me ajudaram direta ou indiretamente para a conclusão deste trabalho.

Ao meu orientador Marcos Silveira, a quem devo os meus sinceros agradecimentos pela ajuda incansável na elaboração desta tese, bem como seus ensinamentos e exemplo durante esses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro deste trabalho.

Aos Professores Doutores Becca Asquith (Imperial College London, Londres), Paulo José Paupitz Gonçalves (Faculdade de Engenharia de Bauru - UNESP, Bauru), Rubens de Figueiredo Camargo (Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Bauru), Flávia Maria Ravagnani Neves Cintra (Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais - USP, Bauru), Fernando Luiz Pio dos Santos (Departamento de Bioestatística - UNESP, Botucatu) e Fabrício Cesar Lobato de Almeida (UNESP, Tupã) por disponibilizarem referências importantes e por proíficas discussões.

A todo o corpo docente do Departamento de Engenharia Mecânica, Faculdade de Engenharia de Bauru e Departamento de Matemática, Faculdade de Ciências de Bauru pelo apoio e embasamento teórico indispensável para esta tese.

À minha amada família, aos meus pais que sempre primaram pela minha educação, Maria de Fátima Vasconcelos Varalta e José Ernesto Varalta, e minha irmã Nataly Varalta. Agradeço imensamente por sempre estarem dispostos a me ajudar, ouvir e

incentivar diariamente.

Em especial, gostaria de agradecer ao meu noivo, Lucas De Haro Silva. O tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Esteve comigo nos momentos mais difíceis. Agradeço por todo apoio, incentivo, zelo e paciência nestes anos. E também, a família do meu noivo que se tornou minha família também. Aos meus sogros, Célia Fexina De Haro Silva e Antônio Carlos da Silva e cunhados, Lilian De Haro Silva Borin e Otávio Augusto Borin, muitíssimo obrigada pela ajuda ao longo desses anos.

Sem me esquecer também dos meus tios, em especial, Carmen Lúcia Varalta, Teresa Varalta Carrapato, Adonis Varalta, Oscar Vasconcelos e Aparecida de Lourdes Vasconcelos. E também, minha madrinha Kátia Maia e amiga Paula Cristina Benetton Vergílio. Agradeço grandemente pelos sábios conselhos e discussões ao longo da minha vida. Agradeço por tudo e a todos que me ajudaram.

Muito Obrigada!

Sumário

1	Introdução	16
1.1	Sistema Imunológico	17
1.2	Vírus linfotrópico de células T humana do tipo I	19
1.2.1	Mielopatia associada ao HTLV-I/Paraparesis espástica tropical	26
1.2.2	Leucemia/linfoma de células T do adulto	27
1.2.3	Modelo de HTLV-I com iKirs	29
1.3	Modelos Dinâmicos do Sistema Imunológico	31
1.3.1	Modelo para infecção por HTLV-I considerando HLA e iKIR	39
1.3.2	Representação dos alelos HLA protetor e detrimental	41
1.3.3	Representação do papel agravador de iKIR	41
1.4	Justificativa	41
1.5	Objetivos	43
1.6	Estrutura da Tese	44
2	Modelo de infecção por HTLV-I	46
2.1	Pontos de Equilíbrio	48
2.1.1	Região Pertinente	49
2.1.2	Pontos de equilíbrio para função resposta CTL para $n = 1$	51
2.1.3	Pontos de equilíbrio para função resposta CTL no caso generalizado	54
2.2	Análise de Estabilidade	55
2.2.1	Função de Resposta CTL com $n=1$	55

2.3	Influência Paramétrica	58
2.3.1	Taxa de infecção de células T CD4 ⁺ não infectadas (β)	60
2.3.2	Taxa de mortalidade de células T CD4 ⁺ não infectadas (μ_1)	64
2.3.3	Coefficiente de transmissibilidade (σ)	68
2.3.4	Eficácia da ação CTL (a_4)	72
3	Modelo de HTLV-I com iKIRs	78
3.1	Sistema simplificado	78
3.1.1	Pontos de Equilíbrio	79
3.1.2	Análise de Estabilidade	81
3.1.3	Exemplos Numéricos	87
3.1.4	Histórico no Tempo do modelo 3.1	87
3.2	Sistema com taxa de produção de células T CD8 ⁺	96
3.3	Histórico no Tempo do sistema 3.1 em relação ao 1.8	98
4	Conclusões	113
5	Trabalhos publicados	115
	Referências Bibliográficas	116
A	Influência Paramétrica	127
A.1	Taxa de produção de células T CD4 ⁺ não infectadas (λ_1)	127
A.2	Taxa de infecção de células T CD4 ⁺ não infectadas (β)	138
A.3	Taxa de mortalidade de células T CD4 ⁺ não infectadas (μ_1)	144
A.4	Coefficiente de transmissibilidade (σ)	151
A.5	Eficácia da ação CTL (a_4)	158
A.6	Taxa de mortalidade de células T CD4 ⁺ infectadas (μ_2)	165
A.7	Taxa de resposta citotóxica (c)	175
A.8	Taxa de mortalidade do CTL (μ_3)	185

A.9 Termo da função sigmoidal (α) 197

Lista de Tabelas

1.1	Faixa dos Parâmetros	40
3.1	Faixa dos Parâmetros para o sistema 3.1	79
3.2	Valores para o Equilíbrio Sistema Simples - referência	88
3.3	Valores para o Equilíbrio - referência	99
3.4	Regime Permanente de cada parâmetro	112

Lista de símbolos

Símbolo	Descrição
Letras Latinas	
a_4	Taxa de lise média por células T CD8 ⁺ relacionadas a z_1
a_5	Taxa de lise média por células T CD8 ⁺ relacionadas a z_2
a_8	Taxa de proliferação de células T CD8 ⁺
a_{13}	Taxa de proliferação de células T CD8 ⁺
b	Taxa de mortalidade dos linfócitos T citotóxicos (CTL)
c	Taxa de produção e capacidade de resposta citotóxica
k_1	Capacidade suporte das células T CD4 ⁺
k_3	Capacidade suporte das células T CD8 ⁺
n	Expoente da variável z na função resposta CTL
p	Eficácia CTL
s_1	Taxa máxima de proliferação de células T CD4 ⁺
t	Tempo
x	Concentração de células T CD4 ⁺ não infectadas
y	Concentração de células T CD4 ⁺ infectadas
z	Linfócitos T citotóxicos (CTL)
z_1	Concentrações de células T CD8 ⁺
z_2	Concentrações de células T CD8 ⁺

Letras Gregas

α	Termo na função resposta CTL
β	Transmissibilidade infecciosa
λ_1	Taxa de produção de células T CD4 ⁺ não infectadas
λ_3	Taxa de produção de células T CD8 ⁺
μ_1	Taxa de mortalidade de células T CD4 ⁺ não infectadas
μ_2	Taxa de mortalidade de células T CD4 ⁺ infectadas
μ_3	Taxa de mortalidade de células T CD8 ⁺ relacionadas a z_1
μ_4	Taxa de mortalidade de células T CD8 ⁺ relacionadas a z_2
σ	Coefficiente de transmissibilidade

Abreviações

<i>ATL</i>	Linfoma de células T humana do adulto
<i>APC</i>	Células Apresentadoras de Antígeno
<i>CTL</i>	Linfócito T citotóxico
<i>DNA</i>	Ácido desoxirribonucléico
<i>HAM/TSP</i>	Mielopatia associada ao HTLV/Paraparesia espática tropical
<i>HTLV – I</i>	Vírus linfotrópico da célula T humana do tipo I
<i>IFN – α</i>	Interferon α
<i>IFN – β</i>	Interferon β
<i>IFN – γ</i>	Interferon γ
<i>MHC</i>	Complexo principal de histocompatibilidade
<i>NK</i>	Assassinas naturais
<i>PTLV</i>	Vírus linfotrópico da célula T primata
<i>RNA</i>	Ácido ribonucléico
<i>STLV</i>	Vírus linfotrópico da célula T símio
<i>TNF</i>	Fator de necrose tumoral

Capítulo 1

Introdução

O estudo de dinâmica de sistemas não-lineares é um dos problemas científicos mais antigos, mas por muito tempo não foi foco de muito interesse, talvez em parte por causa da falta de métodos matemáticos viáveis, e também porque os problemas práticos geralmente apresentaram soluções satisfatórias envolvendo aproximações lineares em torno de pontos de operação. Desde os primeiros estudos, uma das características primordiais de sistemas dinâmicos não-lineares ficou conhecida, a possibilidade de diferentes tipos de comportamento do sistema dependendo das condições iniciais impostas a ele.

Outra característica importante é que, quando mais de um comportamento é possível, a trajetória transiente pode hesitar entre essas possibilidades antes que um regime permanente possa ser observado. Com o estabelecimento da definição matemática de comportamento caótico de sistemas dinâmicos determinísticos, a área de dinâmica não-linear se desenvolveu rapidamente. Atualmente, diversos métodos matemáticos analíticos e numéricos, como também experimentais, estão disponíveis para a modelagem e análise do mais diversos tipos de problemas envolvendo dinâmica não-linear. Muitas das aplicações destes modelos não-lineares encontram-se na área de Engenharia Mecânica e Elétrica, de forma que muitas técnicas e ferramentas foram desenvolvidas dentro deste contexto. Porém, o conhecimento destes sistemas pode ser aplicado diretamente as áreas Química e Biomédica.

1.1 Sistema Imunológico

O sistema imunológico é o responsável pelo reconhecimento e pela resposta contra antígenos potencialmente patogênicos. Mantém a homeostasia, ou seja, especialmente nos seres vivos, é a propriedade de um sistema aberto de regular o seu ambiente interno, com o intuito de manter uma condição estável mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico, controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados juntamente com os sistemas nervoso e endócrino (Nowak and May 2000).

Dessa forma, reage a partículas por meio das reações imunes, as quais seriam, portanto, definidas como reações a substâncias estranhas e a pequenas substâncias químicas. É essa resposta imune que determina a aquisição ou não de uma determinada doença, e a duração da mesma. O mecanismo de defesa humano vai desde pele e mucosas, até linfócitos B e T e anticorpos (Nowak and Bangham 1996).

Em meio disto, pode-se considerar componentes celulares do sistema imunológico tais quais:

- . *Linfócitos B*: Expressam receptores de antígenos, fazendo a imunovigilância do corpo. Linfócitos B são células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês “*Antigen Presenting Cells*”: testam antígenos endógenos e exógenos, respectivamente). São produzidos na medula óssea vermelha e tem capacidade de reconhecer antígenos livres (extracelulares) e se diferenciar em plasmócito (célula produtora de anticorpos). Expressa respectivamente MHC I e II.
- . *Linfócitos T*: São células de imunidade celular que reconhecem antígenos intracelulares, destruindo-os ou destruindo as células infectadas. Não produzem anticorpos. Além disso, só são capazes de reconhecer antígenos que já estão ligados a uma proteína MHC, e estão, conseqüentemente, na superfície celular.
- . *Linfócitos T Helper*: Secreta citocinas capazes de ativar outras células do sistema imune e desencadear uma resposta inflamatória. Expressam receptores CD4

- (linfócitos T CD4⁺).
- . *Linfócitos T Citotóxico/Citolítico (CTL)*: tem a função de reconhecer antígenos presentes em células do hospedeiro e destroem esses antígenos por meio da lise de sua membrana plasmática. Advém dos linfócitos que expressam receptores CD8 (T CD8⁺), e assim, se proliferam e se diferenciam uma das outras.
 - . *Linfócitos NK*: reconhecem as células infectadas e as destroem. Possuem uma limitação na variedade de receptores em sua membrana e pertencem a resposta imune inata.
 - . *Células Dendríticas*: tem a função de capturar os antígenos do meio externo, transportando-os para os órgãos linfóides, mais especificamente aos linfócitos T.
 - . *Complexo de histocompatibilidade principal (MHC)*: é um locus gênico que codifica proteínas especializadas na função de apresentação de antígenos associados a células para linfócitos T, possibilitando uma resposta imune adequada aos tecidos que não pertencem ao ser em questão. Existem dois tipos principais de produtos dos genes de MHC, as moléculas classe I, expressas por todas as células nucleadas do corpo, e as classe II, expressas pelas APCs. MHC I apresenta antígenos aos linfócitos T CD8⁺ (CTLs), enquanto MHC II apresentam “as T-Helpers CD4⁺”. Linfócitos interagem com as moléculas MHC por meio de receptores TCR (receptores de células T) associados a moléculas CD4 ou CD8, de forma que não reconhecem antígenos livres.

1.2 Vírus linfotrópico de células T humana do tipo

I

Vírus linfotrópico de células T humana do tipo I (HTLV-I, do inglês “*Human T cell lymphotropic virus type I*”) foi o primeiro retrovírus isolado no ser humano. As primeiras descrições desse vírus ocorreram em 1979 a partir de um paciente com uma malignidade nas células T, nos Estados Unidos e publicado em 1980 (Verdonck et al. 2007). Esta descrição foi rapidamente seguida por relatórios adicionais no início de 1981 que descrevem a caracterização de algumas das proteínas do HTLV-I, testes sorológicos para detecção de anticorpos específicos indicativos da infecção por HTLV-I e as evidências para o provírus integrado no ácido desoxirribonucléico (DNA, do inglês “*deoxyribonucleic acid*”) em células infectadas.

Os primeiros trabalhos não foram dependentes ou influenciaram a subclassificação de algumas malignidades de células T como leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL, do inglês “*Adult T-cell leukemia/lymphoma*”) (Sibon et al. 2015). Em vez disso, foi estimulado pelo trabalho prévio de muitos pesquisadores nos Estados Unidos e Europa sobre um retrovírus que causou leucemia em animais e algumas das descobertas foram possíveis graças a abordagens técnicas desenvolvidas na década de 1970 que envolveram ensaios com um marcador substituto para um retrovírus e a possibilidade de cultura as células T humana. Com o vírus isolado, foi possível fornecer evidências de que o HTLV-I é um precursor do ATL, uma subclassificação de malignidades de células T reconhecida pela primeira vez no Japão (Gallo 2005). A descrição inicial do Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo II (HTLV-II) aconteceu em 1982, em paciente com leucemia de células pilosas (Nobre et al. 2005). Desde então, novos conhecimentos acerca destas infecções por esses agentes surgiram.

O HTLV-I é um vírus tipo C que pertence a família *retroviridae*, subfamília *oncovirinae* e classificada no gênero de *Deltaretrovirus*. Possui uma forma arredondada, tendo o invólucro de aproximadamente 100 nm de diâmetro. O vírion (DNA ou RNA cercado

pelo capsídeo) é cercado por um envelope proteilipídico bilamelar de origem da membrana da célula hospedeira, que possui proteínas transmembranas e periféricas externas. A parte interna do envelope está voltada para a matriz, que ajuda na organização dos componentes virais na membrana da célula hospedeira. O capsídeo, de formato icosaédrico, protege o ácido ribonucleico (RNA, do inglês “*ribonucleic acid*”) viral e as enzimas transcriptase reversa e integrase, que se organizam, junto ao nucleocapsídeo, num complexo ribonucleoprotéico. O genoma do HTLV-I é positivo, composto de um único RNA. Durante o ciclo de vida do vírus, este RNA de cadeia simples é convertido em DNA de cadeia dupla e inserido no DNA de uma célula hospedeira humana. Esta forma inserida de um retrovírus é referida como provírus. Como outros retrovírus humanos, HTLV-I causa uma infecção ao longo da vida. O vírus infecta preferencialmente células T CD4⁺, mas as células T CD8⁺ são também um reservatório importante para o vírus (Foley et al. 2014; Al Basatena et al. 2013).

Em contraste com o HIV, HTLV-I existe predominantemente como um provírus associado a célula e é transmitido como tal. Naturalmente, as células infectadas T quase não produzem qualquer vírus e a carga viral do plasma é, portanto, não detectável. No entanto, quando associado a partículas do RNA viral pode infectar novas células através de uma sinapse viral. Presume-se que no início da infecção, a maioria das novas células infectadas pelo HTLV-I são produzidas por propagação de célula-para-célula, resultando assim, uma infecção policlonal das células T CD4⁺ e CD8⁺. Em fases posteriores, quando o equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imune é atingido, HTLV-I multiplica-se principalmente por expansão clonal dependente de mitose de células hospedeiras.

A sua transmissão ocorre predominantemente por via vertical durante a amamentação. Em vários relatos de populações endêmicas, a taxa global de transmissão vertical variou entre 15% e 25%, e em subgrupos de crianças que receberam aleitamento materno prolongado, essas taxas foram ainda maiores. Outras formas de contaminação é a transmissão horizontal através da transfusão de sangue e de hemoderivados contaminados

com o vírus (compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas) e a relação sexual (sobretudo do homem para a mulher).

O HTLV-I é um vírus cosmopolita, apresentando ampla distribuição mundial. Entre as regiões de maior endemicidade destacam-se o Japão, a Melanésia, o Caribe, a América do Sul e a África. A maior parte dos estudos de prevalência realizados considerou doadores de sangue ou outros grupos com risco elevado para adquirir a infecção, como usuários de drogas injetáveis e mulheres profissionais do sexo. São escassos, portanto, os estudos de base populacional. O Brasil apresenta prevalência moderadamente elevada para o HTLV-I, observa-se aumento da prevalência quando se caminha a partir dos estados do sul para os da região norte do país (Castro et al. 2011). Considerando-se a sua população e a infecção dada através de drogas injetáveis, acredita-se que o Brasil abrigue o maior número absoluto de indivíduos infectados pelo HTLV-I no mundo seguido por Japão, enquanto HTLV-II é mais prevalente em indivíduos europeus e norte-americanos (Verdonck et al. 2007).

Uma característica imunológica dos indivíduos infectados pelo HTLV-I é a proliferação espontânea de células mononucleares de sangue periférico, *in vitro*, isto é, sem os antígenos, exógenos ou estimulantes, mas impulsionado pela proteína codificada Tax do HTLV-I. Esta estratégia de sobrevivência dependente da mitose do HTLV-I e contribui para a sua estabilidade genômica, pois ele depende da polimerase celular do DNA, que por contraste com transcriptase reversa viral, exibe uma leitura de prova eficiente. O estilo de vida predominantemente proviral do HTLV-I é um argumento indireto para uma resposta imune relativamente eficaz. As células T CD8⁺ de classe I controla a carga viral através de lise de células T infectadas que expressam peptídeos virais, como consequência da transcrição viral. O equilíbrio entre a eficiência do controle do CTL da resposta puramente lítica no controle de linfócitos T, reflete na produção de perforina e granzima, contra a tendência para a produção de citocinas inflamatórias, tais como o Interferon- γ e fator de necrose tumoral (TNF) α (Abbas et al. 2012).

O HTLV-I pode infectar células do sistema nervoso central como astrócitos e micro-

glia e também células do sistema imune pois possui tropismo por linfócitos T, isto é, infectam principalmente células T CD4⁺ e também, células T CD8⁺, células dendríticas, macrófagos, monócitos e células-tronco hematopoiéticas na medula óssea (Hanon et al. 2000). As células da medula óssea infectadas podem servir como um reservatório viral durante a infecção pela expansão clonal das células com o provírus (Banerjee et al. 2008).

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-I é feito geralmente por meio de exames sorológicos, com destaque para as técnicas de ELISA (triagem) e Western blot (confirmatório). O Western blot permite distinguir a infecção pelo HTLV-I do HTLV-II. A reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue, líquido ou em outros materiais (i.e., pele, linfonodos) pode ser útil, particularmente nos casos em que a sorologia mostra-se indeterminada (Younger 2015).

De acordo com Gessain and Cassar (2012), a África é o único continente onde todos os diferentes vírus linfotrópicos de células T de primatas (PTLV, do inglês “*primate T-lymphotropic viruses*”) foram encontrados: HTLV dos tipos de 1 a 4 e os seus homólogos de símio, simian T-lymphotropic viruses (STLV) de 1 a 3. Portanto, assume-se que o antepassado comum de todos PTLV foi originado na África e estima-se que mais de 1% da população em geral deste continente está infectada, constituindo a área com a maior prevalência de HTLV-I do mundo. STLV-1 infecta diversas espécies de primatas não humanos que vão desde os chimpanzés, orangotangos e gorilas, bem como várias espécies de pequenos macacos africanos e uma vasta gama de outros macacos asiáticos. Curiosamente, a infecção STLV-1 também foi associada ao desenvolvimento de ATL em alguns primatas.

Em 1982 a 1984, obras importantes demonstraram claramente que o Japão era uma área altamente endêmica para o HTLV-I (Gessain and Cassar 2012), em destaque, o sul do Japão, com mais de 10% da população infectada. A infecção é rara no resto da Ásia, porém em Taiwan, Irã e em Fujian (província chinesa perto de Taiwan), há regiões com uma seroprevalência de 0.1% a 1%. Na Oceania, o vírus é endêmico em Papua Nova

Guiné, Ilhas Salomão e Vanuatu: mais do que 1% da população indígena está infectada com HTLV-I subtipo C. No continente Americano, na Jamaica, Martinica, Guiana, Guiana Francesa, Colômbia e norte do Brasil, o vírus é particularmente frequente entre os descendentes de escravos africanos, enquanto que em outras áreas, como o Peru e o norte da Argentina, são os povos indígenas que apresentam as maiores prevalências. Nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, nota-se alta prevalência dos vírus HTLV- I e II nos estados do Pernambuco, Bahia, Maranhão, Pará e Amapá, com índices de até 10 infectados para cada 1000 habitantes. Já em Rondônia e Santa Catarina, apresentam prevalência abaixo de 1 infectado por 1000 habitantes (Catalan-Soares et al. 2005). HTLV-I é raro no resto da América Central e do Norte. Na maioria dos países da Europa Ocidental, HTLV-I ainda é raro na população em geral, estima-se a prevalência de 0% a 6% entre os doadores de sangue na Romênia e há vários relatos de casos de pacientes romenos com ATL. Não está claro o motivo que mesmo depois do vírus ter se espalhado por todo o mundo, HTLV-I tornou-se e permaneceu altamente prevalente em algumas populações e não em outras. Além disso, embora HTLV-I e HIV-I tem modos similares de transmissão, os vírus não são transmitidos necessariamente da mesma maneira. Em algumas áreas, a prevalência de HTLV-I tende a diminuir ao longo do tempo enquanto HIV-I pode estar a aumentar na mesma população (Verdonck et al. 2007).

Na Figura 1.1, é apresentado um mapa dos diferentes subtipos moleculares do HTLV-I e locais de possíveis transmissões de macacos infectados por STLV-1 para os seres humanos. Até agora, não há evidência sólida de que uma mutação particular ou um genótipo específico esteja associado com o desenvolvimento de um HAM/TSP ou um ATL em um portador assintomático (Gessain and Cassar 2012).

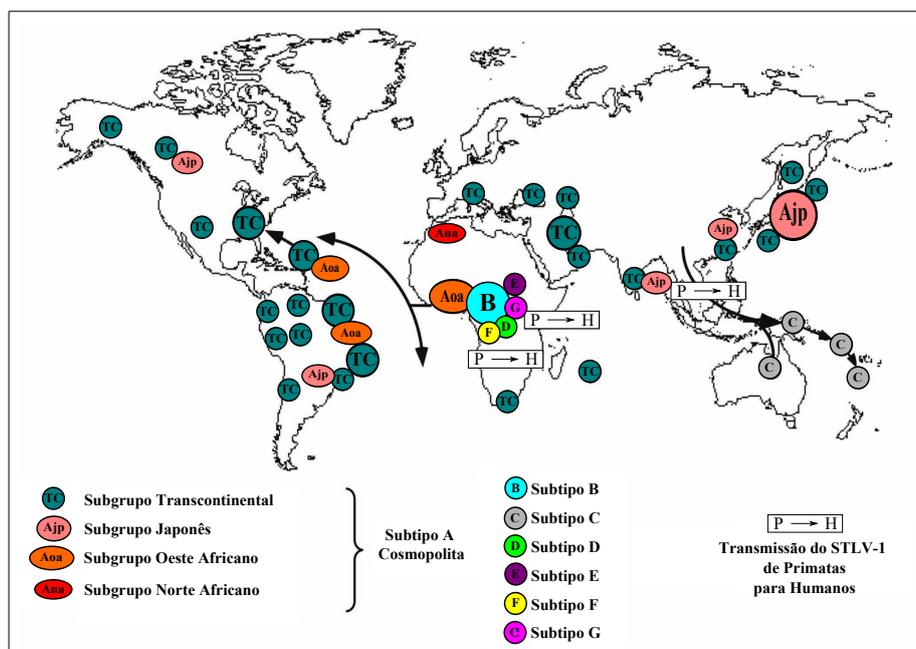


Figura 1.1: Mapa da distribuição geográfica dos subtipos (A-G) do HTLV-I, e os principais modos de disseminação viral por movimentos de populações infectadas, adaptado de Gessain and Cassar 2012.

Pequenas setas indicam a transmissão muito provável entre espécies de STLV-1 (S) a partir de primatas (P) para seres humanos (H) na origem de alguns subtipos do HTLV-I. Estes diferentes subtipos compreendem o Subtipo A Cosmopolita com seus diferentes subgrupos: TC (Transcontinental: sendo o mais frequente e generalizado), sendo Aoa (Oeste Africano), Ana (Norte Africano), Ajp (Japonês). O Subtipo B ou Central Africano, que é considerado o mais frequente nesta grande área endêmica. E tem-se também o subtipo C ou Australomelanésia, o subtipo D também da África Central e presente especialmente em certos grupos de pigmeus e, por último, os subtipos E, F, G, todos na África Central, com relatos ainda baixos.

No início da década de 90, Kuwabara et al. 1993 correlacionaram o HTLV-I a um eczema grave da infância, descrito na Jamaica em 1966 e conhecido como dermatite infecciosa (DI). Ainda hoje, essa constitui a única dermatopatia específica da infecção pelo HTLV-I. A maioria dos pacientes assintomáticos da infecção por HTLV-I tem evi-

dência da progressão da doença na forma de diminuição das concentrações de linfócitos T CD4⁺. No entanto, em alguns casos, não apenas são assintomáticos mas também mantem níveis estáveis de linfócitos T CD4⁺ na gama normal ou quase normal (Morimoto et al. 2005). Estudar pessoas com não-progressão da infecção em longo prazo permite compreender os mecanismos pelos quais o HTLV-I pode ser controlado. Fatores virais, fatores do hospedeiro, ou ambos podem ser responsáveis pela ausência de progressão, pelo menos em algumas pessoas. Os fatores do hospedeiro pode incluir a susceptibilidade inerente de células de uma pessoa para a replicação do HTLV-I ou uma determinada capacidade para montar uma resposta imunológica adequada.

O desenvolvimento de uma doença advindo de outra ainda é um tema estudado. Desde a descrição do HTLV-I, acreditava-se em sua associação com outras doenças humanas e podem estar relacionados com a via de transmissão do paciente. As patologias em detrimento ao HTLV-I podem ocorrer após 20 a 30 anos de latência viral, estes grupos apresentam um risco para a saúde pública pois como esses pacientes são assintomáticos, desconhecem sua condição, gerando assim maior disseminação do HTLV-I no mundo.

Além disso, a incidência de doenças associada ao HTLV-I não é uniforme em todas as áreas geográficas. O papel etiológico para doenças associadas ao HTLV-I em ATL, a mielopatia associada ao HTLV-I ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP, do inglês "*HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis*"), e uveíte, foi confirmado com a demonstração da integração monoclonal do DNA proviral ao genoma das células neoplásicas. A primeira condição associada ao vírus foi a ATL, que tem risco de desenvolvimento de 1% a 5%. Em seguida, definiu-se o papel etiológico do HTLV-I em um tipo de mielopatia espástica, hoje conhecida como HAM/TSP que tem risco de desenvolvimento de 0.3% a 4%. Finalmente, em 1992, Mochizuki e colaboradores demonstraram associação causal do HTLV-I a uma forma de uveíte predominantemente intermediária, a uveíte associada ao HTLV-I (HAU) (Mochizuki et al. 1992). Dessa forma, doenças associadas em geral, incluindo ATL, a HAM/TSP, uveíte, polimiosite e artropatia, o risco pode estar perto de 10% (Proietti et al. 2005). Além disso, o HTLV-I

tem sido associado com uma variedade de outras manifestações inflamatórias que afetam diversos órgãos, particularmente os olhos, pulmões e tireóide e com o aumento da susceptibilidade a um certo número de infecções, mais notavelmente a síndrome *Strongyloides stercoralis* (Taylor 2015).

Diversos relatos apontam para a presença de lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus, em especial, os portadores de ATL e de HAM/TSP. Assim como há relatos da associação com dermatite infecciosa, síndrome de Sjögren, tireoidite, artropatia, polimiosite, polineuropatia, alveolite de linfócitos T_H, linfoma cutâneo de células T, e certos tipos de infecções, tais como estrogiloidiase, sarna, lepra, e tuberculose. Constatou-se que as lesões ocorrem também em indivíduos infectados e considerados assintomáticos. Para algumas destas doenças, a associação com HTLV-I é baseado em dados epidemiológicos, enquanto em outros há também argumentos biológicos. O estudo dessas dermatopatias merece destaque, uma vez que, a pele permite a realização de procedimentos diagnósticos de doenças que acometem os órgãos internos.

1.2.1 Mielopatia associada ao HTLV-I/Paraparesis espástica tropical

O HTLV-I foi inicialmente encontrado em um paciente com linfoma cutâneo. Posteriormente, o vírus também foi associado com uma antiga condição neurológica chamada paraparesia espástica tropical (TSP), que foi predominante na América Central. No Japão, uma doença semelhante foi descrita e relacionada com o vírus e foi denotada por mielopatia associada ao HTLV-I (HAM). Após estas duas descrições neurológicas, designou-se HAM/TSP (do inglês “*HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis*”) para descrever esta entidade pois abordava ambas condições. A associação com HTLV-I foi reconhecido de forma independente no Caribe e no Japão em 1985-1986.

A principal característica patológica de HAM/TSP é uma inflamação crônica da matéria branca e cinzenta da medula espinhal (Niederer et al. 2014). O dano ocorre

principalmente na matéria branca da medula espinhal torácica inferior, o que é consistente com a paraparesia espástica nos membros inferiores. Pode ser observada em até 5% dos indivíduos infectados. Apesar da baixa prevalência, muitos dos pacientes infectados por HTLV-I, que não preenchem critérios para HAM/TSP, apresentam queixas neurológicas relacionadas a manifestações sensoriais, motoras, urinárias, ou até mesmo autonômicas, por outro lado, podem apresentar também sintomas neurológicos ou clínicos relacionadas com o vírus mesmo sem alterações motoras significativas (paraparesia), ou seja, sintomas ou sinais sensoriais podem não estar presente, mas, quando presente, eles são sutis. Manifestações urinárias são muito comuns na infecção por HTLV-I sem HAM/TSP, com uma prevalência que varia de 15% a 17%. HAM/TSP é em suma, uma paraparesia espástica progressiva onde seus sintomas transitoriamente reduzem sua intensidade para que possa ser percebida pelo paciente. Como a doença clínica clássica ocorre principalmente após a sexta década, o tempo de incubação foi considerado para estar na gama de 20 a 40 anos (Tanajura et al. 2015).

HTLV-I tem alta prevalência no Japão, as ilhas do Caribe, América Central e América do Sul e do Norte e África Ocidental, estima-se que cerca de 3% a 5% dos indivíduos infectados desenvolvem a mielopatia, mas a incidência anual de HAM/TSP entre os indivíduos infectados pelo HTLV-I não está bem estabelecida.

1.2.2 Leucemia/linfoma de células T do adulto

Dentre as pessoas infectadas por HTLV-I em todo o mundo, cerca de 1% a 5% desenvolveram Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL, do inglês “*Adult T-cell leukemia/lymphoma*”) ao longo de sua vida, após um período de latência prolongado (20 a 60 anos). Na década de 1970, os clínicos no Japão sentiram que as doenças malignas hematológicas que eram observadas não se encaixavam no padrão descrito na literatura da época. Eles diagnosticaram, por exemplo, de um lado alguns casos de leucemia linfocítica crônica por outro, doenças muito agudas e agressivas de células T,

particularmente entre pacientes do sudoeste do Japão. A percepção desta patologia levou a descrição de uma entidade clínica: leucemia/linfoma de células T do adulto. O primeiro caso desta infecção foi descrito pela primeira vez em 1977 (Gallo 2011).

ATL é uma doença maligna de células T CD4⁺ pós timo em que o próvirus HTLV-I está integrado (Hashikura et al. 2016). Existem vários tipos de ATL acarretadas pelo HTLV-I: aguda, linfomatosa, crônica e latente. A quinta categoria, a ATL tumoral cutânea primária, tem sido proposta recentemente. Os resultados de vários estudos mostraram que a maioria dos casos de ATL desenvolveram-se em indivíduos que foram infectados pelo HTLV-I quando crianças através do leite materno de suas mães. Os casos mais raros deste retrovírus humano oncogênico são observados após a transfusão ou a transmissão sexual, porém, estes casos ainda estão sendo debatidos. Dado o seu longo período de latência, no início da vida a infecção é considerada o principal fator de risco para ATL, apesar de alguns co-fatores, como por exemplo, a co-infecção por *Strongyloides stercoralis* ou um estado imunodeprimido, também podem estar envolvidos (Tanaka et al. 2016). A doença produz tipicamente lesões cutâneas de tipos variáveis, hipercalcemia com lesões líticas de ossos, linfadenopatia, morfologia de diagnóstico de células leucêmicas com núcleos lobulados e um curso clínico extremamente agressivo.

Assim, ao contrário do que é observado em HAM/TSP, ATL parece desenvolver-se só depois da transmissão de mãe para filho, e a ocorrência do ATL após a transmissão sexual ou sanguínea continua a ser altamente controversa. Estudos moleculares epidemiológicos do HTLV-I demonstraram que, apesar de ser um retrovírus, este agente oncogênico possui estabilidade genética. Essa propriedade está muito provavelmente ligada a replicação através da expansão clonal de células infectadas, em vez de utilizar a transcriptase reversa propenso a erros (Sibon et al. 2015).

1.2.3 Modelo de HTLV-I com iKirs

O impacto dos receptores semelhantes a imunoglobulina de células assassinas (KIR, do inglês “*Killer cell Immunoglobulin-Like Receptors*”) na resposta das células T é mal compreendida, uma vez que há evidências que inibidores KIR (iKIRs) melhoram tanto as associações HLA de classe I de proteção quanto de dano nas infecções virais persistentes. Tem-se como a hipótese de que as iKIRs intensificam as associações HLA de classe I, aumentando a sobrevivência de células T CD8⁺.

O que distingue os ACs daqueles que desenvolvem a doença é desconhecida, embora a carga proviral (pvl, do inglês *proviral load*) seja vista como um forte preditor para HAM/TSP (Olindo et al. 2005; Al Basatena et al. 2013). Certos alelos HLA também têm sido associados com a pvl e o resultado da doença. Em particular, a posse de HLA-A*02 e HLA-C*08 está associada com a redução da pvl e na diminuição da probabilidade de HAM/TSP, ao passo que o HLA-B*54 tem sido associado com o aumento da pvl e no acréscimo da probabilidade de HAM/TSP (Jeffery et al. 1999).

KIRs são uma família de células protéicas superficiais encontradas em células assassinas (NK, do inglês *Natural Killer*) e em subconjuntos de células-T. Eles reconhecem diferentes moléculas de alelos de HLA-A, -B e -C. São classificadas pelo número de domínios extracelulares de imunoglobulina (2D ou 3D) e pelo seu comprimento longo (L) ou curto (S) em relação ao domínio citoplasmático. KIR com um domínio citoplasmático longo tem componentes de sinalização com ITIMs em suas caudas citoplasmáticas, e estes mandam sinais inibidores. KIR com caudas citoplasmáticas curtas não contêm ITIMs, mas quando associado com polipeptídeos contendo ITAM funcionam como receptores de ativação. Os indivíduos variam tanto no seu conteúdo de gene KIR, bem como aos alelos destes genes polimórficos que eles carregam.

Embora expresso principalmente pelas células NK, KIRs também são expressos por um subconjunto de células T CD8⁺. Cerca de 10% das células T CD8⁺, ou 30% de memória de células T CD8⁺, principalmente EM/EMRA (CCR7⁻ CD45RO⁺ CD45RA⁺)

expressam KIR, com expressão aumentando com a idade (Mingari et al. 1998; Anfossi et al. 2001). Demonstrou-se que, tanto em ratos e em células humanas *in vitro*, o tempo de vida de células T CD8⁺ é aumentada na presença de iKIRs, seja por um mecanismo direto em que iKIRs são expressos pelas células T CD8⁺, ou através de um mecanismo indireto nos quais iKIRs são expressos pelas células NK (Al Basatena et al. 2011; Elemans et al. 2012).

Na figura abaixo, foi proposto por Cook et al. (2013) um mecanismo para ilustrar o aprimoramento inibitório KIR das associações do HLA de classe I. Atribui-se as associações KIR-HLA a ação direta NK em células infectadas por vírus (a). E morte de células infectadas por vírus mediada por T CD8⁺ (b) e (c).

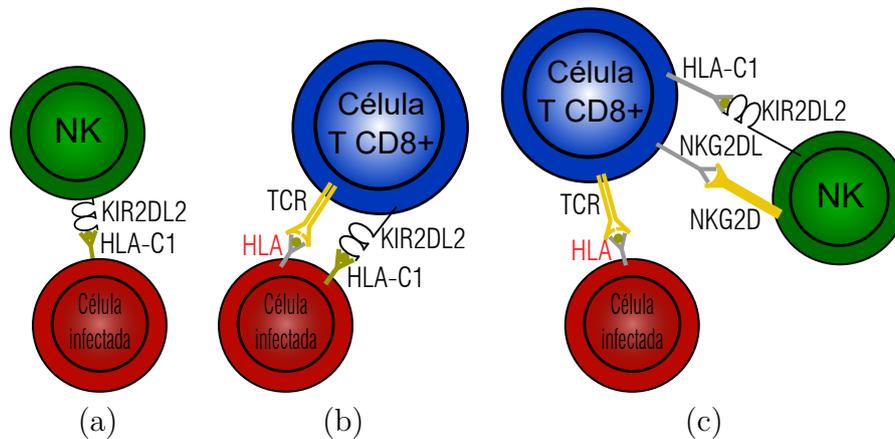


Figura 1.2: Imagem reproduzida de Elemans et al. 2012.

Recentes investigações imunogenéticas têm mostrado evidências de associações de HLA de classe I, transporte de KIR2DL2 e evolução da infecção viral. No contexto da infecção por HTLV-I, KIR2DL2 melhora o efeito protetor de HLA-C*08, mas também aumenta o efeito prejudicial de HLA-B*54. Especificamente, quando um grupo de indivíduos infectados por HTLV-1 foi estratificado por iKIR (isto é, dividido em indivíduos com o gene codificado KIR2DL2 e indivíduos sem este gene), verificou-se que o efeito protetor de C*08 e o efeito prejudicial de B*54 em ambos os estágios de pvl e da doença foram melhoradas em indivíduos KIR2DL2⁺ (Al Basatena et al. 2011; Boelen et al. 2018).

1.3 Modelos Dinâmicos do Sistema Imunológico

Com a possibilidade de investigações científicas e o uso da matemática na descrição e até mesmo na predição de um dado processo físico pode-se entender de forma satisfatória alguns fenômenos biológicos (Varalta 2014; Kuroda et al. 2017). De acordo com Cohen (2004), “*Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better*” (“A matemática é o próximo microscópio da biologia, só que melhor; a biologia é a próxima física da matemática, só que melhor”). Neste contexto, modelos matemáticos são extremamente vantajosos em descrever processos biológicos uma vez que tem-se a possibilidade de abstração. Em outras palavras, a solução para a equação diferencial $\dot{x}(t) = rx(t)$ é uma equação exponencial em termos de x em algum tempo t com uma constante arbitrária r , sem mencionar sua interpretação, ou seja, independe se $x(t)$ descreve um crescimento tumoral, crescimento de uma população de peixes ou até mesmo o aumento de indivíduos infectados (De Vries et al. 2006; Rao and Rao 2009; Varalta et al. 2014; Kuroda et al. 2017).

Diversas abordagens podem ser utilizadas para se obter modelos matemáticos da resposta imunológica. Estes modelos matemáticos podem ser muito úteis no entendimento da evolução de infecções e as relações entre os muitos agentes do sistema imunológico. Os modelos geralmente apresentam resultados qualitativos muito relevantes, e em casos específicos também apresentam resultados quantitativos consistentes com resultados obtidos *in vitro* e *in vivo*. Alguns modelos são baseados em sistemas de equações diferenciais com atraso (delay differential equations - DDE), um tipo de equações comumente utilizado para estudo de sistemas dinâmicos cuja solução em um determinado instante depende do estado do sistema em um determinado instante anterior (Marchuk 1997; Forys 2001; Beauchemin et al. 2005; Baccam et al. 2006; Bodnar and Forys 2009; Varalta et al. 2014; Wang et al. 2015). Nestes casos, o atraso nas equações representa o tempo necessário para o sistema imunológico iniciar uma resposta efetiva após um agente externo entrar no organismo.

A abordagem mais comum atualmente é a utilização de um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares acopladas, seguindo o modelo base de Lotka-Volterra (Murray 2002; Brauer and Chavez 2010; Varalta 2014), que foi desenvolvido originalmente no começo do século 19 para estudar a dinâmica populacional entre duas espécies com relação presa-predador (naquele caso, peixes e tubarões). Esta abordagem gerou modelos, como os desenvolvidos por Nowak and May 2000, capazes de descrever muitos aspectos do sistema imunológico, pois é relativamente simples adaptar estes modelos de acordo com os tipos de células, partículas virais, citocinas relevantes como interferon (IFN) α e β , outras partículas biológicas e também drogas medicinais de interesse. As espécies são vistas como os diferentes tipos de células e partículas interagindo em um dado organismo. Os modelos podem ter vários níveis de complexidade, dependendo da influência conhecida que cada espécie exerce sobre as outras.

Este tipo de abordagem tem sido usado amplamente para descrever o comportamento do sistema imunológico na presença de diversas infecções virais, como as causadas por HTLV-I (Lund and Mosekilde 1993; Nowak and Bangham 1996; Nowak and May 2000; Wodarz and Nowak 2002; Chang and Young 2007; Hancioglu et al. 2007; Song and Neumann 2007; Li and Shu 2011; Lang and Li 2012). Modelos similares também são utilizados para análise de controle biológico (Tang et al. 2010; Rafikov et al. 2008; Tang and Cheke 2008; Xiao and Tang 2008; Tusset and Rafikov 2004). Já foi visto que diversos atratores, respostas em regime permanente como pontos de equilíbrio e ciclos-limite, são possíveis em sistemas biológicos, e alguns co-existem dentro de uma faixa de parâmetros (Lund and Mosekilde 1993; Nowak and May 2000; Baccam et al. 2006; Gao et al. 2011; Lang and Li 2012). Estes diversos atratores podem estar relacionados a diferentes progressões de uma infecção, como eliminação total de células infectadas pelo sistema imunológico, ou diferentes manifestações de uma doença como resultado da infecção. Estas manifestações podem ocorrer de acordo com características do hospedeiro no momento da exposição, incluindo deficiências do sistema imunológico, presença de outras infecções, ou carga viral inicial a qual ele é exposto.

Advindas das clássicas equações Lotka-Volterra (Volterra 1927; Lotka 1956), a estrutura básica para a dinâmica da infecção por HTLV-I (Perelson et al. 1993; Nowak and Bangham 1996; Nowak and May 2000; Lang and Li 2012; Lim and Maini 2014) pode ser determinada por um conjunto de três equações diferenciais ordinárias acopladas que descrevem a concentração de células T CD4⁺ não infectadas, células T CD4⁺ infectadas e células T CD8⁺ (Lim and Maini 2014). A concentração viral não é considerada, pois HTLV-I não está presente no plasma sanguíneo na forma de partículas virais livres.

O sistema base Lotka-Volterra (1925) descreve duas espécies com relação presa-predador entre elas, e seu comportamento dinâmico foi estudado amplamente (Nowak and May 2000; Thompson and Stewart 2002). O modelo descreve o número de indivíduos, ou tamanho, das populações de presas x e predadores y , e suas respectivas taxas de mudança ao longo do tempo. As equações possuem termos que levam em conta a taxa de reprodução da população de presas r , taxa de mortalidade de presas causada por predadores β , taxa de reprodução $\sigma\beta$ e taxa de mortalidade de predadores μ_2 .

$$\begin{aligned}\dot{x} &= rx - \beta xy, \\ \dot{y} &= \sigma\beta xy - \mu_2 y.\end{aligned}\tag{1.1}$$

No contexto de sistemas imunológicos, as presas são as células infectadas ou partículas virais, e os predadores são as células específicas do sistema imunológico responsáveis por eliminar as presas. Claramente, o sistema imunológico é muito mais complexo do que um sistema de duas espécies, haja visto a imensidão de agentes nocivos, e os diversos tipos de células responsáveis por ações específicas na cadeia de eventos que se desenrola quando o organismo luta contra uma infecção. A relativa facilidade de incluir outras espécies nas equações Lotka-Volterra resultou nos diversos modelos derivados destas.

Os pacientes com HAM/TSP apresentam maiores cargas provirais em linfócitos do sangue do que os portadores assintomáticos. Além disso, exibem um número elevado de

CTLs no sangue. Enquanto os CTLs tem um papel protetor matando as células infectadas e diminuindo a carga proviral, acredita-se que um alto nível de CTLs e sua citotoxicidade sejam a principal causa do desenvolvimento de HAM/TSP (Gómez-Acevedo et al. 2010). Em meio disso, Gómez-Acevedo et al. (2010) estudaram um modelo de resposta das células T CD8⁺ que pode se estabilizar com infecção viral persistente mas sem resposta CTL ou a uma infecção viral persistente com resposta CTL. Com essas considerações, o modelo é dado por

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x, \\
 \dot{y} &= \sigma \beta xy - a_4 y z - \mu_2 y, \\
 \dot{z} &= cy \frac{z}{z + \alpha} - \mu_3 z.
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

Lang e Li (2012) propuseram uma generalização para o coeficiente de proliferação ($\frac{z}{z+\alpha}$) do modelo estudado por Gómez-Acevedo et al. (2010) onde este possui um parâmetro n referente a um ajuste da curva sigmoideal e neste trabalho será assumido um número inteiro positivo. Este modelo descreve a relação entre células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z). O modelo não leva em consideração a população de vírus, pois o HTLV-I não é presente no sangue como partículas virais livres. Neste modelo, mostrou-se as conseqüências de uma resposta CTL e os diversos tipos de equilíbrios. O sistema com três equações diferenciais ordinárias é dado por,

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x, \\
 \dot{y} &= \sigma \beta xy - a_4 y z - \mu_2 y, \\
 \dot{z} &= cy f(z) - \mu_3 z.
 \end{aligned} \tag{1.3}$$

no qual a função resposta CTL, $f(z)$, é dada por

$$f(z) = \frac{z^n}{z^n + \alpha}. \quad (1.4)$$

No caso do HTLV-I, as células T CD4⁺ não infectadas x são produzidas com uma taxa λ_1 , morrem em uma taxa μ_1 que pode incluir a perda devido à morte natural e à ativação por um antígeno não HTLV-I e tem taxa de transmissibilidade infecciosa β . As células T CD4⁺ infectadas y , que são produzidas com uma taxa σ denotada por coeficiente de transmissibilidade, normalmente tem uma taxa μ_2 de mortalidade que pode incluir a perda devido a causas naturais e resposta imune mediada por células e p é a taxa de lise pela ação dos CTL, usualmente denotada como a eficácia do CTL. Finalmente, os linfócitos T citotóxicos (CTL) z , são produzidos e possuem uma capacidade de resposta citotóxica com taxa c e morrem em uma taxa b , cujo parâmetro b denota as células T CD8⁺ específicas do HTLV-I e o coeficiente de proliferação é dado por $cyf(z)$. A capacidade de resposta do CTL depende da frequência de contato e a efetividade de ligação entre receptores de células T e as moléculas MHC-I. Este modelo descreve a interação dinâmica entre as células T CD4⁺ não infectadas x , as células T CD4⁺ infectadas y e também os linfócitos T citotóxicos (CTL) z . Este modelo, bem como suas análises serão discutido com mais detalhes no próximo capítulo.

A transmissão do HTLV-I pode ser horizontal através do contato célula a célula ou vertical através da divisão mitótica de células T CD4⁺ infectadas. Gómez-Acevedo e Li (2005) observaram que a infecção por HTLV-I possui baixa taxa de variação genética proviral mas com uma alta carga proviral, sugerindo assim, que a transmissão vertical através da divisão mitótica de células infectadas pode ser de suma importância. O modelo matemático para infecção por HTLV-I de células T CD4⁺ que incorpora transmissão horizontal e vertical é expresso por

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda_1 + \nu_1 x \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - \beta xy - \mu_1 x, \\ \dot{y} &= \sigma \beta xy + \nu_2 y \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - \mu_2 y.\end{aligned}\tag{1.5}$$

Neste modelo, Gómez-Acevedo e Li (2005) dividiram as concentrações de células em dois grupos: a concentração de células T CD4⁺ não infectadas x e infectadas y . Consideraram a proliferação de células T devido a divisão mitótica com crescimento logístico. A proliferação mitótica de células não infectadas é descrita por $\nu_1 x \left(1 - \frac{x+y}{k}\right)$, onde ν_1 é a constante de proliferação e k é a capacidade suporte. A proliferação das células infectadas é considerada semelhante a das células não infectadas e é descrita por $\nu_2 y \left(1 - \frac{x+y}{k}\right)$, com constante de proliferação ν_2 . As células T CD4⁺ recém infectadas enfrentam uma forte resposta imune humoral (Bangham 2000)e, com isto, apenas uma fração σ de células recém-infectadas por contato direto escapa ao ataque do sistema imunológico e é capaz de infectar outras células T.

Wodarz e Bangham (2000), constataram que, de acordo com os dados experimentais, o HTLV-I estimula significativamente a ativação celular que é necessária para a replicação bem-sucedida em células T CD4⁺. Constatou-se que a taxa evolutiva do HTLV-I é restrita pela disponibilidade de células T não infectadas ativadas tanto em cargas provirais altas quanto baixas, limitando assim a diversidade viral dentro do hospedeiro e isso pode explicar a taxa lenta de evolução do vírus na população. Estudaram também modelos matemáticos para descrever a dinâmica *in vivo* da infecção por HTLV-I incluindo a transmissão mitótica. As células T contendo provirus são proliferadas por HTLV-I a uma taxa dependente da concentração $sy[1 - (x+y)/k]$. Com isso, as equações que descrevem essa dinâmica são

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= (\eta + rxy) \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - \beta xy - \mu_1 x, \\
\dot{y} &= \beta xy - pyz - \mu_2 y, \\
\dot{z} &= cy - bz.
\end{aligned} \tag{1.6}$$

De acordo com Wodarz e Bangham (2000), este modelo descreve a relação de células T CD4⁺ não infectadas x , células T CD4⁺ infectadas y e resposta CTL z . A ativação e proliferação de células T auxiliares dependem da concentração, isto é, a taxa de ativação e a divisão celular diminuem a medida que o número total de células T CD4⁺ atingem uma certa capacidade suporte k . A maioria das células T ativadas serão estimuladas em resposta a infecção viral. Assumiu-se que isso ocorre na taxa de dependencia de concentração $rxy[1 - (x+y)/k]$. Além disso, assumiu-se também que as células T se ativam e proliferam independentemente da infecção em questão (ou seja, por outros antígenos) a uma taxa $\eta[1 - (x+y)/k]$. Isso pode ocorrer devido a presença de outros agentes patogênicos no hospedeiro. As células hospedeiras morrem a uma taxa μ_1 e são infectadas pelo vírus a uma taxa β . As células infectadas morrem a uma taxa μ_2 . A população de CTL cresce em resposta ao antígeno a uma taxa c , diminui a uma taxa b e mata as células infectadas com uma taxa de p .

Com isto, o modelo 1.6 sugere que a falta de células suscetíveis do hospedeiro limita a taxa de propagação infecciosa do HTLV-I *in vivo*. Alta resposta imunológica têm poucas células ativadas porque a carga viral é baixa, enquanto que em pacientes com baixa resposta imune, a maioria das células T ativadas já estão infectadas. Como resultado, o vírus evolui lentamente, tanto nos indivíduos como na população.

Por fim, Lim e Maini (2014) apresentaram um sistema não linear com quatro equações diferenciais ordinárias que descrevem as interações dinâmicas entre a expressão viral, a ativação de células infectadas e a resposta CTL específica para HTLV-I. Este

modelo é dado por

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - \beta xy - \mu_1 x, \\ \dot{u} &= \beta xy + ry - (\tau + \mu_2)u, \\ \dot{y} &= \tau u - \gamma yz - \mu_3 y, \\ \dot{z} &= \nu y - \mu_4 z.\end{aligned}\tag{1.7}$$

As células T CD4⁺ não infectadas x são produzidas com uma taxa λ , morrem em uma taxa μ_1 e tornam-se infectadas por vírus com taxa β . As células T CD4⁺ infectadas latentes u , tem uma transmissão miótica com uma taxa r , tem uma taxa μ_2 de mortalidade e são ativadas com uma taxa τ . As células T CD4⁺ infectadas ativadas y , são ativadas espontaneamente com uma taxa τ , tem uma taxa γ de lise mediada por CTL e morrem com taxa de μ_3 . Finalmente, a concentração de células T CD8⁺ específicas ao HTLV-I z , são produzidos com taxa ν e morrem em uma taxa μ_4 .

Ao aumentar a eficiência da resposta CTL específica ao HTLV-I pode ser inadequado para reduzir a proporção ativada de células provirais abaixo do nível-limite proposto para a doença, apesar de ser efetivo na redução da carga proviral. Sugeriu-se então, um mecanismo plausível para a manifestação da doença: a taxa de ativação viral espontânea aumenta ao longo do tempo, por exemplo através da ativação induzida por caminhos de sinalização prostimulatória, aumentando gradualmente a proporção de células alvo infectadas que são ativados e, eventualmente, cruzam o limiar proposto para a doença.

Os modelos apresentaram respostas significativas, de maneira geral, quanto mais próximos estamos de descrever perfeitamente um fenômeno, mais complexas são as equações relativas a ele. Nas palavras de Albert Einstein “Toda nossa ciência, medida contra a realidade, é primitiva e infantil e ainda assim a coisa mais preciosa que temos”. A importância das equações diferenciais é que mesmo as equações mais simples correspondem a modelos físicos úteis, a construção, bem como a compreensão, de um processo complexo é alcançada, em geral, através da compreensão de modelos mais elementares. Desta

forma, o conhecimento profundo e detalhado destes modelos mais básicos é o primeiro, e fundamental passo, para se estudar problemas mais complexos e detalhados. Será apresentado nas próximas seções, um modelo mais sofisticado baseado nos clássicos modelos de infecção por HTLV-I, onde descreve as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas e infectadas, bem como os dois tipos de concentrações de células de T CD8⁺.

1.3.1 Modelo para infecção por HTLV-I considerando HLA e iKIR

Como foi visto na seção 1.2.3, as associações de HLA classe I e iKIRs podem ter um impacto grande no desenvolvimento da infecção. Com isso, foi proposto por Boelen et al. (2018) um modelo matemático que consiste em 4 EDOs acopladas para descrever a infecção HTLV-I, este modelo é capaz de representar diferentes níveis de HLA de proteção ou detrimental, e também através do aumento dos iKIR. Os resultados mostram que a expressão iKIR melhora os efeitos prejudiciais e de proteção do HLA como resultado do mesmo mecanismo. São observados fortes interações de parâmetros, particularmente com transmissibilidade infecciosa, lise mediada de células T CD8⁺ e taxas de proliferação. As quatro EDOs acopladas são escritas como:

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda_1 + s_1 x \left(1 - \frac{x+y}{k_1}\right) - \beta xy - \mu_1 x, \\
 \dot{y} &= s_1 y \left(1 - \frac{x+y}{k_1}\right) + \beta xy - a_4 y z_1 - a_5 y z_2 - \mu_2 y, \\
 \dot{z}_1 &= a_8 y z_1 \left(1 - \frac{z_1 + z_2}{k_3}\right) - \mu_3 z_1, \\
 \dot{z}_2 &= a_{13} y z_2 \left(1 - \frac{z_1 + z_2}{k_3}\right) - \mu_4 z_2.
 \end{aligned} \tag{1.8}$$

no qual, x , y , z_1 e z_2 são as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas, células T CD4⁺ infectadas e ambos os tipos de células T CD8⁺, respectivamente; λ_1 , s_1 e k_1 são as taxas de produção, taxa máxima de proliferação e capacidade suporte das células

T CD4⁺; β é a transmissibilidade infecciosa; μ_1 é a taxa de morte de células T CD4⁺ não infectadas; a_4 e a_5 são as taxas de lise média por células T CD8⁺ relacionadas com z_1 e z_2 ; μ_2 é a taxa de morte de células T CD4⁺ infectadas; a_8 e a_{13} são as taxas de proliferação de células T CD8⁺; e μ_3, μ_4 são as taxas de mortalidade de células T CD8⁺.

As duas populações de células T CD8⁺ podem ser vistas como predadores coexistentes de células T CD4⁺ infectadas, um cenário semelhante a outros modelos de ecologia (Freedman and Waltman 1984; Cushing 1984; Dubey and Upadhyay 2004; Alebraheem and Abu-Hasan 2012). Este modelo mostra a coexistência de dois tipos de células T CD8⁺, e um tipo de célula T CD8⁺ que pode predominar sobre a outra por ter diferentes taxas de proliferação (a_8, a_{13}) ou as taxas de mortalidade (μ_3, μ_4). Como as células T CD8⁺ são restritas em moléculas médias, de proteção ou detrimental de HLA de classe I então são codificadas por suas taxas de lise a_4 e a_5 ; i.e. a restrição por HLA protetora ou detrimental se traduz por uma taxa de lise aumentada ou diminuída, respectivamente, em comparação com a média. A ação de iKIR é codificada por um aumento da taxa de sobrevivência de células T CD8⁺ (isto é, diminuição das taxas de mortalidade de μ_3 e μ_4) (Elemans et al. 2012; Al Basatena et al. 2013).

Baseado em dados experimentais e de outros estudos teóricos (Gómez-Acevedo and Li 2005; De Boer 2007; Althaus and De Boer 2008; Gómez-Acevedo et al. 2010; Li and Shu 2011; Lim and Maini 2014), a faixa dos valores dos parâmetros na equação (1.8) estão descritos na tabela 1.1 como segue,

Parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Unidades
λ_1	10	25	células/mm ³ /dia
β	5×10^{-4}	3×10^{-3}	mm ³ /células/dia
$\mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4,$	0.01	0.03	1/dia
a_4, a_5	$(2 \times 10^{-3}) * z$	$(3 \times 10^{-2}) * z$	mm ³ /células/dia
a_8, a_{13}	2.5×10^{-5}	1×10^{-3}	mm ³ /células/dia
s_1	0.1	0.1	1/dia
k_1	1100	1100	células/mm ³
k_3	200	200	células/mm ³

1.3.2 Representação dos alelos HLA protetor e detrimental

HLA-A*02 e HLA-C*08 são protetores no contexto da infecção HTLV-I, e também, são associados tanto com risco reduzido de HAM/TSP quanto na diminuição na pvl (Jeffery et al. 1999). Por outro lado, HLA-B*54 é detrimental, associado com o acréscimo do risco de HAM/TSP e o aumento do pvl. A taxa de lise mediada por células T CD8⁺ (a_4) é utilizado aqui para representar o efeito protetor ou detrimental destas moléculas HLA (Cook et al. 2013). Os valores atribuídos na carga proviral são usados para estimar os valores da taxa de lise.

1.3.3 Representação do papel agravador de iKIR

Se os resultados do efeito protetor são estratificados por iKIR, o efeito protetor de C*08 é reforçado em indivíduos KIR2DL2⁺. Por outro lado, o efeito prejudicial de B*54 é reforçada em indivíduos KIR2DL2⁺ (Al Basatena et al. 2013). Tem sido demonstrado que iKIR⁺CD8⁺ reduziram a apoptose após a estimulação, e sobrevivem mais tempo do que as células iKIR⁻CD8⁺ (Ugolini et al. 2001; Young et al. 2001; Gati et al. 2003). Com isso em vista, a taxa de mortalidade CD8⁺ (μ_3) será usado para representar a expressão de iKIR. Expressão de iKIR pode aumentar a longevidade celular até 100%.

1.4 Justificativa

Cerca de 20 a 40 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-I em todo o mundo, sendo que o Brasil e Japão são áreas altamente endêmicas, cerca de 10% da população está infectada, mas o conhecimento sobre estas infecções e suas patogêneses estão emergindo recentemente (Willems et al. 2017). Embora a maior parte dos portadores de HTLV-I permaneça assintomáticos, o vírus também está associado com doenças graves que podem ser subdivididas em três categorias: síndromes inflamatórias (mielopatia associada ao HTLV-I/espástica tropical paraparesia e uveíte, e a associação da HAM/TSP

com outras doenças inflamatórias incluindo síndrome de Sjögren, artrite e alveolite), as doenças neoplásicas (adulto de células T de leucemia/linfoma), e infecções oportunistas (incluindo hiperinfecção *Strongyloides Stercoralis* dentre outros). Com isto, HTLV-I é o agente etiológico da HAM/TSP e ATL (Lairmore et al. 2012; Araujo et al. 2015; Sibon et al. 2015).

A maioria dos pacientes infectados por HTLV-I, permanece portadores assintomáticos ao longo da vida, e cerca de 0,25% a 3,8% dos indivíduos infectados desenvolvem HAM/TSP e outros 2% a 3% desenvolvem ATL (Kannagi et al. 2004). No sangue periférico, HTLV-I tem como alvo principal as células T CD4⁺ auxiliares (Jacobson 2002). A infecção por HTLV-I in vivo é obtida através de contato célula-a-célula entre as células T CD4⁺ saudáveis e células T CD4⁺ infectadas, e materiais virais são passados entre células através de sinapses virológicas (Bangham 2000, 2003). A infecção pelo HTLV-I provoca uma forte resposta citotóxica de linfócitos T (CTL) (Bollinger et al. 2009). Por um lado, CTL tem um papel protetor através da regulação da carga proviral, e, por outro, a evidência sugere que a citotoxicidade da CTL é, em última análise, responsável pela desmielinização do sistema nervoso central (SNC), o que resulta na HAM/TSP (Asquith and Bangham 2008).

Um quarto de século depois de sua primeira descrição, HTLV-I ainda é uma infecção pouco reconhecida. Muitos dos infectados permanecem assintomáticos, contribuindo assim, para a transmissão silenciosa do vírus. Uma vez que mesmo os indivíduos não infectados possam obter várias doenças associadas, a possibilidade de infecção por HTLV-I muitas vezes passa despercebido (Verdonck et al. 2007).

Por outro lado, sistemas de equações diferenciais não-lineares são usados para compreender o processo físico que acredita ser inerente as equações estudadas. Estudar de forma detalhada esses sistemas, possibilita o desenvolvimento e a compreensão de processos complexos e detalhados, uma vez que as equações recorrentes a um dado fenômeno são mais complexas quanto mais próximo se está de sua descrição (Varalta et al. 2014).

Neste contexto, a descrição do HTLV-I em termos matemáticos é um modelo de

difícil modelagem tanto pelas variáveis envolvidas quanto a dados estatísticos, uma vez que o estado de latência pode durar décadas. Em meio disso, os modelos matemáticos que descrevem a resposta imunológica é de grande valia, pois apresentam resultados pertinentes ao conhecido na literatura e também pela importância e relevância deste estudo envolvendo aspectos de sistemas dinâmicos que segue a intensa busca de soluções viáveis, práticas e permanentes para a população afetada.

1.5 Objetivos

O objetivo desta tese é a caracterização da resposta do sistema imunológico frente a infecções virais por HTLV-I utilizando modelos matemáticos não-lineares, derivados das clássicas equações de Lotka-Volterra, e ferramentas de análise usuais em dinâmica não-linear.

São utilizados três modelos representativos de infecção por HTLV-I. O primeiro é baseado no modelo proposto por Lang and Li (2012) com algumas alterações relacionadas a função resposta CTL e ao termo relativo a infecção de células não infectadas, fundamentadas em publicações recentes. Este modelo será utilizado para entender a influência dos parâmetros relacionados a resposta CTL, inclusive a função resposta CTL.

É proposto então, um modelo de infecção por HTLV-I que é estudado e descrito no Capítulo 3. Este segundo modelo estudado, dado pelo sistema (3.1), é uma simplificação do modelo descrito na seção 1.3.1, que inclui as informações sobre as interações entre HLA e iKIR. Este modelo será utilizado para estudar a influência da taxa de lise e taxa de mortalidade na resposta do sistema imunológico, sendo estes os parâmetros usados para representar as características de HLA (parâmetro a_4) e iKIR (parâmetro μ_3), com apenas um tipo de células T CD8⁺. Finalmente, o último modelo apresentado, dado pelo sistema (3.31), refere-se a adição do parâmetro (λ_3) relativo a produção de células T CD8⁺ ao modelo simplificado.

Com isto, serão aplicadas técnicas de análise de sistemas dinâmicos não-lineares,

como análise de resposta no tempo e em espaço de estados, construção de diagramas de bifurcação, computação e visualização de bacias de atração, e determinação de mapas de estabilidade, essenciais para um entendimento substancial dos fenômenos presentes no sistema. Utilizando o conceito de integridade dinâmica (McDonald et al. 1985; Soliman and Thompson 1989; Rega and Lenci 2005; Lenci et al. 2013), originalmente sugerido para sistemas mecânicos, a sensibilidade da resposta imunológica a variações das condições do indivíduo (como a presença de outras infecções, ou de outra doença) e do ambiente será estabelecida.

Em relação a trabalhos futuros, a partir das técnicas desenvolvidas e resultados obtidos nesta tese, será possível definir um procedimento para caracterizar se a progressão da infecção levará ao desenvolvimento da doença, ou se o sistema imunológico será capaz de eliminar a infecção. Este procedimento terá o propósito de ser um mecanismo auxiliar para realizar diagnósticos mais rápidos e precisos para diversas patologias.

1.6 Estrutura da Tese

Nesta tese, estuda-se a modelagem matemática por meio de equações diferenciais ordinárias aplicada a dinâmica de infecções por HTLV-I. Esta tese está dividida da seguinte forma:

No Capítulo 1, tem-se uma breve introdução relativa a esta pesquisa e também os principais modelos de equações diferenciais ordinárias pertinentes ao HTLV-I e suas peculiaridades.

No Capítulo 2, é apresentado um modelo de HTLV-I proposto por Lang and Li (2012), com algumas alterações na função resposta CTL. Por conta disto, a análise de histerese e variação paramétrica demonstrou a presença de diversos tipos de equilíbrio e também, as expressões para os pontos de equilíbrio e critérios de estabilidade são dados como função da taxa de mortalidade CTL, taxa de lise mediada por CTL e o parâmetro n da função sigmoideal da resposta CTL.

No Capítulo 3, é discutido dois modelos que abordam as interações entre HLA e iKIR, e também, parâmetros para representar suas características. Estes modelos não levam em consideração os termos de saturação e consideram apenas uma população de células T CD8⁺. A principal diferença entre eles é que foi atribuído um parâmetro relativo a concentração de células T CD8⁺ e por conta disso, observa-se uma mudança em seus pontos de equilíbrio e análise de estabilidade.

O Capítulo 4 é apresentado as conclusões. E, o Capítulo 5, lista as produções científicas referentes a este trabalho.

Por fim, o Capítulo A é o Apêndice.

Capítulo 2

Modelo de infecção por HTLV-I

Neste capítulo, é apresentado um modelo simples proposto por Lang and Li (2012), análise da influência paramétrica, verificação de histerese, função resposta CTL para $n = 1, 2$ e 3 e análise de sua estabilidade.

Lang and Li (2012) estudaram a presença de diversos tipos de equilíbrio em um modelo de HTLV-I, a dinâmica da resposta CTL in vivo e patogênese do HAM/TSP. O modelo descreve a relação entre células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) e também, possui um parâmetro n referente a um ajuste da curva sigmoideal e neste trabalho será assumido um número inteiro positivo. O modelo não leva em consideração a população de vírus, pois o HTLV-I não é presente no sangue como partículas virais livres. O modelo é expresso por

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x, \\ \dot{y} &= \sigma \beta xy - a_4 yz - \mu_2 y, \\ \dot{z} &= cyf(z) - \mu_3 z.\end{aligned}\tag{2.1}$$

no qual a função resposta CTL, $f(z)$, é dada por

$$f(z) = \frac{z^n}{z^n + \alpha}.\tag{2.2}$$

No caso do HTLV-I, as células T CD4⁺ não infectadas x são produzidas com uma taxa λ_1 , morrem em uma taxa μ_1 e tem taxa de transmissibilidade infecciosa β . As células T CD4⁺ infectadas y , que são produzidas com uma taxa σ denotada por coeficiente de transmissibilidade, normalmente tem uma taxa μ_2 de mortalidade e a_4 é a taxa de lise pela ação dos CTL, usualmente denotada como a “eficácia” CTL. Finalmente, os linfócitos T citotóxicos (CTL) z , são produzidos e possuem uma capacidade de resposta citotóxica com taxa c e morrem em uma taxa μ_3 , cujo parâmetro μ_3 denota as células T CD8⁺ específicas do HTLV-I e o coeficiente de proliferação é dado por $cyf(z)$. A capacidade de resposta CTL depende da frequência de contato e a efetividade de ligação entre receptores de células T e as moléculas MHC-I.

De acordo com as premissas anteriores o diagrama de transferência para o sistema de equações diferenciais é dado por:

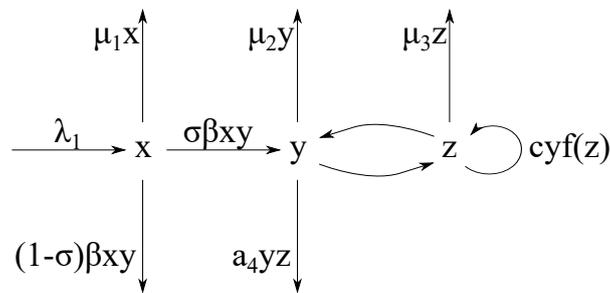


Figura 2.1: Diagrama de transferência.

O CTL é um tipo de célula imunológica responsável por eliminar as células infectadas do organismo, o que por sua vez, serve como um hospedeiro para as partículas virais. Assim, existem inúmeros pares de presa-predador no mesmo sistema. Por exemplo, o número de células não infectadas diminui a medida que elas são atacadas por partículas virais livres e tornam-se assim células infectadas (representadas pelo termo βxy), e o número de células infectadas diminuem a medida que elas são eliminadas pelos CTL (representadas pelo termo $a_4 yz$).

Como demonstrado por Lang and Li (2012), este sistema possui três tipos de equilíbrio. O primeiro é relacionado a um organismo sem infecção, o segundo é relacionado

a um estado chamado hospedeiro assintomático, e o terceiro é relacionado ao desenvolvimento de HAM/TSP. Assim, mostra-se a influência dos parâmetros relacionados com a taxa de produção das células T CD4⁺ não infectadas (λ_1) e a taxa de produção de CTL (c). No contexto de modelos biológicos, as condições iniciais representam o número de células não infectadas, número de células infectadas, partículas virais e CTL no momento da exposição (Nowak and May 2000).

2.1 Pontos de Equilíbrio

No âmbito biológico, um ponto de equilíbrio pode ser interpretado como o estado em que o paciente não apresenta infecção, ou tem uma infecção contínua (Nowak and May (2000)). Matematicamente, um ponto de equilíbrio é definido por:

Seja $F: \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ da classe C^1 e considere $\dot{y} = F(y)$.

Definição: Um ponto $y_0 \in \Omega$ é um ponto de equilíbrio de $\dot{y} = F(y)$ se a função constante $\phi(t) = y_0, \forall t \in \mathbb{R}$ é solução desta equação.

Proposição: $y_0 \in \Omega$ é um ponto de equilíbrio de $\dot{y} = F(y)$ se e somente se $F(y_0) = 0$.

Assim, dado o sistema estudado:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x \\ \dot{y} &= \sigma \beta xy - a_4 yz - \mu_2 y \\ \dot{z} &= cyf(z) - \mu_3 z\end{aligned}\tag{2.3}$$

no qual a função de resposta CTL, $f(z)$, é dada por

$$f(z) = \frac{z^n}{z^n + \alpha}.\tag{2.4}$$

Para encontrar os pontos de equilíbrio, o sistema deve satisfazer

$$\begin{aligned}
\lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x &= 0 \\
\sigma \beta xy - a_4 yz - \mu_2 y &= 0 \\
cy \left[\frac{z^n}{z^n + \alpha} \right] - \mu_3 z &= 0
\end{aligned} \tag{2.5}$$

Em suma, o sistema possui três equilíbrios que serão discutidos com mais detalhes posteriormente e podem ser reescritos na forma : $P_1 = (\frac{\lambda_1}{\mu_1}, 0, 0)$, $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, 0)$ e $P_3 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$.

2.1.1 Região Pertinente

De acordo com Gómez-Acevedo et al. (2010), o sistema apresentado em (2.1) é invariante positivamente em \mathbb{R}_+^3 , uma vez que a população celular tem quantidades não negativas e com isto, será restringida as análises deste modelo em \mathbb{R}_+^3 (Li and Shu 2011).

A partir da primeira equação do sistema (2.1): $\dot{x} \leq \lambda_1 - \mu_1 x$ isto implica que $x(t) \leq \frac{\lambda_1}{\mu_1}$ para todo $t \geq 0$ se $x(0) \leq \frac{\lambda_1}{\mu_1}$ e assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} x \leq \frac{\lambda_1}{\mu_1}$.

Adicionando a primeira com a segunda equação, tem-se

$$(x + y)' = \lambda_1 - \mu_1 x - \beta xy + \sigma \beta xy - \mu_2 y - pyz \Rightarrow (x + y)' = \lambda_1 - \mu_1 x - (1 - \sigma)\beta xy - \mu_2 y - pyz.$$

Então, $(x+y)' = \lambda_1 - \mu(x+y)$, onde $\mu = \min \{\mu_1, \mu_2\}$. Assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} (x+y) \leq \frac{\lambda_1}{\mu}$.

A partir desta relação, conclui-se que para uma solução (x, y, z) de (2.1) com $x(0) + y(0) \leq \frac{\lambda_1}{\mu}$, segue a seguinte inequação diferencial: $z' \leq cy - \mu_3 z \leq c \frac{\lambda_1}{\mu} - \mu_3 z$, e assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} z \leq \frac{c\lambda_1}{\mu_3 \mu}$.

Dessa forma, o sistema dinâmico (2.1) pode ser analisado de acordo com a região positivamente invariante viável (Γ) descrito por Gómez-Acevedo et al. (2010) como:

$$\Gamma = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{R}_+^3 : x \leq \frac{\lambda_1}{\mu}, x + y \leq \frac{\lambda_1}{\mu}, z \leq \frac{c\lambda_1}{\mu_3 \mu} \right\}.$$

Neste modelo, a reprodução básica com relação a infecção viral e ao CTL é dada por R_0 e R_1 respectivamente. Esta relação descreve a número médio de células recém

infectadas, geradas a partir de uma célula infectada no início do processo de infecção. Ou seja, no momento da infecção, todas as células são não infectadas (em termos de epidemiologia, todas as células são suscetíveis a infecção), e dessa forma, ainda não teve a resposta CTL ($z(t) = 0$). De fato, além do equilíbrio P_1 , o sistema tem dois equilíbrios relacionados as infecções crônicas, sendo $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, 0)$ e $P_3 = (x^*, y^*, z^*)$ na região Γ , sendo $\bar{x}, \bar{y}, (x^*, y^*, z^*)$ todos estritamente positivos. O equilíbrio P_2 está relacionado a um estado chamado hospedeiro assintomático, ou seja, a infecção não apresenta nenhuma resposta do CTL, enquanto que P_3 está associado ao desenvolvimento do HAM/TSP, cuja infecção possui uma resposta CTL persistente. Assim, quando um dos três estados permanentes do sistema eventualmente se instala, determina-se uma combinação de dois parâmetros limiares¹, $R_0 = \frac{\sigma\beta\lambda_1}{\mu_2\mu_1}$ e $R_1 = \frac{\sigma\beta\lambda_1c}{\mu_2(\mu_1c + \beta\mu_3\alpha)}$ onde R_0 é essencialmente denotada pelos ecologistas como “taxa de reprodução básica”, sendo uma relação adimensional, não uma taxa. No caso de infecção viral, R_0 é o número médio de células infectadas que derivam de alguma célula infectada no começo da infecção. Se cada célula produz em média menos que uma nova célula infectada, então $R_0 < 1$, dessa forma, a infecção não irá se alastrar e o inóculo inicial viral desaparecerá. Se cada célula infectada produz mais que uma nova célula infectada, então $R_0 > 1$, com isso a infecção irá se propagar (Gómez-Acevedo et al. (2010); Nowak and May (2000)).

Também de acordo com Gómez-Acevedo et al. (2010), $R_1 < R_0$ sempre se mantém e é possível três resultados a seguir:

- Se $R_0 \leq 1$, o equilíbrio P_1 é globalmente estável na região Γ , e nenhuma infecção crônica pelo HTLV-I é possível;
- Se $R_1 \leq 1 < R_0$, então P_1 é instável e P_2 é estável, assim, todas as soluções no interior de Γ convergem para P_2 . Neste caso, a infecção com HTLV-I sempre se torna crônica, mas nenhuma resposta de CTL pode ser estabelecida. O sistema se

¹No sistema, $\dot{y} = \sigma\beta xy - pyz - \mu_2 y = 0 \Rightarrow y(\sigma\beta x - \mu_2) = 0 \Rightarrow x = \frac{\mu_2}{\sigma\beta}$. Assim, com $y = 0$, tem-se $\lambda_1 - \mu_1 x = 0 \Rightarrow \lambda_1 - \mu_1 \left(\frac{\mu_2}{\sigma\beta}\right) = 0 \Rightarrow \left(\frac{\mu_2\mu_1}{\sigma\beta}\right) = \lambda_1 = R_0 \Rightarrow R_0 = \frac{\sigma\beta\lambda_1}{\mu_2\mu_1}$

comporta como o de um portador assintomático;

- Se $1 < R_1$, tanto P_1 quanto P_2 são instáveis. A HAM/TSP relacionado ao equilíbrio P3 no interior de Γ é estável. Sistema (2.5) é uniformemente persistente e todas as soluções persistentes convergem para P3. Neste caso, tanto a infecção com HTLV-I crônica quanto uma resposta de CTL positiva a longo prazo são estabelecidas.

2.1.2 Pontos de equilíbrio para função resposta CTL para $n = 1$

O modelo (3.1) possui três pontos de equilíbrio onde as expressões serão discutidas posteriormente. Os valores para as variáveis no equilíbrio serão denotadas por \bar{x} , \bar{y} , \bar{z} . Será considerado primeiramente a função do CTL quando $n = 1$. Assim, os pontos de equilíbrio satisfazem

$$\begin{aligned}\lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x &= 0 \\ \sigma \beta xy - a_4 yz - \mu_2 y &= 0 \\ cy \left[\frac{z}{z + \alpha} \right] - \mu_3 z &= 0\end{aligned}\tag{2.6}$$

Primeiro ponto de equilíbrio – P_1

Relevando a primeira equação do sistema (2.6),

$$\bar{x} = \frac{\lambda_1}{\beta \bar{y} + \mu_1}\tag{2.7}$$

A partir da segunda expressão, a condição para o equilíbrio é dada por:

$$\bar{y} = 0 \vee \sigma \beta \bar{x} - a_4 \bar{z} - \mu_2 = 0\tag{2.8}$$

Considerando a primeira possibilidade ($\bar{y} = 0$) na equação (2.7), então $\bar{x} = \lambda_1/\mu_1$ e, a partir da terceira expressão, $\bar{z} = 0$.

Dessa forma, o primeiro ponto de equilíbrio sempre existe e é dado por

$$P_1 = \left(\frac{\lambda_1}{\mu_1}; 0; 0 \right). \quad (2.9)$$

Este ponto de equilíbrio representa uma condição sem células infectadas e, consequentemente, sem uma resposta CTL.

Segundo ponto de equilíbrio – P_2

Considerando a segunda possibilidade na equação (2.8), e usando a equação (2.7), as expressões para \bar{x} e \bar{y} são

$$\bar{x} = \frac{\lambda_1}{\beta\bar{y} + \mu_1} \quad \bar{y} = \frac{\sigma\beta\lambda_1 - \mu_1(a_4\bar{z} + \mu_2)}{(a_4\bar{z} + \mu_2)\beta} \quad (2.10)$$

A partir da terceira equação (2.8), a terceira condição para o equilíbrio é dada por

$$\bar{z} = 0 \quad \vee \quad \frac{c\bar{y}}{\bar{z} + \alpha} - \mu_3 = 0. \quad (2.11)$$

Considerando a primeira possibilidade ($\bar{z} = 0$) e em termos de R_0 na equação (2.10), o segundo ponto de equilíbrio é dado por

$$P_2 = \left(\frac{\mu_2}{\beta\sigma}; \frac{\beta\sigma\lambda_1 - \mu_1\mu_2}{\mu_2\beta}; 0 \right). \quad (2.12)$$

Este ponto de equilíbrio representa uma infecção assintomática, isto é, uma condição com um número constante de células infectadas mas sem uma resposta CTL. Este ponto sempre existe se $R_0 > 1$.

Terceiro ponto de equilíbrio – P_3

A partir da terceira equação, se $\bar{z} \neq 0$, as expressões para \bar{x} e \bar{y} são

$$\bar{x} = \frac{\mu_2 + a_4 \bar{z}}{\sigma \beta} \qquad \bar{y} = \frac{\mu_3}{c} (\bar{z} + \alpha) \qquad (2.13)$$

Atribuindo estes valores na primeira equação do sistema 2.6, tem-se

$$\frac{\lambda_1 \sigma \beta c}{\sigma \beta c} - \frac{\mu_2 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha)}{\sigma \beta c} - \bar{z} \left[\frac{a_4 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha) + \beta \mu_2 \mu_3}{\sigma \beta c} \right] - \bar{z}^2 \left[\frac{a_4 \beta \mu_3}{\sigma \beta c} \right] = 0 \qquad (2.14)$$

Considerando, $\zeta = \frac{\mu_2 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha)}{\sigma \beta c}$ e lembrando que $R_1 = \frac{\sigma \beta \lambda_1 c}{\mu_2 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha)}$, segue

$$g(z) = \zeta \left\{ R_1 - 1 - \bar{z} \left[\frac{a_4}{\mu_2} + \frac{\beta \mu_3}{(\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha)} \right] - \bar{z}^2 \left[\frac{a_4 \beta \mu_3}{\mu_2 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha)} \right] \right\} \qquad (2.15)$$

Observe que $g(0) = \zeta(R_1 - 1)$, $g'(0) < 0$ e o gráfico de g é côncavo para baixo. Essas observações implicam que g possui uma única raiz positiva se $R_1 > 1$. Este ponto de equilíbrio está associado ao desenvolvimento de uma doença associada ao HTLV-I, HAM/TSP, cuja infecção possui uma resposta CTL persistente.

2.1.3 Pontos de equilíbrio para função resposta CTL no caso generalizado

Nesta seção, o sistema estudado passa a ter a função CTL em relação ao parâmetro n . Assim, os pontos de equilíbrio satisfazem

$$\begin{aligned}\lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x &= 0 \\ \sigma \beta xy - a_4 y z - \mu_2 y &= 0 \\ cy \left[\frac{z^n}{z^n + \alpha} \right] - \mu_3 z &= 0\end{aligned}\tag{2.16}$$

Atribuindo estes valores na primeira equação do sistema 2.16, tem-se

$$\frac{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2}{\sigma \beta} - \frac{1}{\sigma \beta c} \left\{ \beta \mu_3 a_4 z^2 + (\mu_1 a_4 c + \beta \mu_2 \mu_3) z^1 + \beta \mu_3 \alpha a_4 z^{2-n} + \beta \mu_2 \mu_3 \alpha z^{1-n} \right\} = 0\tag{2.17}$$

Dessa forma, os pontos de equilíbrio satisfazem²

$$\begin{aligned}\frac{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2}{\sigma \beta} - \frac{1}{\sigma \beta c} \left\{ \beta \mu_3 a_4 z^2 + (\mu_1 a_4 c + \beta \mu_2 \mu_3) z^1 + \beta \mu_3 \alpha a_4 z^{2-n} + \beta \mu_2 \mu_3 \alpha z^{1-n} \right\} &= 0 \\ \frac{\mu_3}{c} z^{1-n} (z^n + \alpha) &= y \\ \frac{\mu_2 + a_4 z}{\sigma \beta} &= x\end{aligned}\tag{2.18}$$

Para $n = 1$, tem-se

$x = \frac{\mu_2 + a_4 z}{\sigma \beta}$ e $y = \frac{\mu_3}{c} (z + \alpha)$. Em relação a variável z ,

$$\frac{1}{\sigma \beta c} \left\{ \lambda_1 \sigma \beta c - \mu_2 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha) - z [a_4 (\mu_1 c + \beta \mu_3 \alpha) + \beta \mu_3 \mu_2] - z^2 [a_4 \beta \mu_3] \right\} = 0$$

Note que o caso geral possui como caso particular $n = 1$, visto anteriormente.

²Note que a função em relação a variável z também pode ser escrita por $\frac{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2}{\sigma \beta} - \frac{1}{\sigma \beta c} \left\{ [(\mu_1 a_4 c + \beta \mu_2 \mu_3) z^1 + \beta \mu_3 a_4 z^2] + [\beta \mu_2 \mu_3 z^1 + \beta \mu_3 a_4 z^2 + \frac{\alpha}{z^n}] \right\} = 0$

2.2 Análise de Estabilidade

Nesta seção, a estabilidade de cada ponto de equilíbrio será estudada de acordo com o Jacobiano associado ao sistema (2.6), ou seja,

$$J = \begin{bmatrix} -\beta y - \mu_1 & -\beta x & 0 \\ \sigma \beta y & \sigma \beta x - a_4 z - \mu_2 & -a_4 y \\ 0 & \frac{cz}{z+\alpha} & \frac{cy(z+\alpha-z)}{(z+\alpha)^2} - \mu_3 \end{bmatrix} \quad (2.19)$$

Serão considerados Γ_1 , Γ_2 e Γ_3 autovalores (Boyce and DiPrima 2006).

2.2.1 Função de Resposta CTL com n=1

Tomando a função de resposta para n=1, como foi visto anteriormente para o sistema apresentado em (2.6), possuímos 3 pontos de equilíbrio, desta forma, será verificado cada um destes casos.

Ponto P_1

Aplicando o Jacobiano em P_1 , o respectivo polinômio característico é dado por

$$(-\mu_1 - \Gamma) \left(\frac{\sigma \beta \lambda_1}{\mu_1} - \mu_2 - \Gamma \right) (-\mu_3 - \Gamma) \quad (2.20)$$

com raízes

$$\Gamma_1 = -\mu_1 \quad \Gamma_2 = \frac{\sigma \beta \lambda_1}{\mu_1} - \mu_2 \quad \Gamma_3 = -\mu_3 \quad (2.21)$$

Como $\mu_2(R_0 - 1) > 0$, uma das raízes possui a parte real positiva então este ponto de equilíbrio é instável. Por outro lado, caso $\beta < \mu_1 \mu_2 / \lambda_1 \sigma$, este ponto de equilíbrio torna-se estável. Em termos numéricos, é estável para $\beta < 0,5$.

Ponto P_2

Aplicando o Jacobiano no segundo ponto de equilíbrio, o polinômio característico é dado por,

$$-\frac{(\Gamma\alpha\mu_2\beta + \alpha b\beta\mu_2 - \beta c\lambda_1\sigma + c\mu_1\mu_2)(\Gamma\beta\lambda_1\sigma + \beta\lambda_1\mu_2\sigma + \Gamma^2\mu_2 - \mu_2^2\mu_1)}{\mu_2^2\alpha\beta} \quad (2.22)$$

com raízes

$$\Gamma_1 = \frac{1}{\mu_2\beta\alpha} [-\mu_2\alpha\mu_3\beta + \beta c\lambda_1\sigma - \mu_2 c\mu_1]$$
$$\Gamma_{2,3} = \frac{1}{2} \left\{ \frac{-\beta\lambda_1\sigma \pm \sqrt{\beta^2\lambda_1^2\sigma^2 - 4\mu_2^2\beta\lambda_1\sigma + 4\mu_2^3\mu_1}}{\mu_2} \right\} \quad (2.23)$$

$$(2.24)$$

Em relação ao autovalor Γ_1 , para ser estável, a taxa de mortalidade (μ_2) deve satisfazer $\mu_2 > \frac{\beta c\lambda_1\sigma}{c\mu_1 + \alpha\beta\mu_3}$.

Para $\Gamma_{2,3}$, serem estáveis, a taxa de mortalidade (μ_2) deve satisfazer $\mu_2 < \frac{\beta\lambda_1\sigma}{\mu_1}$.

Ponto P_3

Observe que, o terceiro ponto de equilíbrio, a variável z é dada através de uma função, ou seja, para cada valor de z tem-se um x e um y associado.

Ou seja, dada a função:

$$g(z) = \frac{1}{\sigma\beta c} \{ \lambda_1\sigma\beta c - \mu_2(\mu_1 c + \beta\mu_3\alpha) - z^*[a_4(\mu_1 c + \beta\mu_3\alpha) + \beta\mu_2\mu_3] - (z^*)^2[a_4\beta\mu_3] \},$$

note que, $g(0) = \zeta(R_1 - 1)$, $g'(0) < 0$ e o gráfico de g é côncavo para baixo.

Essas observações implicam que g possui uma única raiz positiva se $R_1 > 1$. Então, para os nossos cálculos, sejam z_1 e z_2 , as raízes da função polinomial de segundo grau $g(t)$, é valido atribuir valores que satisfaçam : $z_1 \leq g(t) \leq z_2$.

Assim, será aplicado o Jacobiano primeiramente em z_1 e será feito a análise para que posteriormente, aplicar em z_2 , que são os extremos de interesse. A partir daí, será

verificado a partir de qual valor de z satisfaz nosso problema.

Considerando

$$B = \alpha^2 \mu_3^2 \beta^2 a_4^2 - 2\mu_2 \alpha \mu_3^2 \beta^2 a_4 + 2\alpha \mu_3 \beta c \mu_1 a_4^2 + 4\mu_3 \beta^2 c \lambda_1 a_4 \sigma + \mu_2^2 \mu_3^2 \beta^2 - 2\mu_2 \mu_3 \beta c \mu_1 a_4 + c^2 \mu_1^2 a_4^2$$

as raízes de $g(z)$ são:

$$z_{1,2} = \frac{1}{2} \frac{1}{a_4 \beta \mu_3} \left[-\alpha \mu_3 \beta a_4 - \beta \mu_2 \mu_3 - c \mu_1 a_4 \pm \sqrt{B} \right] \quad (2.25)$$

Numericamente,

$$z_1 = 0.32 \pm 3.24i; -1.04 \quad z_2 = -0.18 \pm 0.68i; -0.98 \quad (2.26)$$

As expressões no equilíbrio para \bar{x} e \bar{y} , podem ser reescritas da forma

$$\bar{x} = \frac{\mu_2 + a_4 z}{\sigma \beta} \quad \bar{y} = \frac{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2 - \mu_1 a_4 z}{\beta(\mu_2 + a_4 z)} \quad (2.27)$$

E, substituindo na terceira expressão do sistema (2.6), a função sigmoideal pode ser reescrita,

$$f(z) = \frac{\mu_3}{c} \left[\frac{z}{\frac{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2 - \mu_1 a_4 z}{\beta(\mu_2 + a_4 z)}} \right] \quad (2.28)$$

Assim, será mostrado que \bar{z} é uma solução possível da equação $f(z) = h(z)$, onde

$$h(z) = \frac{\mu_3 \beta}{c} \left[\frac{\mu_2 z + a_4 z^2}{\lambda_1 \sigma \beta - \mu_1 \mu_2 - \mu_1 a_4 z} \right] := f(z) \quad (2.29)$$

Note que $h(z)$ é côncava para cima com raízes $(-\frac{\mu_2}{a_4}, 0)$.

Graficamente, uma solução de \bar{z} corresponde a uma intersecção do primeiro quadrante dos gráficos de $f(z)$ e $h(z)$.

Para $0 \leq z \leq \frac{\mu_2}{a_4}(R_0 - 1)$, $h(z) \geq 0$ é côncava para cima, enquanto $f(z)$ pode mudar

a sua concavidade quando $n \geq 2$. Dessa forma, pode não ter exatamente uma ou duas interseções. Assim, com $R_0 > 1$, pode haver nenhum, somente um, ou dois pontos de equilíbrio.

2.3 Influência Paramétrica

Dado um sistema para ser analisado, seu comportamento está intrinsecamente ligado aos parâmetros utilizados. E muitas vezes é possível observar mudanças no comportamento do sistema apenas variando alguns parâmetros e observando o deslocamento do sistema. A seguir, será mostrada a influência paramétrica do sistema apresentado em 2.1 e para isso, será mostrado o histórico no tempo e a variação de cada parâmetro. Em relação aos exemplos numéricos apresentados nesta tese, foram utilizados o solver Runge-Kutta de quarta ordem por ser o mais usado na solução numérica de problemas com equações diferenciais ordinárias. No caso da variação paramétrica, para cada valor atribuído ao parâmetro, fez-se uma integração e plotou-se o valor máximo encontrado. As seguintes simulações consideram o conjunto básico de parâmetros apresentados em Lang and Li (2012), $\lambda_1 = 2$, $\beta = 1$, $\mu_1 = 1$, $\sigma = 1$, $p = 1$, $\mu_2 = 1$, $c = 3.85$, $b = 0.5$, $\alpha = 0.45$ e em relação a função de resposta CTL, $n = 2$. Vale ressaltar que foram consideradas as seguintes condições iniciais $(2, 0.25, 0.5)$ e para cada variação dos parâmetros, os demais foram considerados fixos e variando tanto para maiores valores do parâmetro, quanto posteriormente, para valores menores para verificação de pontos de equilíbrio.

Em meio disso, quando estuda-se o comportamento de um dado parâmetro, é útil fazer a variação do mesmo tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor deste parâmetro para verificar possíveis casos de histerese. Desta forma, o padrão utilizado para apresentar as figuras é que a curva em rosa é do maior para o menor valor e utilizando como condição inicial o último valor obtido antes de atualizar o parâmetro, em contraponto, a curva em preto denota os valores do menor para o maior valor do parâmetro.

É utilizada a função resposta CTL, $f(z)$, que é dada por

$$f(z) = \frac{z^n}{z^n + \alpha}. \quad (2.30)$$

Com o intuito de conhecer a influência exercida por esta função no conjunto de equações diferenciais propostas por Lang and Li 2012, além do termo quadrático da função estudada primeiramente, será atribuído grau $n = 1$, $n = 3$ e $n = 5$ para a mesma. Essas curvas serão apresentadas no Apêndice.

Em suma, a taxa de mortalidade do CTL, parâmetro b , apresenta sensibilidade com pelo menos 2 tipos de evolução. Nesta seção, será verificado a sensibilidade de cada parâmetro do sistema proposto utilizando tanto a variação paramétrica quanto verificação de histerese e também, a variação do grau da função de resposta do CTL para que se tenha uma análise mais ampla de cada influência.

No caso da verificação de histerese, isto é, quando as curvas possuem comportamento diferente para entrada crescente em relação a entrada decrescente, será discutido para cada parâmetro, e, nos casos em que as duas curvas coincidem na totalidade, significa que só existe um equilíbrio. Esse equilíbrio pode ser estático ou ciclo-limite.

Nos casos em que pelo menos um trecho das curvas não coincidem, significa que neste trecho existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes. O sistema vai para um ou outro dependendo das condições iniciais. Nas simulações, as condições iniciais variam de forma crescente e posteriormente decrescente, por isso os dois equilíbrios são encontrados.

Serão apresentados os históricos no tempo de cada parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z), verificação de histerese de cada parâmetro e também a influência da função resposta CTL para $n = 1, 3$ e 5 .

Essas considerações serão discutidas com mais detalhes nas próximas subseções.

$\beta > 0.5$, P_1 é instável e como todas as variáveis são diferente de zero, este histórico no tempo representa P_3 .

Para a variação paramétrica, variou-se β em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) da seguinte forma, variou-se entre o maior e o menor valor atribuído nas figuras 2.2 e 2.3, ou seja, foi considerado uma faixa de $0.001 \leq \beta \leq 2$.

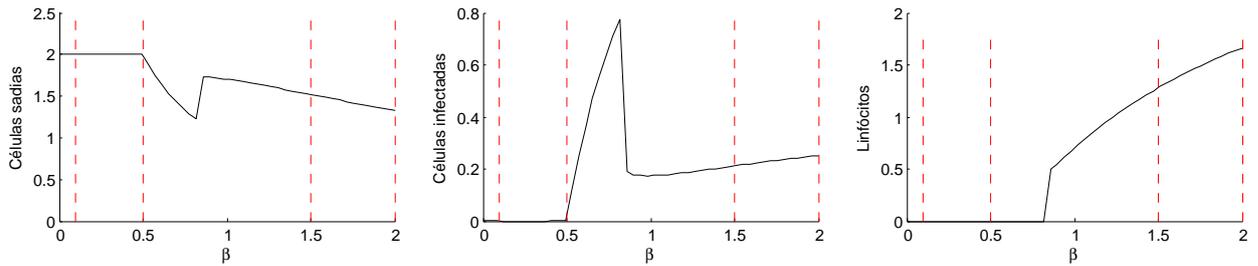


Figura 2.4: Variação do Parâmetro β .

As curvas apresentadas na figura 2.4, crescem ao longo do tempo com excessão no intervalo $0.5 \leq \beta \leq 1$. Neste intervalo, as curvas tem um pico, demonstrando assim, uma inversão no crescimento e também, aonde há mudança dos pontos de equilíbrio.

Verificação de histerese para β

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese, isto é, será apresentado variação paramétrica e o histórico no tempo. Para verificar o comportamento em relação a variação paramétrica, tem-se

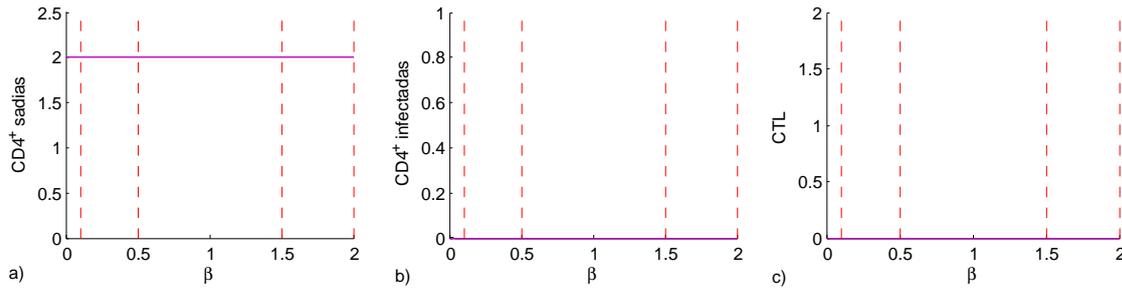


Figura 2.5: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro β .

Nota-se que na figura 2.5 as duas curvas se coincidem em sua totalidade, demonstrando assim que existe apenas um equilíbrio, P_1 . Quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor, o histórico no tempo é

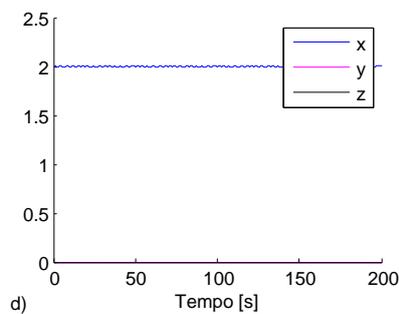


Figura 2.6: Histórico do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais.

Na figura 2.6, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor, a variação paramétrica do maior para o menor valor é dada por

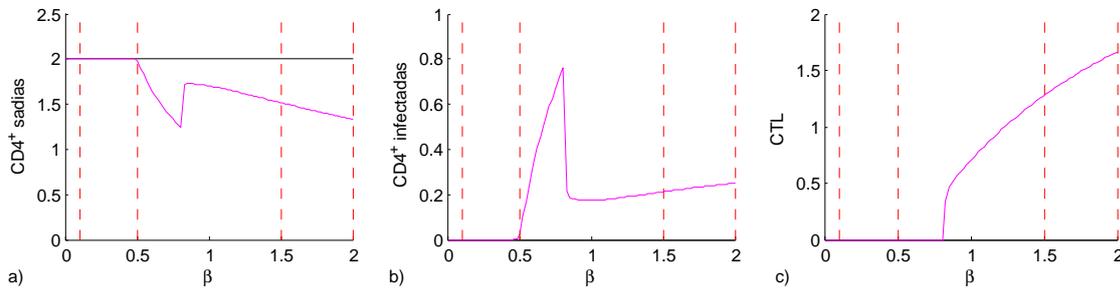


Figura 2.7: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro β .

Note que, diferentemente da figura 2.5, onde as curvas se sobrepõem, a figura 2.7 apresenta pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, significando assim, que neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes. O histórico no tempo é dado por

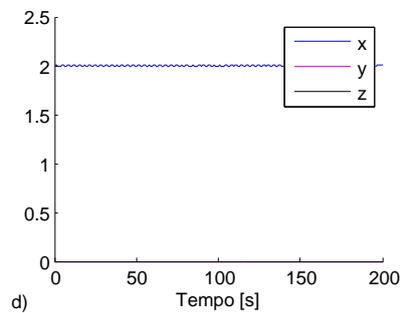


Figura 2.8: Histórico do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais.

Em suma, as figuras 2.5 e 2.7 é possível identificar os intervalos de existência de pelo menos dois pontos de equilíbrio. Primeiramente, na figura 2.7-(a) para $0 < \beta < 0.5$, a curva magenta e preta se sobrepõem em $x \neq 0$ enquanto que para 2.7-(b) e 2.7-(c) tem-se que $y = z = 0$. Para $\beta > 0.5$, tanto em 2.7-(b) quanto 2.7-(c) a curva preta é constante em zero. Com estas considerações, conclue-se que a curva em preto representa P_1 enquanto que a magenta P_3 .

2.3.2 Taxa de mortalidade de células T CD4⁺ não infectadas (μ_1)

Em relação a taxa de mortalidade de células T CD4⁺ não infectadas (μ_1), será mostrado o histórico no tempo em termos de μ_1 pelas células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue nas figuras 2.9 e 2.10, bem como sua variação paramétrica em relação as condições iniciais. Dessa forma,

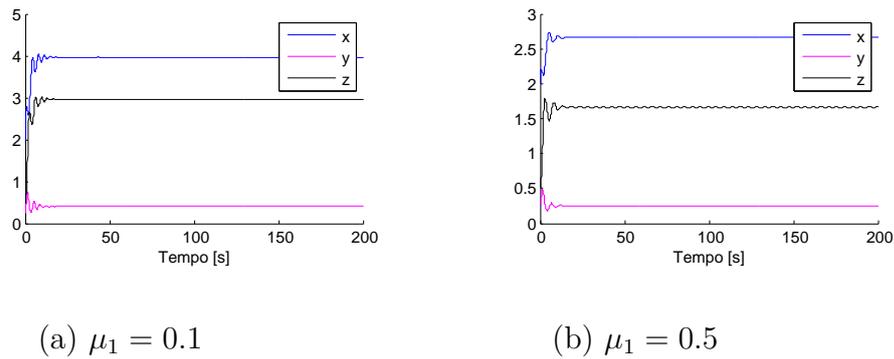


Figura 2.9: Histórico do Parâmetro μ_1 para $\mu_1 = 0.1$ e 0.5 .

Na figura 2.9, inicialmente, as curvas apresentam uma oscilação e se estabilizam para $t \geq 25$. E, em termos numéricos, para $\mu_1 < 1,5$, P_1 e P_2 são instáveis e por isso, tende ao P_3 .

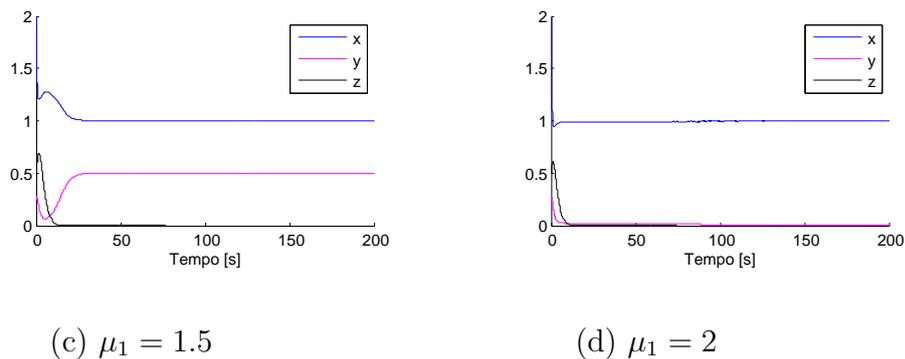


Figura 2.10: Histórico do Parâmetro μ_1 para $\mu_1 = 1.5$ e 2 .

Na figura 2.10, inicialmente, as curvas apresentam uma oscilação e se estabilizam

para $t \geq 25$. E, para $\mu_1 = 1.5$ é apresentado o P_2 enquanto que para $\mu_1 > 2$, é dado o P_1 que satisfaz sua condição de estabilidade.

Para a variação paramétrica, variou-se μ_1 em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) da seguinte forma, variou-se entre o menor e o maior valor atribuído nas figuras 2.9 e 2.10, ou seja, foi considerado uma faixa de $0.1 \leq \mu_1 \leq 2$.

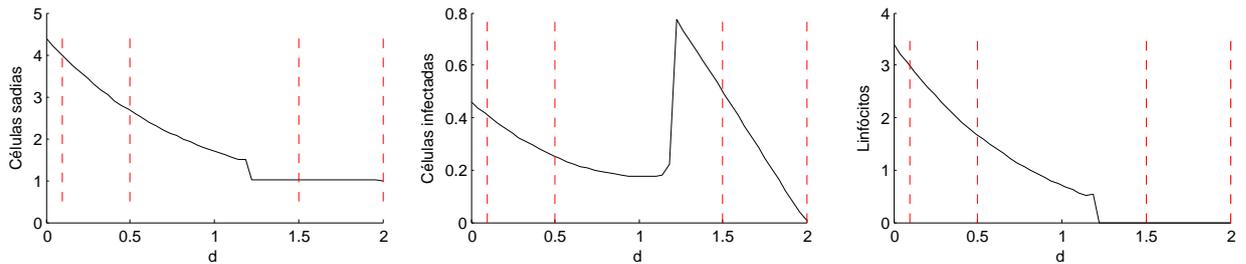


Figura 2.11: Variação do Parâmetro μ_1 .

As curvas apresentadas na figura 2.11, decaem inicialmente, tendo um pico no intervalo $1 \leq \mu_1 \leq 1.5$, significando uma inversão em seu decaimento e também, aonde há mudança dos pontos de equilíbrio.

Verificação de histerese para μ_1

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor de entrada para a verificação de possíveis casos de histerese, isto é, será apresentado variação paramétrica e o histórico no tempo. Desta forma, tem-se

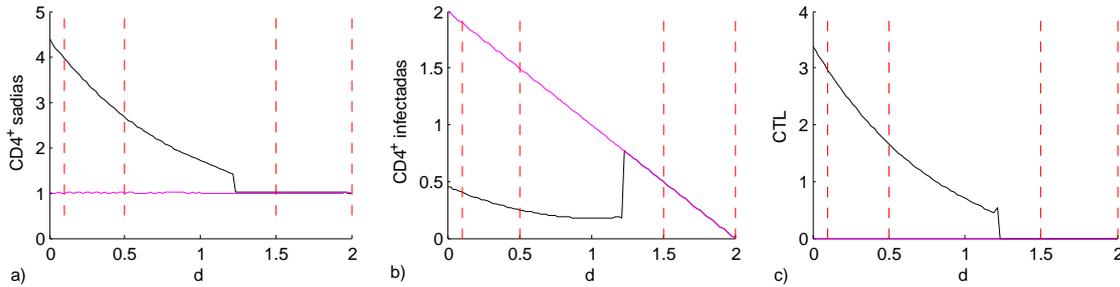


Figura 2.12: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro μ_1 .

Note que, na figura 2.12, as curvas possuem pelo menos um trecho em que não coincidem, significando assim, a existência de pelo menos dois equilíbrios coexistentes neste trecho. A curva em preto é referente ao P_3 uma vez que é diferente de zero em todas as curvas da figura 2.12, enquanto que, a magenta refere-se ao P_2 pois apresenta $z = 0$.

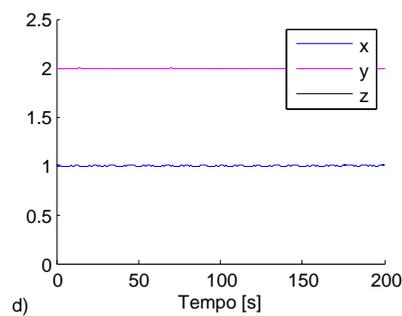


Figura 2.13: Histórico do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais.

As curvas apresentadas na figura 2.13 são referentes ao P_2 e não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor, a variação paramétrica é dada por

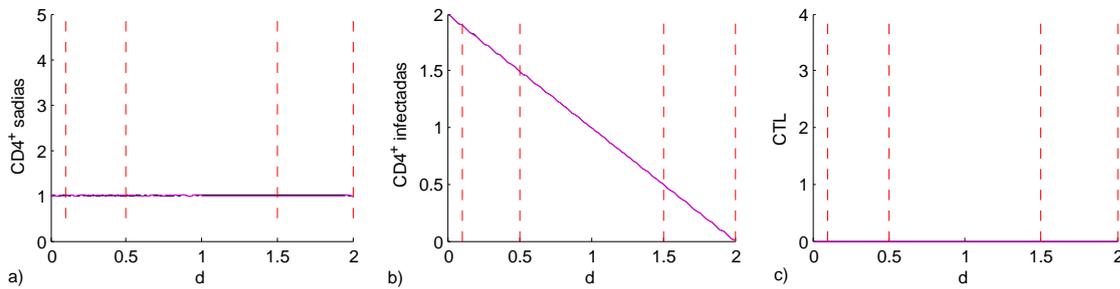


Figura 2.14: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro μ_1 .

Note que na figura 2.14 (b), as curvas não coincidem em sua totalidade, significando assim a coexistência de pelo menos dois equilíbrios neste trecho. Neste caso, a curva em preto é referente ao P_1 pois $y = z = 0$, enquanto que a magenta é relativa ao P_2 pois $z = 0$.

O histórico no tempo, do maior para o menor valor, é dado por

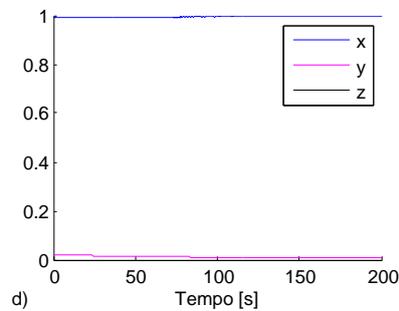


Figura 2.15: Histórico do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais.

As curvas na figura 2.15 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo e também descrevem P_2 .

2.3.3 Coeficiente de transmissibilidade (σ)

Para entender o comportamento da taxa de produção de células T CD4⁺ infectadas, ou também denotado por coeficiente de transmissibilidade (σ), será mostrado o histórico no tempo em termos de σ em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue nas figuras 2.16 e 2.17 para $0.1 \leq \sigma \leq 2$,

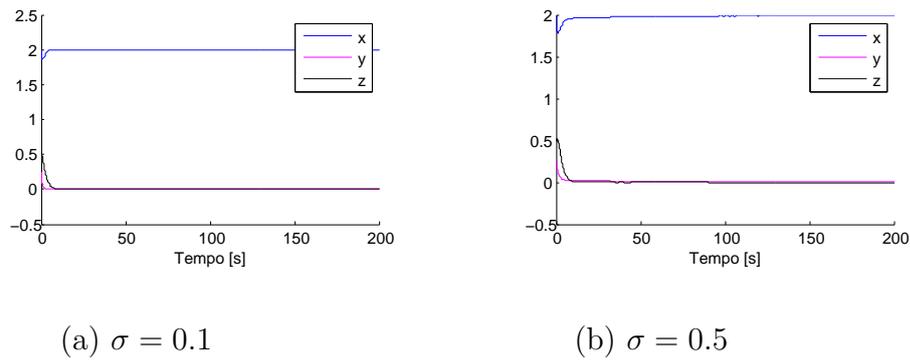
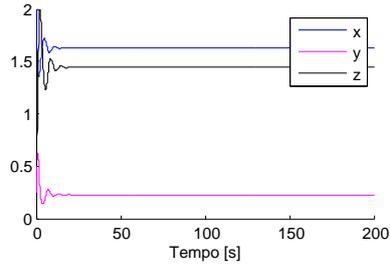


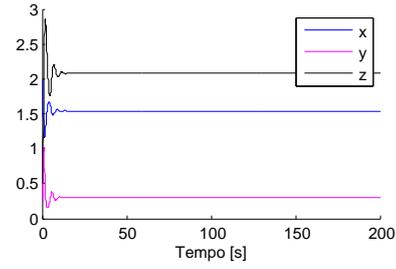
Figura 2.16: Histórico do Parâmetro σ para $\sigma = 0.1$ e 0.5 .

Na figura 2.16, células T CD4⁺ não infectadas possuem um pequeno crescimento inicialmente, e se estabilizam logo depois. Nota-se também que, as células T CD4⁺ infectadas e resposta CTL tem um pequeno decaimento e se estabilizam. Em termos numéricos, para a faixa básica de parâmetros, as curvas apresentadas na figura 2.16 representam P_1 o que condiz com a condição de estabilidade para $\sigma < 0.5$.

Inicialmente, na figura 2.17, as curvas possuem uma pequena oscilação e posteriormente se estabilizam para $t \geq 25$. Essas curvas apresentadas, representam P_3 , uma vez que todas as variáveis são diferente de zero.



(c) $\sigma = 1.5$



(d) $\sigma = 2$

Figura 2.17: Histórico do Parâmetro σ para $\sigma = 1.5$ e 2 .

Em termos da variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura 2.18

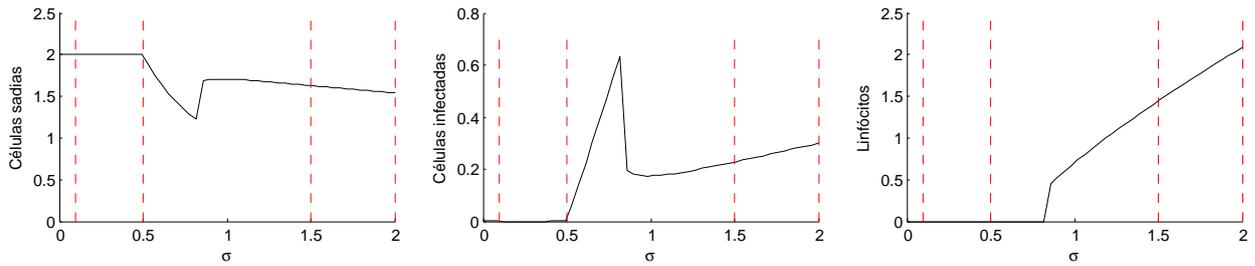


Figura 2.18: Variação do Parâmetro σ .

As curvas apresentadas na figura 2.18 crescem em sua totalidade em excessão para o intervalo $0.4 \leq \sigma \leq 1$. Neste intervalo, as curvas apresentam um pico, demonstrando uma inversão em seu crescimento e também, aonde há mudança dos pontos de equilíbrio.

Verificação de histerese para σ

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo. Desta forma tem-se

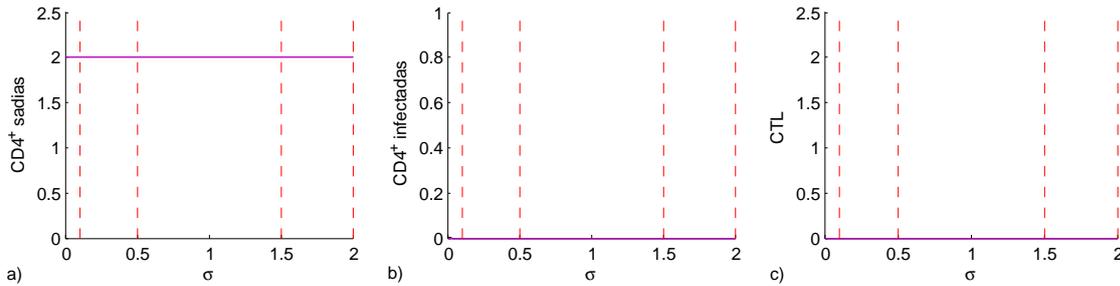


Figura 2.19: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro σ .

Nota-se que na figura 2.19, as duas curvas coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

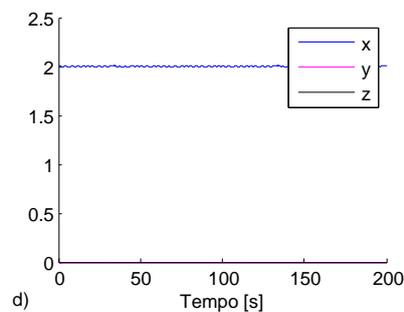


Figura 2.20: Histórico do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais.

As curvas na figura 2.20, não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Em contraponto, a variação do maior para o menor valor, é dada por

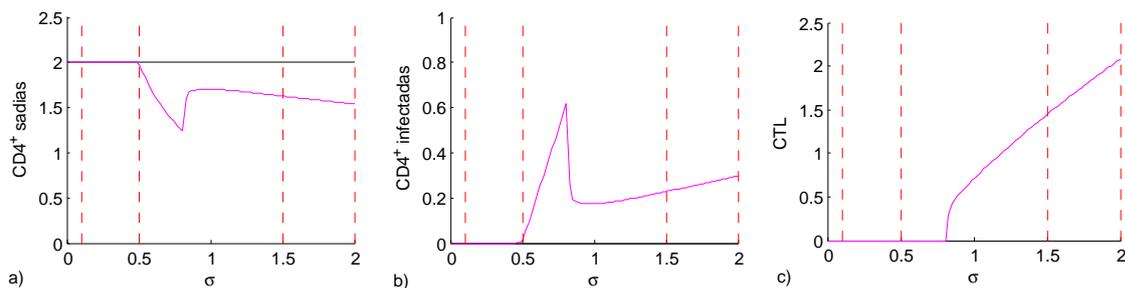


Figura 2.21: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro σ .

Note que, diferentemente da figura 2.19, onde as curvas se sobrepõem, a figura 2.21 apresenta pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, com isto, neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes. A curva magenta representa P_3 enquanto que a preta P_1 .

Com o histórico dado por

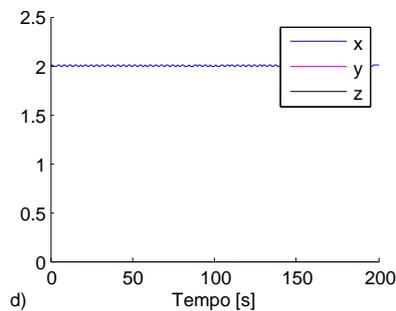


Figura 2.22: Histórico do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais.

As curvas na figura 2.22, não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

2.3.4 Eficácia da ação CTL (a_4)

Para entender o comportamento da eficácia CTL (a_4) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura 2.23. Neste caso, foi atribuído uma faixa de $0.1 \leq a_4 \leq 1.99$.

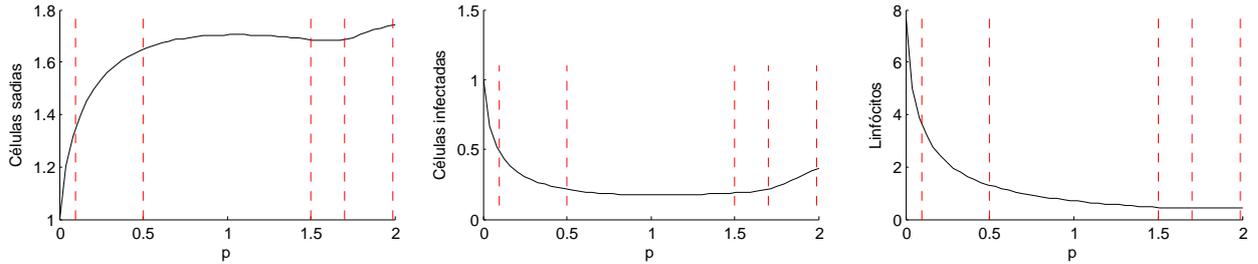


Figura 2.23: Variação do Parâmetro a_4

A curva em 2.23 a) apresenta um crescimento no intervalo $0.1 \leq a_4 \leq 1.5$, um decaimento em $1.5 \leq a_4 \leq 1.7$, e depois disso, apresenta um crescimento de $1.7 \leq a_4 \leq 1.99$. Em 2.23 b), nota-se que a curva apresenta um decaimento em $0.1 \leq a_4 \leq 1.5$ e um crescimento para $1.5 \leq a_4 \leq 1.99$. Para 2.23 c), a curva apresenta um decaimento em sua totalidade.

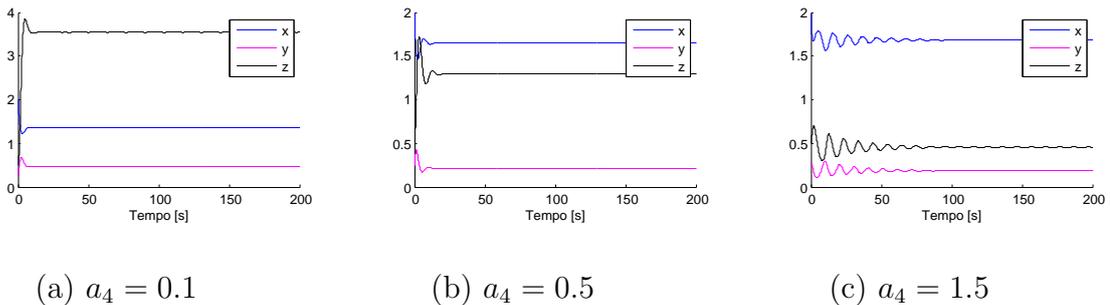
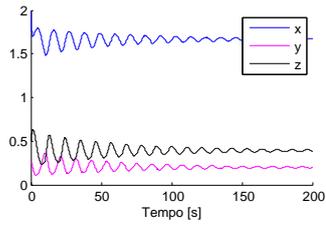
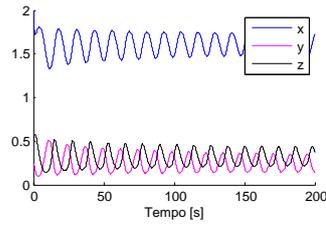


Figura 2.24: Histórico do Parâmetro a_4 para $a_4 = 0.1, 0.5$ e 1.5

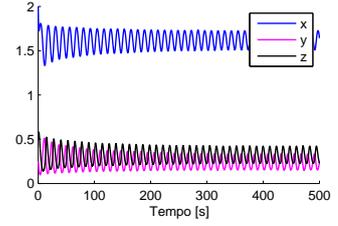
Nota-se que em 2.24, as curvas apresentam oscilações nos instantes iniciais, ficando mais nítido para valores maiores do parâmetro a_4 .



(d) $a_4 = 1.7$



(e) $a_4 = 1.99$



(f) $a_4 = 1.99$ com maior faixa

Figura 2.25: Histórico do Parâmetro a_4 para $a_4 = 1.7$ e 1.99

De acordo com 2.24 e 2.25, quanto mais se aproxima de valores para $a_4 = 1.99$, fica mais claro as oscilações. Dessa forma, para $a_4 = 1.99$ apresenta um ciclo limite uma vez que correspondem a movimentos oscilatórios.

Verificação de histerese para a_4

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo.

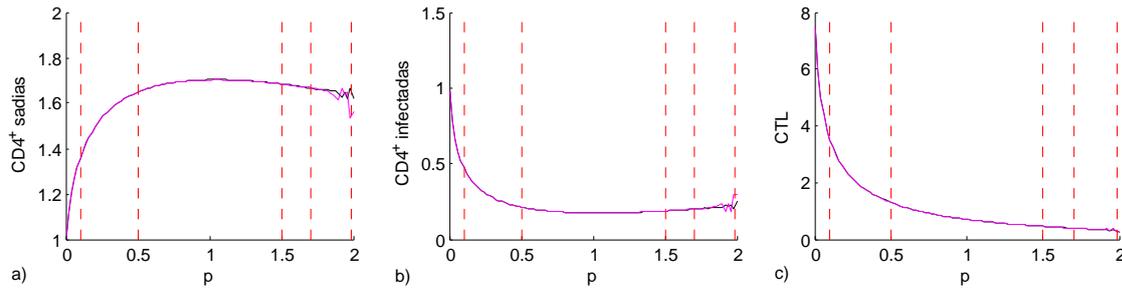


Figura 2.26: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro a_4

Para melhor visualização discretizou-se os valores para a_4 próximos a 1.99. Desta forma

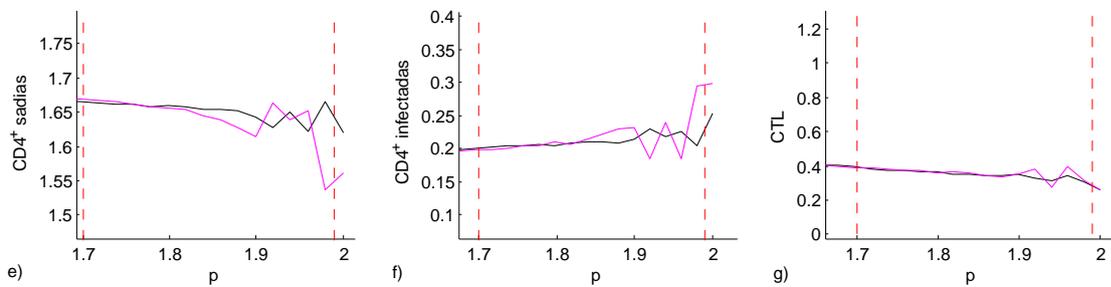


Figura 2.27: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro a_4 com zoom

As curvas nas figuras 2.26, 2.27 não coincidem em sua totalidade para valores que se aproximam de $a_4 = 1.99$, indicando assim pelo menos dois equilíbrios coexistentes neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

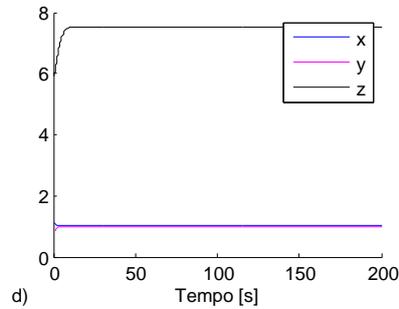


Figura 2.28: Histórico do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais

As curvas em 2.28 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo e representam P_3 .

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

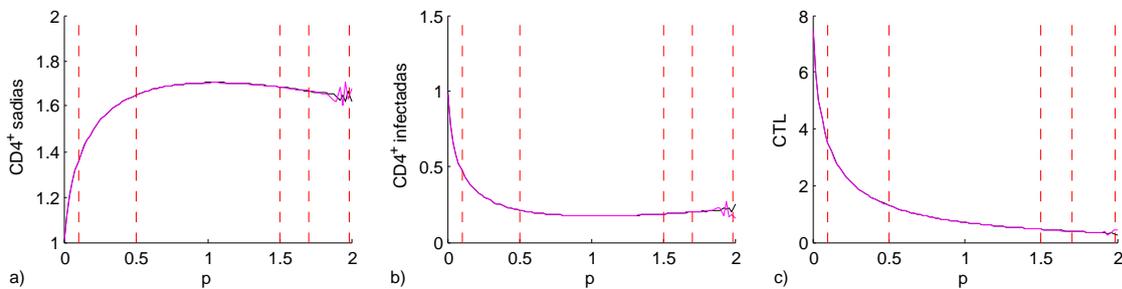


Figura 2.29: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro a_4

Fazendo novamente a discretização para valores próximos de 1.99, tem-se

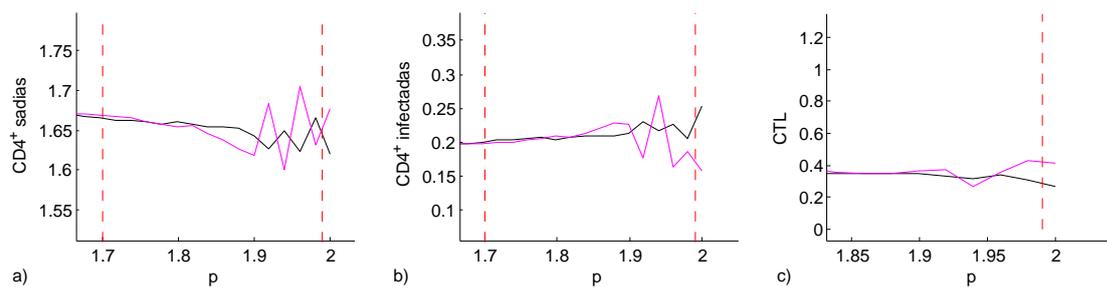


Figura 2.30: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro a_4 com maior refinamento

As curvas nas figuras 2.29, 2.30 não coincidem em sua totalidade para valores que se aproximam de $a_4 = 1.99$, indicando assim pelo menos dois equilíbrios coexistentes neste trecho.

Com o histórico no tempo dado por

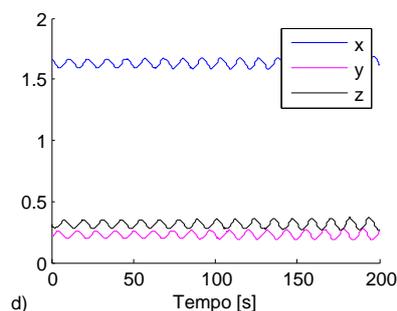


Figura 2.31: Histórico do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais

As curvas apresentam movimentos oscilatórios em 2.31 indicando um ciclo limite.

Análise dos pontos de bifurcação

Nesta seção, analisou-se numericamente a histerese dos parâmetros β , μ_1 , σ e a_4 , os demais serão ilustrados no Apêndice. Com isto, mostrou-se quais eram as regiões onde existem pelo menos dois pontos de equilíbrio coexistentes.

Em meio disso, em termos analíticos, quando aplicamos o jacobiano em cada ponto de equilíbrio, resulta em um polinômio característico, cuja solução são os autovalores relacionados ao sistema estudado.

Se, no polinômio característico, deixar o mesmo em função de um dos parâmetros e atribuir os valores apresentados em Lang and Li (2012) para os demais, isto é, $\lambda_1 = 2$, $\beta = 1$, $\mu_1 = 1$, $\sigma = 1$, $p = 1$, $\mu_2 = 1$, $c = 3.85$, $b = 0.5$, $\alpha = 0.45$ e seu respectivo valor em relação a função de resposta CTL (n), resultará em autovalores dependentes deste parâmetro.

Sabendo que a estabilidade muda quando os autovalores assumem valores positivos ou negativos, é plausível analisar quando acontece essa mudança na estabilidade e, para isso, basta verificar quando os autovalores são iguais a zero. Isso mostra quando o parâmetro de interesse muda sua estabilidade e assim, quando seu respectivo ponto de equilíbrio começa a existir.

Como por exemplo, na figura A.50, com $n = 3$, nota-se que no intervalo entre $0 < \sigma < 0.5$, só existe a curva preta e ela apresenta valores apenas para a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x), ou seja, é relacionada ao primeiro ponto de equilíbrio. A partir de $\sigma > 0.5$, a curva magenta aparece, mostrando a coexistência de um segundo ponto de equilíbrio.

Quando calcula-se os autovalores dependentes apenas do parâmetro σ , resulta em $\sigma = 0.5$, isto mostra o valor para sigma onde o segundo ponto de equilíbrio começa a existir que é exatamente o valor apresentado na figura A.50. Para os outros intervalos, a análise é análoga.

Capítulo 3

Modelo de HTLV-I com iKIRs

No capítulo 1, foi apresentado o modelo (1.8) que descreve o comportamento das células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e ambos os tipos de células T CD8⁺ (z_1 e z_2) restringidas por diferentes moléculas HLA com competição entre espécies com o estímulo do HTLV-I. Neste Capítulo, será apresentado um modelo mais simples, onde será estudado o comportamento das células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e será considerado apenas um tipo de célula T CD8⁺ (z_1)

3.1 Sistema simplificado

Para melhor entender o comportamento do sistema descrito em (1.8), será considerado um modelo mais simples, onde terá apenas uma concentração de células T CD8⁺, descrita pela variável z_1 , e não será considerado os termos de saturação. Assim, pode-se reescrever o sistema apresentado no Capítulo 1 como,

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x \\ \dot{y} &= \beta xy - a_4 y z_1 - \mu_2 y \\ \dot{z}_1 &= a_8 y z_1 - \mu_3 z_1\end{aligned}\tag{3.1}$$

Baseado em dados experimentais e de outros estudos teóricos (Gómez-Acevedo and Li 2005; De Boer 2007; Althaus and De Boer 2008; Gómez-Acevedo et al. 2010; Li and Shu 2011; Lim and Maini 2014), a faixa dos valores dos parâmetros na equação (3.1) estão descritos na tabela 3.1

Tabela 3.1: Faixa dos Parâmetros para o sistema 3.1

Parâmetro	Limite Inferior	Limite Superior	Unidades
λ_1	10	25	células/mm ³ /dia
β	5×10^{-4}	3×10^{-3}	mm ³ /células/dia
μ_1, μ_2, μ_3	0.01	0.03	1/dia
a_4	$(2 \times 10^{-3})^*z$	$(3 \times 10^{-2})^*z$	mm ³ /células/dia
a_8	2.5×10^{-5}	1×10^{-3}	mm ³ /células/dia

Para os demais parâmetros descritos na tabela 1.1 o valor é nulo pois neste sistema, não apresentamos o uso dos demais.

3.1.1 Pontos de Equilíbrio

O modelo dado pelo sistema (3.1) tem três pontos de equilíbrio, onde as expressões são dadas como segue. Os valores para as variáveis no equilíbrio será denotado por \bar{x} , \bar{y} , \bar{z} .

Primeiro ponto de equilíbrio – P_1

A partir da primeira equação do sistema (3.1), a condição para equilíbrio é dada por

$$\bar{x} = \frac{\lambda_1}{\beta y + \mu_1}. \quad (3.2)$$

Pela segunda equação, tem-se que a condição para equilíbrio é

$$\bar{y} = 0 \quad \vee \quad \beta \bar{x} - a_4 \bar{z}_1 - \mu_2 = 0. \quad (3.3)$$

Considerando a primeira possibilidade ($y = 0$) no sistema (3.3), então $\bar{x} = \lambda_1/\mu_1$, e, a partir da terceira equação, $\bar{z} = 0$.

Dessa forma, o primeiro ponto de equilíbrio sempre existe e é dado por

$$P_1 = \left(\frac{\lambda_1}{\mu_1}; 0; 0 \right). \quad (3.4)$$

Este ponto de equilíbrio representa uma condição sem células infectadas e, consequentemente, sem resposta CTL.

Segundo ponto de equilíbrio – P_2

Se a segunda equação no sistema (3.3) for considerada, e usando a equação (3.2), as expressões para \bar{x} e \bar{y} são dadas por

$$\bar{x} = \frac{a_4 z_1 + \mu_2}{\beta} \quad \bar{y} = \frac{\beta \lambda_1 - \mu_1 (a_4 z_1 + \mu_2)}{\beta (a_4 z_1 + \mu_2)} \quad (3.5)$$

A partir da terceira equação no sistema (3.1), a condição para o equilíbrio é dada por

$$\bar{z}_1 = 0 \quad \vee \quad a_8 \bar{y} - \mu_3 = 0. \quad (3.6)$$

Considerando a primeira possibilidade ($\bar{z} = 0$) na expressão (3.3), o segundo ponto de equilíbrio é

$$P_2 = \left(\frac{\mu_2}{\beta}; \frac{\beta \lambda_1 - \mu_1 \mu_2}{\beta \mu_2}; 0 \right). \quad (3.7)$$

Este ponto representa uma condição com um número constante de células infectadas, mas sem uma resposta CTL, e pode representar uma infecção assintomática.

Terceiro ponto de equilíbrio – P_3

Se a segunda implicação na expressão (3.6) for considerada, e, sabendo que \bar{x} e \bar{y} são dados pela equação (3.2), as expressões para \bar{x} e \bar{y} são dados pela equação (3.5), assim,

pode-se escrever o terceiro ponto de equilíbrio como segue

$$P_3 = \left(\frac{\lambda_1 a_8}{a_8 \mu_1 + \beta \mu_3}; \frac{\mu_3}{a_8}; \frac{a_8 \beta \lambda_1 - a_8 \mu_1 \mu_2 - \beta \mu_2 \mu_3}{(a_8 \mu_1 + \beta \mu_3) a_4} \right). \quad (3.8)$$

3.1.2 Análise de Estabilidade

Nesta seção, a estabilidade de cada ponto de equilíbrio será estudada usando o Jacobiano associado ao sistema (3.1), que é dado por

$$J = \begin{bmatrix} -\beta y - \mu_1 & -\beta x & 0 \\ \beta y & \beta x - a_4 z_1 - \mu_2 & -a_4 y \\ 0 & a_8 z_1 & a_8 y - \mu_3 \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

Ponto P_1

Aplicando o Jacobiano em P_1 , o respectivo polinômio característico é dado por

$$\left(\frac{\beta \lambda_1}{\mu_1} - \mu_2 - \Gamma \right) (-\mu_1 - \Gamma) (-\mu_3 - \Gamma) \quad (3.10)$$

com raízes

$$\Gamma_1 = \frac{\beta \lambda_1}{\mu_1} - \mu_2 \quad \Gamma_2 = -\mu_1 \quad \Gamma_3 = -\mu_3. \quad (3.11)$$

Note que as taxas de mortalidade μ_1 e μ_3 são positivas, a condição para P_1 ser estável é

$$\beta < \frac{\mu_1 \mu_2}{\lambda_1}. \quad (3.12)$$

Ponto P_2

Aplicando o Jacobiano (3.9) em P_2 , o polinômio característico é dado por

$$\frac{(\Gamma\beta\mu_2 - a_8\beta\lambda_1 + a_8\mu_1\mu_2 + \beta\mu_2\mu_3)(\Gamma^2\mu_2 + \Gamma\beta\lambda_1 + \beta\lambda_1\mu_2 - \mu_1\mu_2^2)}{\mu_2^2\beta} \quad (3.13)$$

com raízes

$$\begin{aligned} \Gamma_{1,2} &= \frac{-\beta\lambda_1 \pm \sqrt{\beta^2\lambda_1^2 - 4\beta\lambda_1\mu_2^2 + 4\mu_1\mu_2^3}}{2\mu_2} \\ \Gamma_3 &= \frac{a_8\beta\lambda_1 - a_8\mu_1\mu_2 - \beta\mu_2\mu_3}{\beta\mu_2}. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Para ser estável, $\Gamma_{1,2} < 0$, assim, a condição de estabilidade deve satisfazer

$$\beta > \frac{\mu_1\mu_2}{\lambda_1} \quad (3.15)$$

Em relação a Γ_3 , a condição de estabilidade deve satisfazer

$$\beta(a_8\lambda_1 - \mu_2\mu_3) < a_8\mu_1\mu_2 \quad (3.16)$$

De acordo com o sinal do termo entre parênteses, a condição de estabilidade deve satisfazer a equação 3.17, para sinal negativo ou positivo, respectivamente,

$$\beta > \left(\frac{\mu_1\mu_2}{\lambda_1}\right) \left(\frac{a_8}{a_8 - \frac{\mu_2\mu_3}{\lambda_1}}\right) \quad \beta < \left(\frac{\mu_1\mu_2}{\lambda_1}\right) \left(\frac{a_8}{a_8 - \frac{\mu_2\mu_3}{\lambda_1}}\right) \quad (3.17)$$

Note que, se $a_8 \ll (\mu_2\mu_3)/(\lambda_1)$ a equação 3.18 implica que $\beta \approx 0$. Isso é uma contradição pois β satisfaz a equação 3.15. Assim,

$$\beta > \left(\frac{\mu_1\mu_2}{\lambda_1}\right) \left(\frac{a_8}{a_8 - \frac{\mu_2\mu_3}{\lambda_1}}\right) \quad (3.18)$$

Ponto P_3

Quando aplica-se o Jacobiano no terceiro ponto de equilíbrio, a solução é muito extensa e de difícil entendimento em seu comportamento. Dessa forma, será necessário um estudo mais detalhado de seu comportamento tanto no âmbito biológico quanto matemático. Em meio disso, serão atribuídos valores descritos na tabela 3.1 para alguns parâmetros, deixando assim, em função dos parâmetros de interesse a_4, a_8 e β para analisar a influência de cada um. A fim de simplificar a solução quando se é aplicado o Jacobiano no terceiro ponto de equilíbrio P_3 , atribuiu-se os valores dos limites superior e inferior dos parâmetros deixando a resposta também em função de a_4, a_8 e β , como segue:

Limite Inferior em P_3

Primeiramente, aplicando os parâmetros convenientes ao sistema relacionado com o limite inferior, segue-se que:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= 10 - 5 \times 10^{-4}xy - 0.01x \\ \dot{y} &= 5 \times 10^{-4}xy - 0.04yz_1 - 0.01y \\ \dot{z}_1 &= 2.5 \times 10^{-5}yz_1 - 0.01z_1\end{aligned}\tag{3.19}$$

com autovalores

$$\Gamma_1 = -0.010 \quad \Gamma_2 = -0.184 \quad \Gamma_3 = -0.016 \tag{3.20}$$

Note que todos esses autovalores são reais negativos então, este ponto de equilíbrio é um nó estável.

Limite Superior de P_3

Agora, aplicando o limite superior dos parâmetros, segue que o sistema é reescrito da forma

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 25 - 3 \times 10^{-3}xy - 0.03x \\ \dot{y} &= 3 \times 10^{-3}xy - 0.6yz_1 - 0.03y \\ \dot{z}_1 &= 1 \times 10^{-3}yz_1 - 0.03z_1 \end{aligned} \quad (3.21)$$

com autovalores

$$\Gamma_1 = -0.030 \quad \Gamma_{2,3} = -0.045 \pm 0.263i \quad (3.22)$$

Note que os autovalores Γ_2 e Γ_3 são complexos conjugados com parte real negativa. Para os parâmetros utilizados, este ponto de equilíbrio é um espiral e, como a parte real dos autovalores é negativa, esse ponto é estável.

Ainda não se sabe para quais valores dos parâmetros de interesse acontece essa mudança no tipo de ponto crítico, então, outra tentativa para melhorar a solução, é reescrever o sistema em função dos parâmetros β , a_4 e a_8 . Assim,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 20 - \beta xy - 0.02x \\ \dot{y} &= \beta xy - a_4 y z_1 - 0.02y \\ \dot{z}_1 &= a_8 y z_1 - 0.02z_1 \end{aligned} \quad (3.23)$$

Assim, o terceiro ponto de equilíbrio pode ser reescrito

$$P_3 = \left(\frac{20a_8}{0.02a_8 + 0.02\beta}, \frac{0.02}{a_8}, \frac{20a_8\beta - 0.0004a_8 - 0.0004\beta}{a_4(0.02a_8 + 0.02\beta)} \right) \quad (3.24)$$

Com autovalores

$$\Gamma_1 = -0.02 \quad \Gamma_{2,3} = \frac{0.01}{a_8} \left(-\beta \pm \sqrt{-2 \times 10^5 a_8^2 \beta + 4a_8^2 + 4a_8 \beta + \beta^2} \right) \quad (3.25)$$

Para ser estável, $\Gamma_{2,3} < 0$. Assim, a condição para ser estável deve satisfazer

$$4a_8 < \beta \left(2 \times 10^5 a_8 - 4 \right) \quad (3.26)$$

Essas condições implicam que Γ_1 , Γ_2 e Γ_3 são estáveis.

Para diferenciar se o ponto de equilíbrio é do tipo nó (real) ou espiral (imaginário), deve-se saber qual o limite do ponto para essa implicação, isto é, verificar se o valor na raiz é positivo ou negativo. Assim, se

$$4a_8^2 < \beta \left(2 \times 10^5 a_8^2 - 4a_8 - \beta \right) \quad (3.27)$$

os autovalores são complexos conjugados com parte real negativa e, portanto, é uma espiral, i.e., estável.

Nota: Quando se insere o parâmetro μ_3 , a solução para os autovalores do sistema torna-se muito extensa.

No caso do terceiro ponto de equilíbrio P_3 , tem-se um polinômio de grau sete para os parâmetros a_4 , a_8 e β . Então, na resposta, obteve-se um polinômio cuja a ordem do parâmetro era no máximo sete. Com o intuito de facilitar a compreensão da solução, baixou-se gradualmente a ordem dos parâmetros em comum até um polinômio de segunda ordem.

Considerando:

$$A = \frac{\left[a_8^2 \beta^2 \sqrt{0.02a_8 + 0.02\beta} \right]^{\frac{1}{3}}}{a_8(0.02a_8 + 0.02\beta)} \quad B = \frac{1}{3} \frac{(0.02a_8 + 0.02\beta)}{a_8} \quad \text{e,} \quad (3.28)$$

$$C = \frac{0.6\beta(2a_8\beta - 0.8 \times 10^{-4}a_8 - 0.4 \times 10^{-4}\beta)}{(a_8^2\beta^2(0.02a_8 + 0.02\beta)^2)^{\frac{1}{3}}} \quad (3.29)$$

os autovalores em relação ao terceiro ponto de equilíbrio podem ser reescritos,

$$\Gamma_1 = 0.003A - B - 42.57C \quad \Gamma_{2,3} = -0.001A - B + 21.29C \pm \frac{\sqrt{3}}{2}(0.003A + 42.57C)i \quad (3.30)$$

Dessa forma, o terceiro ponto de equilíbrio é estável pois os autovalores são complexos conjugados com parte real negativa e, portanto, é uma espiral.

3.1.3 Exemplos Numéricos

O sistema 3.1 foi resolvido numericamente para diferentes valores de λ_1 com os valores descritos na tabela (3.1), enquanto era mantido os demais parâmetros com os respectivos valores de referência e $\beta = 10^{-5}$, de modo a ilustrar os três comportamentos apresentados em seções anteriores.

A figura 3.1-(a) mostra a resposta com $\lambda_1 = 10$. Neste caso, a condição dada pela equação 3.12 é satisfeita, portanto, o sistema vai para P_1 , como pode ser observado por y e z_1 indo para zero no equilíbrio enquanto x vai para aproximadamente 1000 [células/mm³].

Na figura 3.1-(b), $\lambda_1 = 3$, que satisfaz as condições dadas pelas equações 3.15 e 3.16. Neste caso, $y > 0$ e x vai para aproximadamente 150 [células/mm³].

Finalmente, a figura 3.1-(c), nenhuma das condições para P_1 e P_2 são satisfeitas, o que significa que o sistema vai para P_3 , como visto por $x > 0$, $y > 0$ e $z_1 > 0$ no equilíbrio. Observe também que os valores dos parâmetros estão dentro dos limites inferior e superior fornecidos na seção anterior.

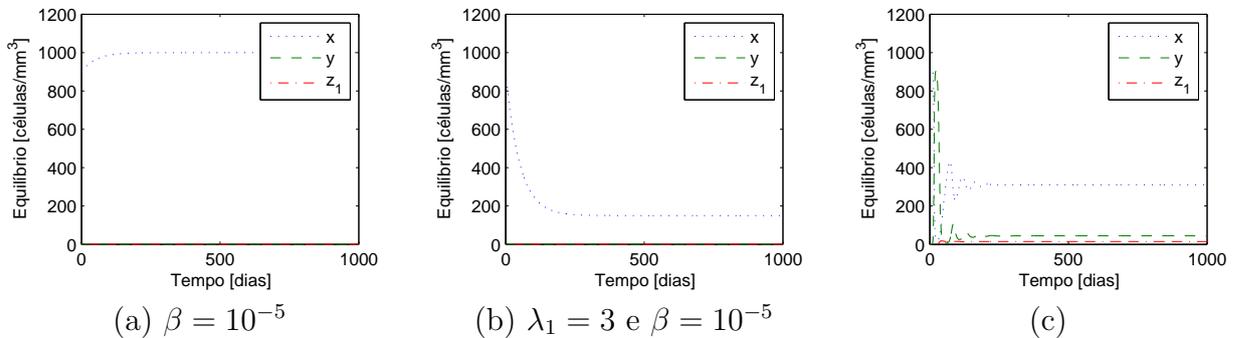


Figura 3.1: Critérios de estabilidade para o sistema 3.1

3.1.4 Histórico no Tempo do modelo 3.1

Para o sistema 3.1, atribuiu-se o valor do limite inferior e posteriormente o limite superior dada pela tabela 3.1. Fazendo com que os demais parâmetros sejam dados como na

tabela 3.2:

Tabela 3.2: Valores para o Equilíbrio Sistema Simples - referência

Parâmetros	valores mínimos	referência	máximos
λ_1	10	20	25
β	5×10^{-4}	1×10^{-3}	3×10^{-3}
μ_1, μ_2, μ_3	0.01	0.02	0.03
μ_4	0	0	0
a_4 e a_5	$(2 \times 10^{-3}) * z_1$	$(2 \times 10^{-2}) * z_1$	$(3 \times 10^{-2}) * z_1$
λ_3 e λ_4	0	0	0
a_8	2.5×10^{-5}	4.5×10^{-4}	1×10^{-3}
a_{13}	0	0	0
a_{10} e a_{15}	0	0	0
s_1	0	0	0
k_1	0	0	0
k_3 e k_4	0	0	0

De forma geral, observa-se que as concentrações de células T CD4⁺ saudáveis (x), células T CD4⁺ infectadas (y), e células T CD8⁺ (z_1) oscilam um pouco nos primeiros 250 dias e atingem o regime permanente por volta dos 300 dias, com exceção do parâmetro a_8 que atinge o regime permanente passados 600 dias quando se atribui o valor máximo do parâmetro a_8 e 1800 dias quando atribui o valor mínimo do parâmetro a_8 .

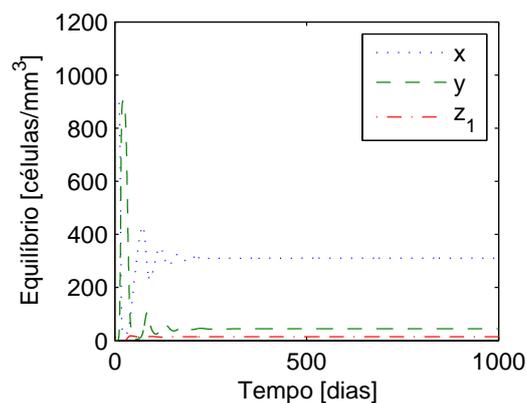


Figura 3.2: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para os valores de referência dos parâmetros dados pela tabela 3.2

Nota-se que na figura 3.2, o sistema apresenta tempo de assentamento das três curvas em 300 dias, depois disso, atinge o regime permanente. O valor final da concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 310,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,36 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 14,5 [células/mm³].

Nota-se também que a amplitude máxima dá-se a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x)

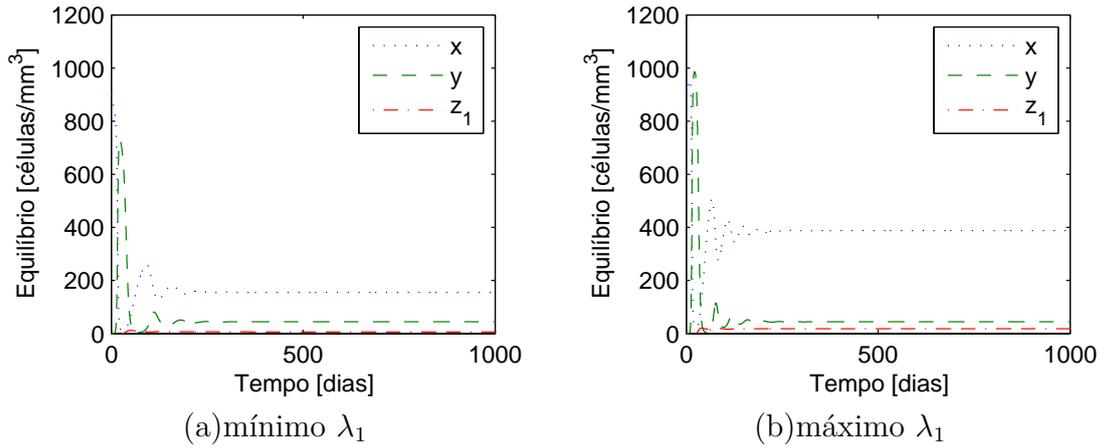


Figura 3.3: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro λ_1 dado pela tabela 3.2

O tempo de assentamento tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro λ_1 é dado em 300 dias, como mostrado na figura 3.3. Para o valor mínimo do parâmetro (esquerda), o valor final da concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 156 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,54 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 6,76 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 387,8 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,47 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 18,38 [células/mm³]. Com isto, mostrou-se um aumento nas concentrações de (x) e (z_1) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de produção de células T CD4⁺ (λ_1).

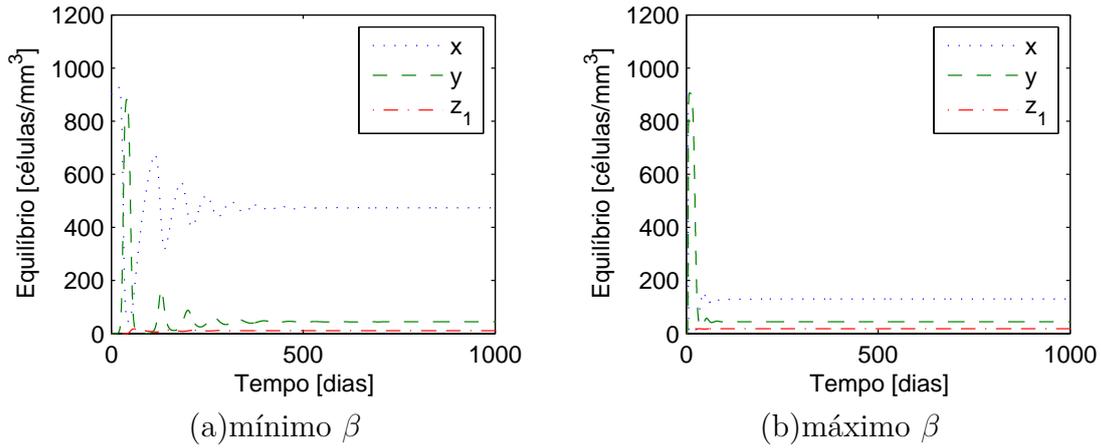


Figura 3.4: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro β dado pela tabela 3.2

Quando se atribui o valor mínimo ao parâmetro β , as curvas possuem tempo de assentamento de 500 dias enquanto que o aumento do valor do parâmetro β acarreta em um tempo de assentamento menor, dado em 150 dias, como mostrado na figura 3.4. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 472,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,56 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 10,86 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 129,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,64 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 18,48 [células/mm³]. Com isto, mostrou-se uma diminuição na concentração de (x) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a transmissibilidade infecciosa (β).

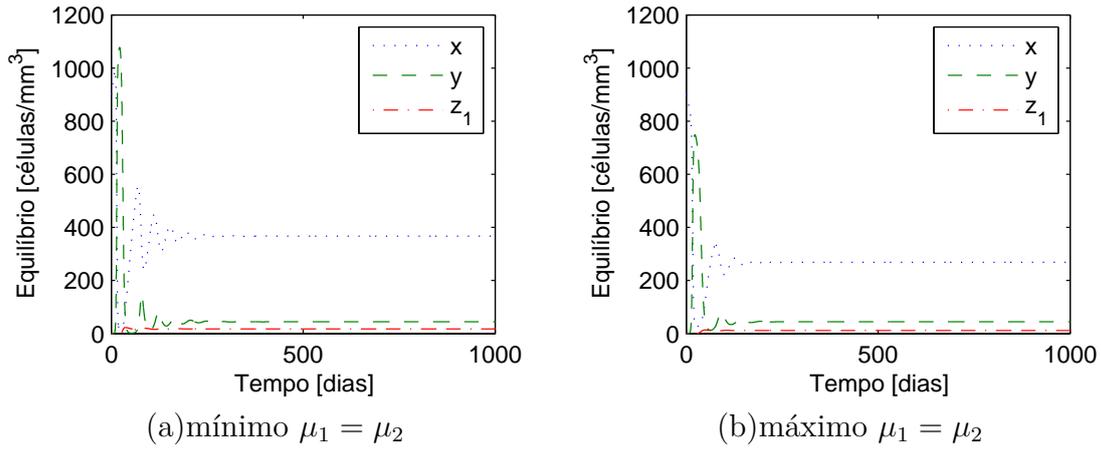


Figura 3.5: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro $\mu_1 = \mu_2$ dado pela tabela 3.2

O tempo de assentamento do valor mínimo do parâmetro $\mu_1 = \mu_2$ é de 350 dias enquanto que o aumento do mesmo diminui o tempo de assentamento em 250 dias, como mostrado na figura 3.5. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 367,6 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,13 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 17,86 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 267,7 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,8 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 11,93 [células/mm³]. Com isto, mostrou-se uma diminuição nas concentrações de (x) e (z_1) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de mortalidade de células T CD4⁺ não infectadas (μ_1) e infectadas (μ_2).

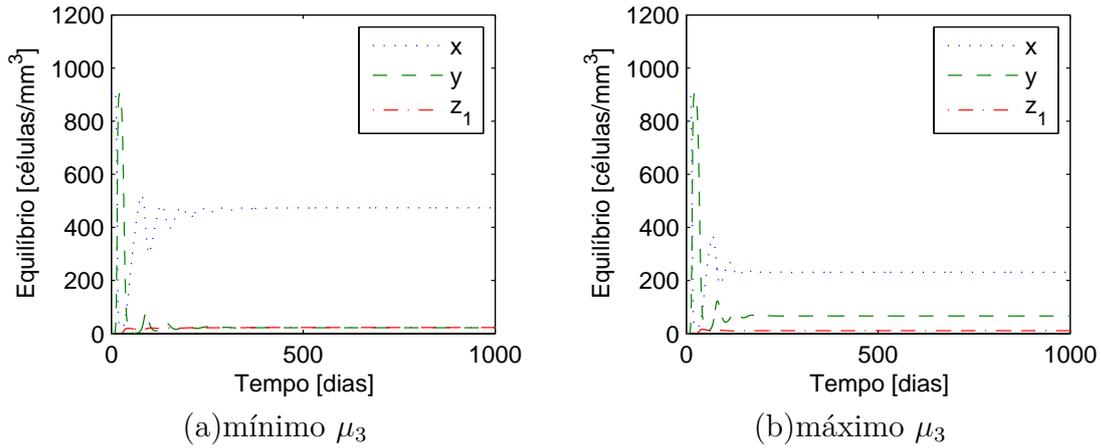


Figura 3.6: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro μ_3 dado pela tabela 3.2

O tempo de assentamento do valor mínimo do parâmetro μ_3 é de 400 dias enquanto que o aumento do mesmo atinge o regime permanente em 250 dias, como mostrado na figura 3.6. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 472,5 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 22,64 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 22,64 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 230,6 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 66,85 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 10,54 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um aumento na concentração de (y) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de mortalidade de células T CD8⁺ (μ_3).

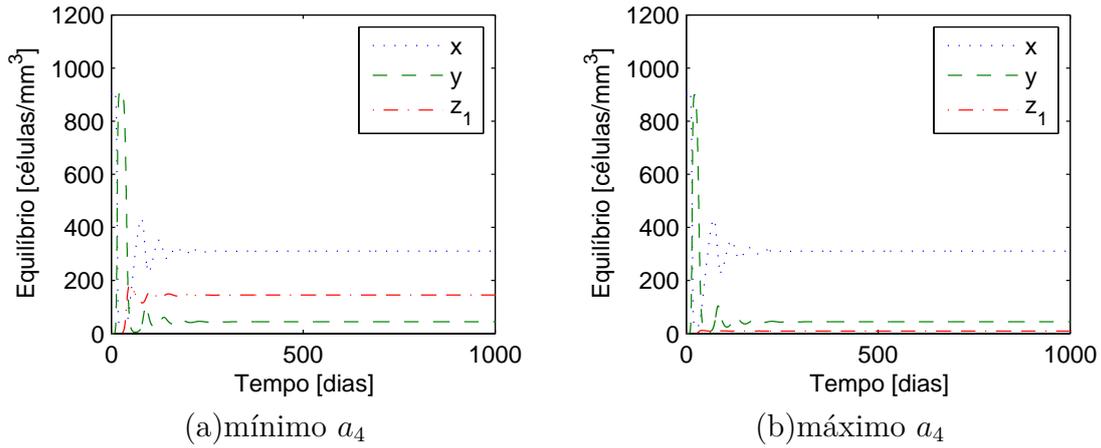


Figura 3.7: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro a_4 dado pela tabela 3.2

O tempo de assentamento tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro a_4 é de 300 dias, como mostrado na figura 3.7. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 310,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,36 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 145,1 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 310,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,36 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 9,67 [células/mm³]. Com isto mostrou-se uma diminuição na concentração de (z_1) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de lise média por células T CD8⁺ (a_4).

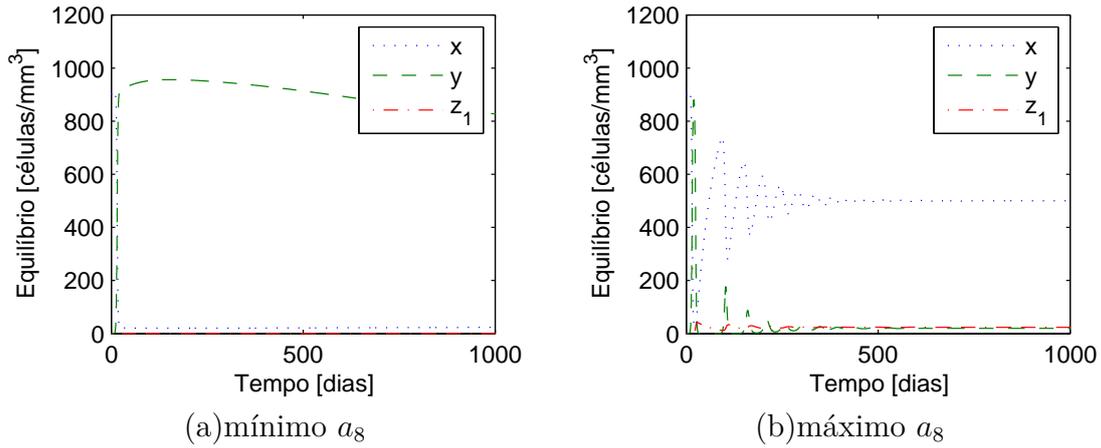


Figura 3.8: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 3.1 para o valor mínimo (esquerda) e máximo (direita) do parâmetro a_8 dado pela tabela 3.2

O tempo de assentamento do valor mínimo do parâmetro a_8 é de 1800 dias enquanto que o aumento do mesmo faz com que o regime permanente seja atingido em 600 dias, como mostrado na figura 3.8. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 24,36 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 800,8 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 0,22 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 500,5 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 19,98 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_1) é de 23,97 [células/mm³]. Com isto mostrou-se uma diminuição na concentração de (y) e um aumento na concentração de (x) pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de proliferação de células T CD8⁺ (a_8).

Nota-se também que as curvas apresentam maiores oscilações ao aumentar o valor do parâmetro a_8 .

3.2 Sistema com taxa de produção de células T CD8⁺

Nesta seção, será adicionada a taxa de produção de células T CD8⁺ (λ_3) no sistema 3.1 para estudar as implicações tanto nos pontos de equilíbrio quanto nos critérios de estabilidade. Portanto, o sistema modificado é dado por,

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda_1 - \beta xy - \mu_1 x \\ \dot{y} &= \beta xy - a_4 y z_1 - \mu_2 y \\ \dot{z}_1 &= \lambda_3 + a_8 y z_1 - \mu_3 z_1 \end{aligned} \quad (3.31)$$

Para determinar os pontos de equilíbrio, será de forma análoga ao sistema 3.1. O sistema apresenta dois pontos de equilíbrio, o primeiro com $y = 0$ e o segundo para $y > 0$. Estes pontos de equilíbrio são dados por

$$P_1 = \left(\frac{\lambda_1}{\mu_1}, 0, \frac{\lambda_3}{\mu_3} \right) \quad P_2 = \left(\frac{\lambda_1}{\beta y + \mu_1}, y, \frac{-\lambda_3}{a_8 y - \mu_3} \right) \quad (3.32)$$

Note que P_1 é um caso particular para o caso P_2 .

Em relação a P_1 , os respectivos autovalores são

$$\Gamma_1 = -\mu_1 \quad \Gamma_2 = -\mu_3 \quad \Gamma_3 = -\frac{a_4 \lambda_3 \mu_1 - \beta \lambda_1 \mu_3 + \mu_1 \mu_2 \mu_3}{\mu_1 \mu_3} \quad (3.33)$$

Como trata-se de um modelo biológico, $\mu_1 > 0$ e $\mu_3 > 0$, conseqüentemente, $\Gamma_1 < 0$ e $\Gamma_2 < 0$. Em relação a Γ_3 , a condição de estabilidade deve satisfazer

$$\beta < \frac{\mu_1(\mu_2 \mu_3 + a_4 \lambda_3)}{\lambda_1 \mu_3} \quad (3.34)$$

Contudo, para todos os valores da tabela 3.3, $\Gamma_3 > 0$. Com isto, este ponto de equilíbrio é sempre instável.

Finalmente, em relação a P_2 , substituindo o valor de equilíbrio de x da equação 3.32

na equação 3.31, é possível reescrever

$$P_2 = \left(\frac{\lambda_1}{\beta y + \mu_1}, \frac{\beta \lambda_1 - \mu_1(a_4 z_1 + \mu_2)}{\beta(a_4 z_1 + \mu_2)}, \frac{-\lambda_3}{a_8 y - \mu_3} \right) \quad (3.35)$$

De fato, a condição de existência pode ser expressada por

$$y < \frac{\mu_3}{a_8} \quad (3.36)$$

Substituindo o valor de equilíbrio de z_1 na equação 3.31, obtém-se o seguinte polinômio quadrático em função de y

$$\beta \mu_2 a_8 y^2 - [\beta(a_4 \lambda_3 + \mu_2 \mu_3 + \lambda_1 a_8) - \mu_1 \mu_2 a_8] y + \beta \lambda_1 \mu_3 - \mu_1 a_4 \lambda_3 - \mu_1 \mu_2 \mu_3 = 0 \quad (3.37)$$

Para ilustrar onde estão as regiões positivas e negativas da equação 3.37, foram usados os valores de referência apresentados na tabela 3.3 para plotar a parábola $f(y)$ como mostra a figura 3.9 (a). Existem dois zeros, um em $y = 32.2$ [células/mm³] e o outro em $y = 1214.5$ [células/mm³]. Note que $f(y) > 0$ para $y < 32.2$ [células/mm³] e $y > 1214.5$ [células/mm³], caso contrário $f(y) < 0$.

Pela equação 3.35, lembrando que $x > 0$ e $y > 0$ para modelos biológicos, é possível escrever

$$\frac{\lambda_1}{\beta y + \mu_1} > 0 \quad \frac{-\lambda_3}{a_8 y - \mu_3} > 0 \quad (3.38)$$

Usando os valores de referência, essas condições implicam que $y > -20$ [células/mm³] e $y < 44,44$ [células/mm³]. Com consequência, a raiz $y = 1214,5$ [células/mm³] não satisfaz a condição de existência. Com estas considerações, o equilíbrio é $y = 32,2$ [células/mm³]. A resposta para o sistema é apresentado na figura 3.9 (b) com condições iniciais $(x, y, z_1) = (900, 0.001, 0.02)$, indicando que P_2 é estável.

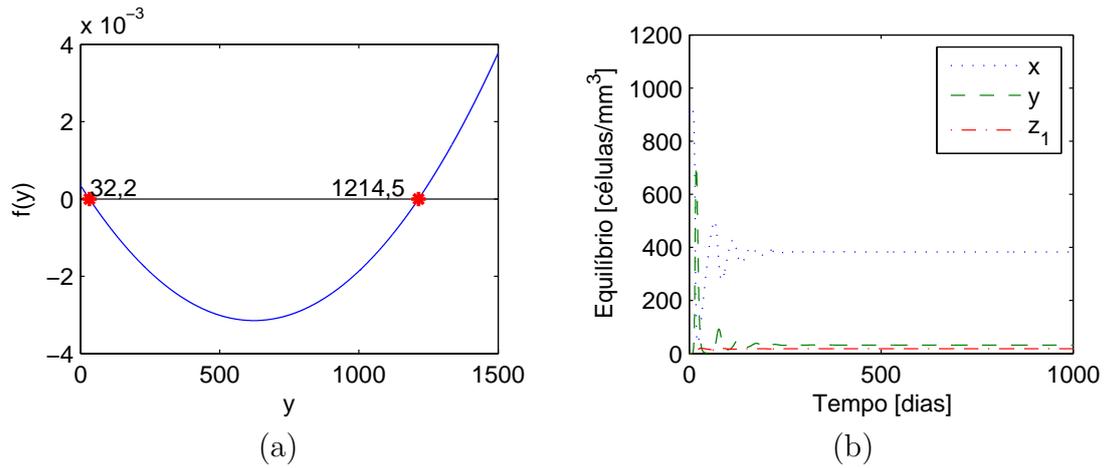


Figura 3.9: (a) Curva que denota os possíveis valores para o segundo ponto de equilíbrio P_2 , tomando $\lambda_3 = 0.1$. Em (b), o histórico no tempo da infecção por HTLV-I de acordo com o modelo (3.31) com condições iniciais $(x, y, z_1) = (900, 0.001, 0.02)$. Note que, no equilíbrio, tem-se que $(x, y, z_1) = (383.1, 32.2, 18.16)$

Ainda em relação a figura 3.9 (b), verificou-se que, mesmo alterando o valor das condições iniciais, o sistema apresenta o mesmo comportamento no equilíbrio, e portanto, o sistema não é sensível a mudanças nas condições iniciais pois o equilíbrio permanece em $(x, y, z_1) = (383.1, 32.2, 18.16)$.

3.3 Histórico no Tempo do sistema 3.1 em relação ao 1.8

Nesta seção, com o intuito de verificar possíveis diferenças entre o comportamento do sistema para infecção por HTLV-I considerando HLA e iKIR descritos em 1.8 e o sistema mais simples 3.1, será apresentada o histórico no tempo relativo ao sistema mais complexo 1.8 e algumas considerações em relação ao modelo mais simples da seguinte forma: para o sistema 1.8, atribuiu-se o valor do limite inferior e posteriormente o limite superior dada pela tabela 1.1. Fazendo com que os outros parâmetros sejam:

Tabela 3.3: Valores para o Equilíbrio - referência

Parâmetros	valores mínimos	referência	máximos
λ_1	10	20	25
β	5×10^{-4}	1×10^{-3}	3×10^{-3}
μ_1, μ_2, μ_3	0.01	0.02	0.03
μ_4	0	0	0
a_4 e a_5	$(2 \times 10^{-3}) * z_1$	$(2 \times 10^{-2}) * z_1$	$(3 \times 10^{-2}) * z_1$
λ_3 e λ_4	0	0	0
a_8 e a_{13}	2.5×10^{-5}	4.5×10^{-4}	1×10^{-3}
a_{10} e a_{15}		0	
s_1		0.1	
k_1		1100	
k_3 e k_4		200	

Para os valores na tabela 3.3, tem-se

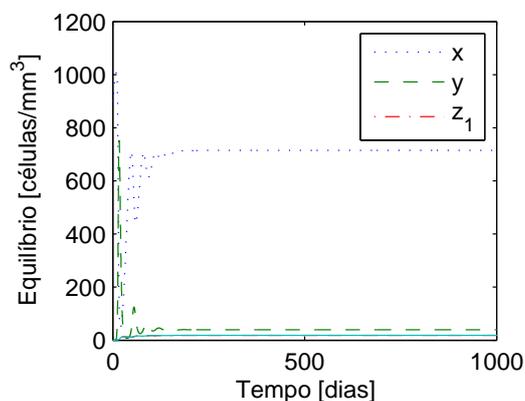


Figura 3.10: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 dado pela tabela 3.3

Na figura 3.10, nota-se que no equilíbrio, as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.2. As duas concentrações de células T CD8⁺ z_1 e z_2 se sobrepõem como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.10 quanto 3.2, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

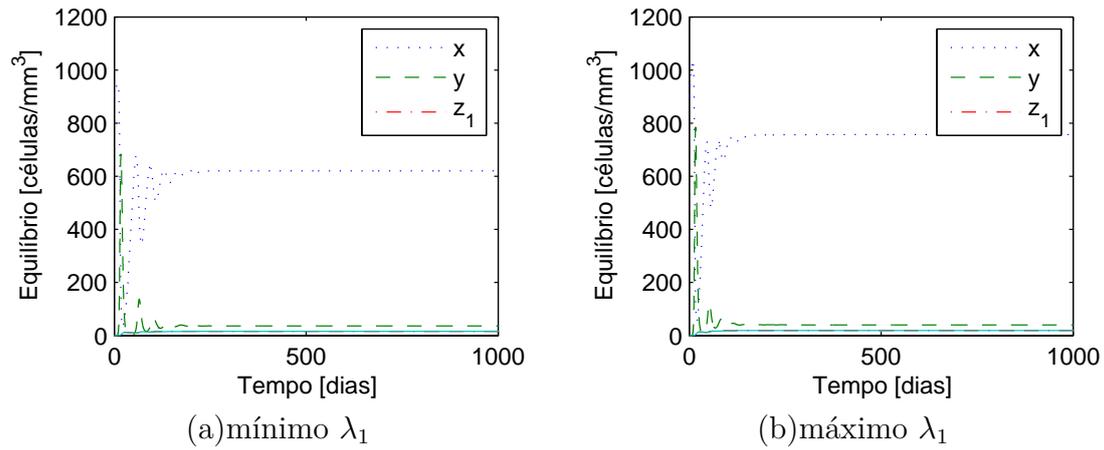


Figura 3.11: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro λ_1 dado pela tabela 3.3

Na figura 3.11, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas triplicaram sua concentração em comparação com a figura 3.3. As duas concentrações de células T CD8⁺ z_1 e z_2 se sobrepõem como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.11 quanto 3.3, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

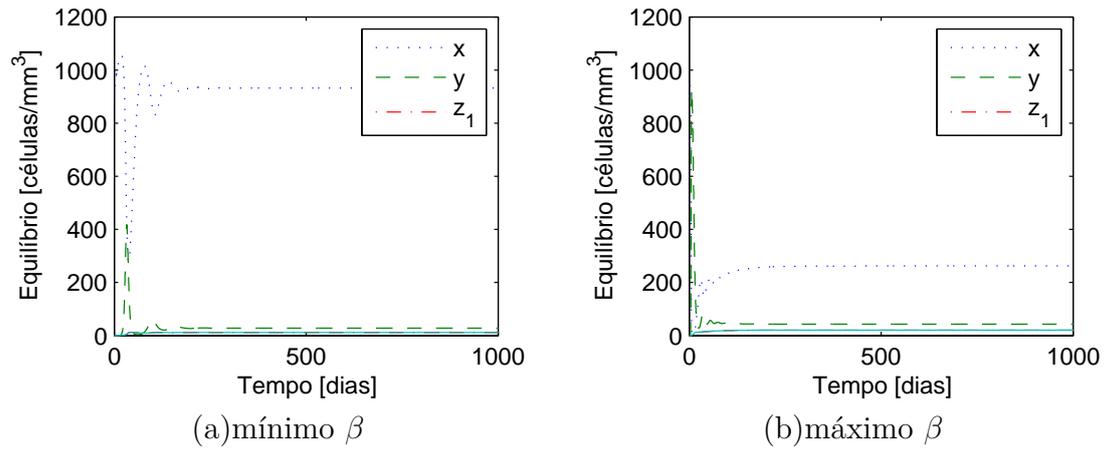


Figura 3.12: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro β dado pela tabela 3.3

Na figura 3.12, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.4. As duas concentrações de células T CD8⁺ z_1 e z_2 se sobrepõem como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.12 quanto 3.4, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

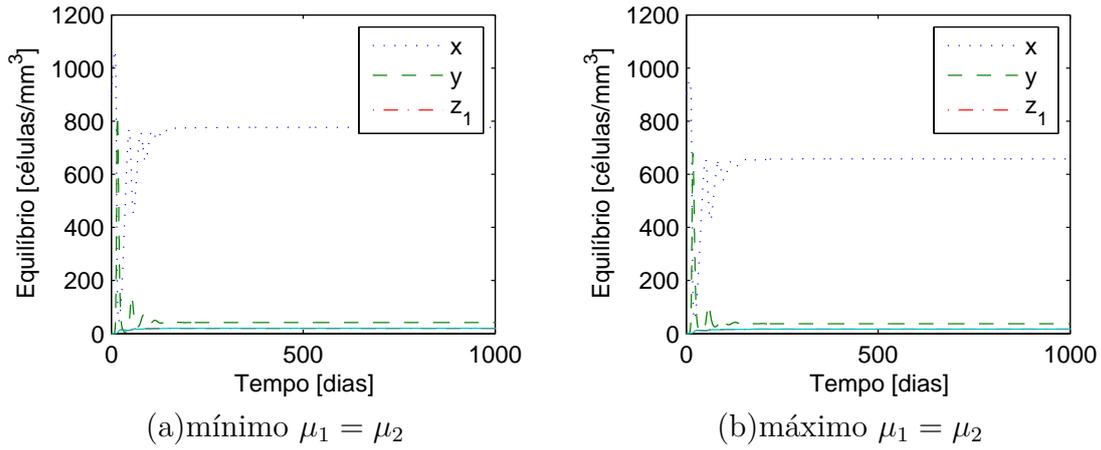


Figura 3.13: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro $\mu_1 = \mu_2$ dado pela tabela 3.3

Na figura 3.13, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.5 quando atribuiu-se o valor mínimo para o parâmetro $\mu_1 = \mu_2$ e triplicou para o valor máximo. As duas concentrações de células T CD8⁺ z_1 e z_2 se sobrepõem como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.13 quanto 3.5, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias enquanto para que na figura 3.5 o regime permanente é atingido após 350 dias quando atribuímos o valor máximo para o parâmetro $\mu_1 = \mu_2$, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

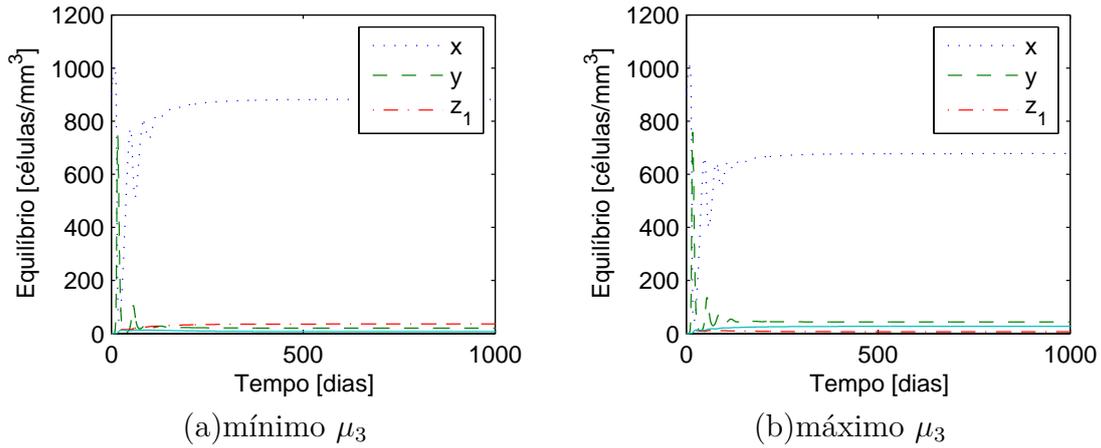


Figura 3.14: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro μ_3 dado pela tabela 3.3

Na figura 3.14, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.6. As duas concentrações de células T CD8⁺, z_1 e z_2 não se sobrepõem. Verificou-se que para o valor mínimo do parâmetro, a concentração de $z_1 = 35,78$ enquanto que $z_2 = 8,12$, no caso em que o valor máximo é atribuído, a concentração de $z_1 = 7,39$ enquanto que $z_2 = 27,18$ como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.14 quanto 3.6, as curvas atingem o regime permanente passados 400 dias com excessão quando atribuiu-se o valor máximo para o parâmetro μ_3 onde o regime permanente é atingido após 250 dias como mostrado em 3.6. E também, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

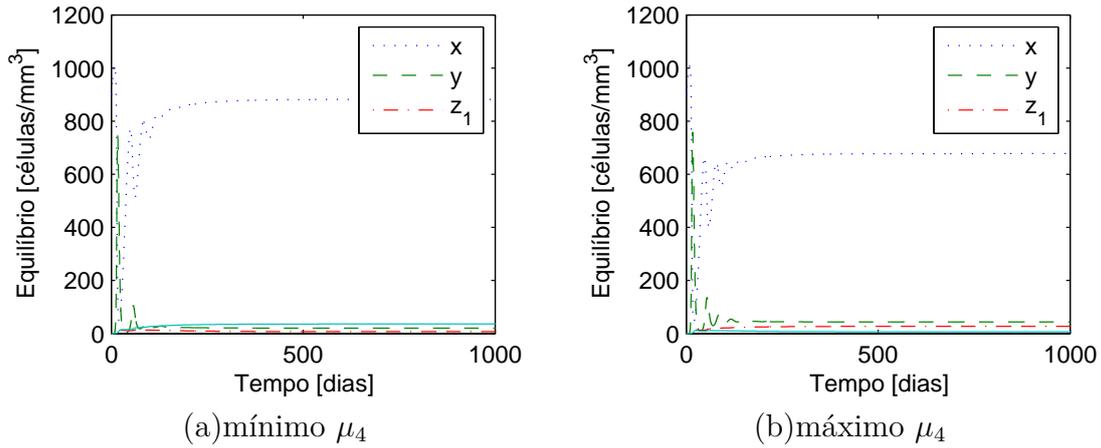


Figura 3.15: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro μ_4 dado pela tabela 3.3

Diferentemente dos casos anteriores, este parâmetro é usado apenas para o sistema 1.8. Com isto, nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro μ_4 é atingido em 300 dias, como mostrado na figura 3.15. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 877,1 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 21,16 [células/mm³], para as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) são de 8,54 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_2) são de 35,21 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 675,1 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,23 [células/mm³], para as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) são de 26,78 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_2) são de 7,69 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um decaimento nas concentrações de (x) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de mortalidade de células T CD8⁺ (μ_4) relativo ao z_2 .

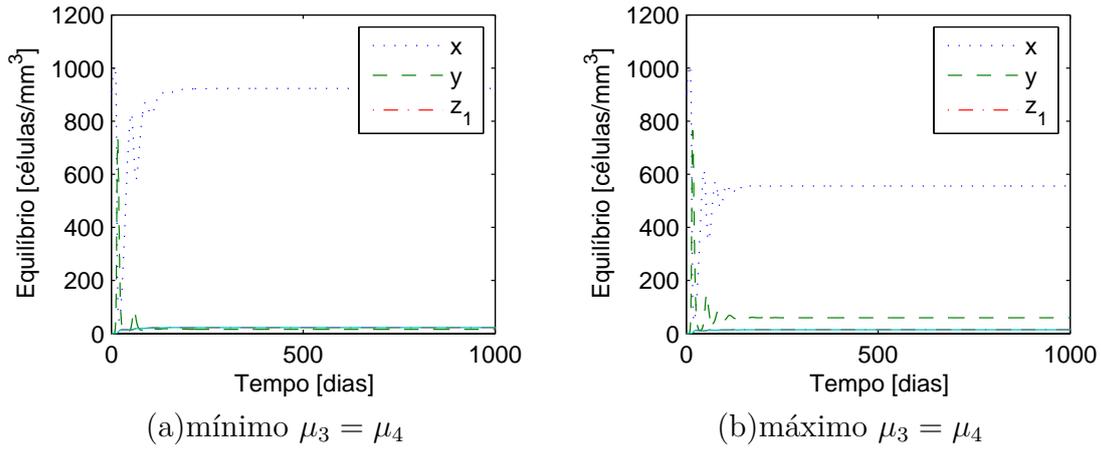


Figura 3.16: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro $\mu_3 = \mu_4$ dado pela tabela 3.3

Nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro $\mu_3 = \mu_4$ é atingido em 300 dias, como mostrado na figura 3.16. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 923,1 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 16,27 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e para as células T CD8⁺ (z_2) se sobrepõe com valor de 22,94 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 675,1 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,23 [células/mm³], para as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) são de 26,78 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_2) são de 7,69 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um decaimento nas concentrações de (x) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de mortalidade de células T CD8⁺ ($\mu_3 = \mu_4$) relativo ao z_1 e z_2 .

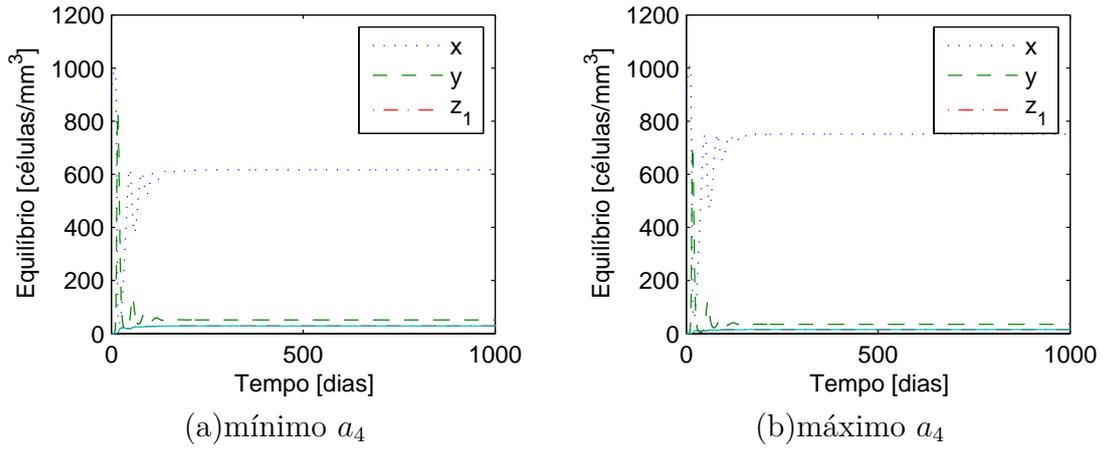


Figura 3.17: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro a_4 dado pela tabela 3.3

Na figura 3.17, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.7. As duas concentrações de células T CD8⁺ z_1 e z_2 se sobrepõem como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.17 quanto 3.7, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

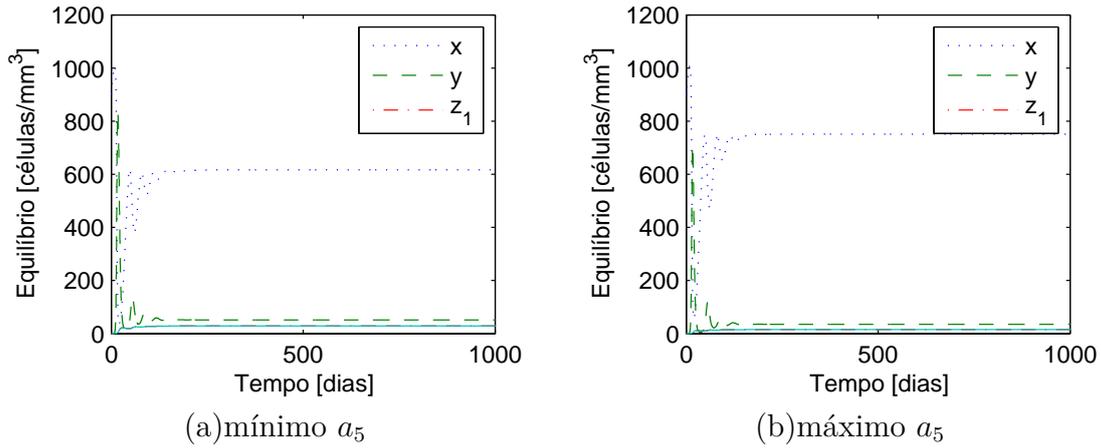


Figura 3.18: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro a_5 dado pela tabela 3.3

Diferentemente dos casos anteriores, este parâmetro é usado apenas para o sistema 1.8. Nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro a_5 é atingido em 300 dias, como mostrado na figura 3.15. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 616,5 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 51,7 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e (z_2) se sobrepõem com valor de 28,9 [células/mm³] equanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 751 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 35,16 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e (z_2) se sobrepõem com valor de 15,19 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um aumento nas concentrações de (x) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de lise média das células T CD8⁺ (a_5) relativo ao z_2 .

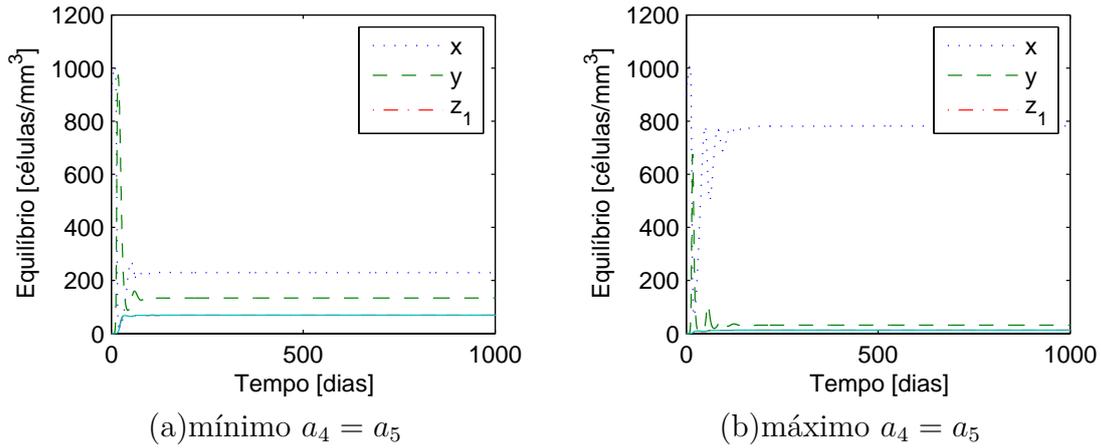


Figura 3.19: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro $a_4 = a_5$ dado pela tabela 3.3

Nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro $a_4 = a_5$ é atingido em 300 dias, como mostrado na figura 3.19. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 229,9 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 133,9 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e para as células T CD8⁺ (z_2) se sobrepõem com valor de 69,21 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 781,4 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 31,67 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e para as células T CD8⁺ (z_2) se sobrepõem com valor de 13,13 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um aumento nas concentrações de (x) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de lise média de células T CD8⁺ ($a_4 = a_5$) relativo ao z_1 e z_2 .

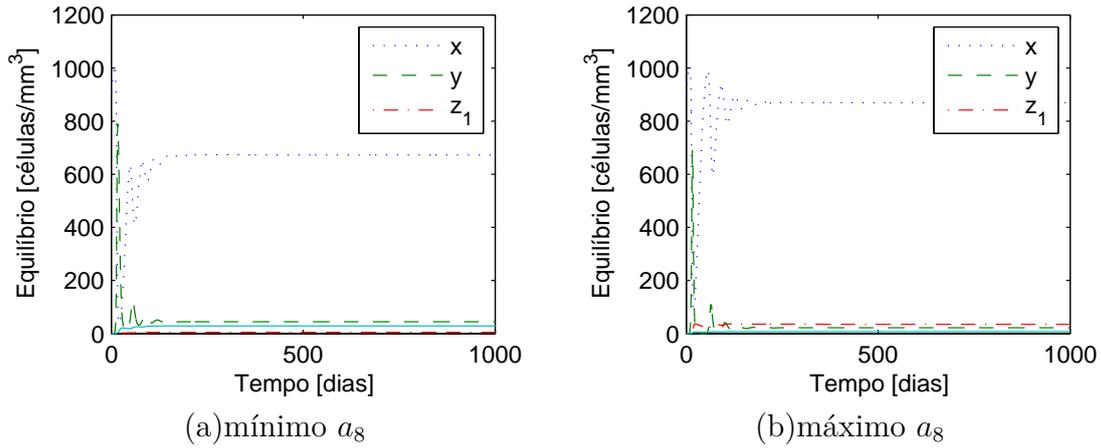


Figura 3.20: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro a_8 dado pela tabela 3.3

Na figura 3.20, nota-se que as concentrações de células T CD4⁺ não infectadas dobraram sua concentração em comparação com a figura 3.8. As duas concentrações de células T CD8⁺, z_1 e z_2 não se sobrepõem. Verificou-se que para o valor mínimo do parâmetro, a concentração de $z_1 = 5,23$ enquanto que $z_2 = 29,17$, no caso em que o valor máximo é atribuído, a concentração de $z_1 = 35,33$ enquanto que $z_2 = 8,11$ como mostra esta figura. Em ambos os casos, tanto na figura 3.20 quanto 3.8, as curvas atingem o regime permanente passados 300 dias. E também, sem muita diferença no regime transiente, onde as curvas tem pouca oscilação.

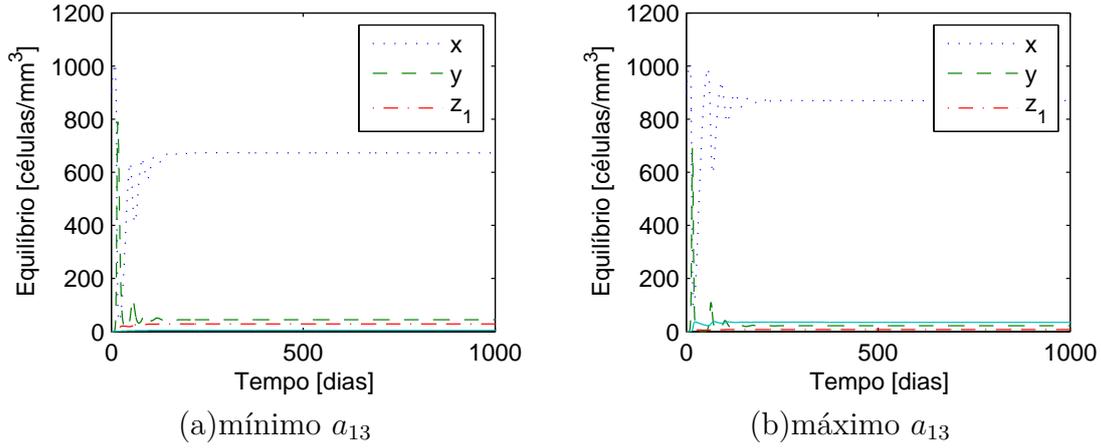


Figura 3.21: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro a_{13} dado pela tabela 3.3

Este parâmetro é usado apenas para o sistema 1.8. Com isto, nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro a_{13} é atingido em 300 dias, como mostrado na figura 3.21. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 673,3 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 44,45 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) são de 29,17 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_2) são de 5,23 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 870 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 21,89 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) são de 8,15 [células/mm³] e para as células T CD8⁺ (z_2) são de 35,34 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um decaimento nas concentrações de (y) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de mortalidade das células T CD8⁺ (a_{13}) relativo ao z_2 .

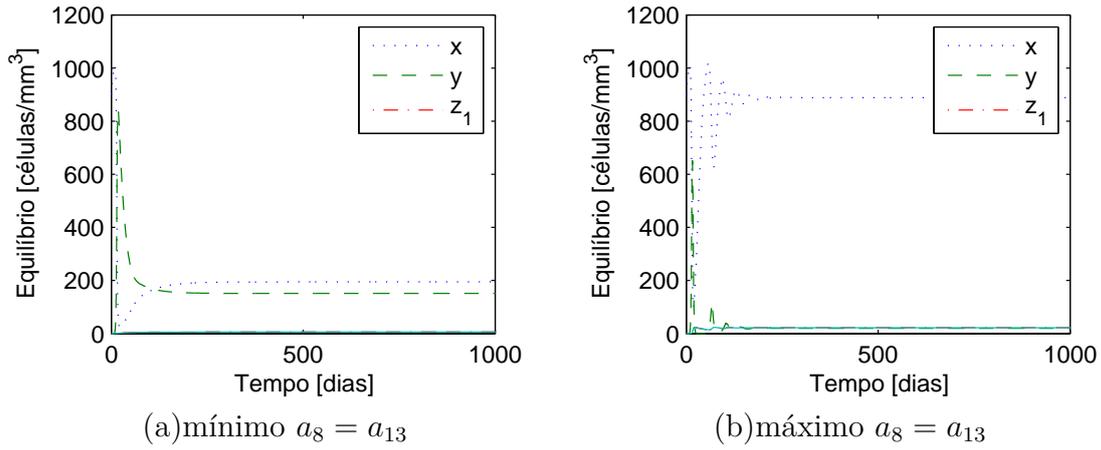


Figura 3.22: Histórico no tempo no equilíbrio para o sistema 1.8 para o valor mínimo (esquerda) e valor máximo (direita) do parâmetro $a_8 = a_{13}$ dado pela tabela 3.3

Nota-se que o regime permanente tanto do valor mínimo quanto do valor máximo do parâmetro $a_8 = a_{13}$ é dado em 300 dias, como mostrado na figura 3.22. Para o valor mínimo (esquerda), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 194,3 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 151,4 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e para as células T CD8⁺ (z_2) se sobrepõem com valor de 6,07 [células/mm³] enquanto que para o valor máximo (direita), a concentração de células T CD4⁺ não infectadas (x) é de 888,6 [células/mm³], células T CD4⁺ infectadas (y) é de 19,9 [células/mm³], as concentrações de células T CD8⁺ (z_1) e para as células T CD8⁺ (z_2) se sobrepõem com valor de 22,16 [células/mm³]. Com isto mostrou-se um aumento nas concentrações de (x) que é pertinente ao aumento do parâmetro relativo a taxa de proliferação e mortalidade respectivamente de células T CD8⁺ ($a_8 = a_{13}$) relativo ao z_1 e z_2 .

Em suma, observa-se que as concentrações de células $CD4^+$ saudáveis (x), células $CD4^+$ infectadas (y), e os dois tipo de células $CD8^+$ (z_1) e (z_2) oscilam um pouco nos primeiros 250 dias e atingem o regime permanente por volta dos 300 dias, com exceção do parâmetro μ_3 que atinge o regime permanente passados 400 dias. Na maioria dos casos, as curvas relativas aos dois tipo de células $CD8^+$ (z_1) e (z_2) se sobrepõem em sua totalidade com excessão aos parâmetros a_8 , a_{13} , μ_3 e μ_4 , onde as curvas apresentam diferentes concentrações dependendo do valor atribuído ao parâmetro.

Tabela 3.4: Regime Permanente de cada parâmetro

		CD4 ⁺ Saudáveis		CD4 ⁺ Infectadas		CD8 ⁺ a	
		t	x	t	y	t	z ₁
Referência		298,6	715,2	271,7	39,36	315	18,17
a_4	máximo	277,4	751	236,8	35,16	242,4	15,19
	mínimo	317,7	616,5	358,7	51,69	307,7	28,9
$a_4 = a_5$	máximo	319,5	781,5	312,4	31,67	298,2	13,13
	mínimo	160,8	229,9	179,1	133,9	176,3	69,21
a_5	máximo	277,4	751	283,1	35,16	235,8	15,19
	mínimo	317,7	616,5	323,7	51,69	308,6	28,9
a_8	máximo	361,1	869,8	317,1	21,93	504,3	35,29
	mínimo	369,4	673,2	399,3	44,47	420,1	5,24
$a_8 = a_{13}$	máximo	340,4	888,8	356,8	19,89	217,2	22,15
	mínimo	397,8	194,6	400,3	151,3	428,6	6,07
a_{13}	máximo	390,5	869,8	362,5	21,93	673,5	8,14
	mínimo	369,4	673,2	287,8	44,46	357,8	29,16
β	máximo	446,2	262,3	420,1	42,84	446,6	20,98
	mínimo	357,4	932	388	28,31	272,7	11,47
λ_1	máximo	296,3	756,7	316,2	40,56	367,2	19,11
	mínimo	416,1	620,5	295,4	36,41	323,7	16,02
$\mu_1 = \mu_2$	máximo	287,8	657,5	326,6	37,25	268,9	16,61
	mínimo	288,8	776,3	252,8	41,42	270,8	19,8
μ_3	máximo	703,6	677,8	447,5	43,99	476,8	7,39
	mínimo	696,2	882	500,5	20,7	577	36,1
$\mu_3 = \mu_4$	máximo	303	555,6	314,3	60,03	237,7	14,49
	mínimo	312	923,1	304,8	16,27	257,6	22,94
μ_4	máximo	703,6	677,8	446,6	43,99	650,8	27,28
	mínimo	892,8	882,1	509	20,69	607,3	7,87

Capítulo 4

Conclusões

Nesta tese é apresentada a caracterização da resposta do sistema imunológico frente a infecções virais por HTLV-I utilizando três modelos matemáticos representativos para descrever a evolução desta infecção.

No primeiro modelo, dado pelo sistema (2.1), mostrou-se que a interação dinâmica entre a resposta imune e a infecção viral é complexa e com diversas características.

Verificou-se a sensibilidade de cada parâmetro do sistema proposto utilizando tanto a variação paramétrica quanto verificação de histerese e com isto, variou-se o grau da função resposta CTL podendo assim, ter uma análise mais ampla de cada influência. Neste contexto, o parâmetro μ_3 , taxa de mortalidade do CTL, apresenta sensibilidade com pelo menos 2 tipos de evolução. Em outras palavras, nos casos em que as duas curvas coincidem na totalidade, significa que só existe um equilíbrio. Esse equilíbrio pode ser estático ou ciclo-limite.

Nos casos em que pelo menos um trecho das curvas não coincidem, significa que neste trecho existem pelo menos dois equilíbrios co-existent. O sistema vai para um ou outro dependendo das condições iniciais. Nas simulações, as condições iniciais são decrescentes e depois crescentes, por isso os dois equilíbrios são encontrados.

Em termos de estabilidade do sistema, as expressões para os pontos de equilíbrio e critérios de estabilidade são dados como função da taxa de mortalidade do CTL, a

taxa de lise mediada por CTL e o expoente n da função sigmoïdal da resposta CTL, nota-se que até mesmo para o caso generalizado, as expressões ainda dependem destes parâmetros.

A análise de sensibilidade paramétrica mostra que há várias áreas em que mais de um estado estável é possível. A fim de determinar qual estado predomina, um estudo de bacia de atração foi realizado, e apresentou apenas duas possibilidades. O sistema tende a P_1 somente com condições iniciais nas quais $z_{1,0} = 0$. Para quaisquer outras condições, o sistema tende a P_2 ou a P_3 , conforme as condições de estabilidade mostradas respectivamente.

A forma da função de resposta de CTL é vista para influenciar o valor de equilíbrio das três populações, e também a estabilidade de cada ponto. A importância e relevância deste estudo envolvendo aspectos de sistemas dinâmicos segue a intensa busca de soluções viáveis, práticas e permanentes para a população afetada.

A partir do sistema de quatro EDOs de segunda ordem acopladas que modela o HTLV-I com o impacto das Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) que engloba as duas populações de células T CD8⁺ (1.8), estudou-se um modelo mais simples (3.1) com três EDOs de segunda ordem acopladas e considerou-se apenas um tipo de células T CD8⁺. Em termos de estabilidade deste sistema, apresentou-se os três pontos de equilíbrio bem como o tipo de estabilidade de cada ponto ou uma condição para que o ponto seja estável e, foi observado que a taxa de mortalidade e transmissibilidade de células T CD8⁺ influencia os três pontos de equilíbrio e a estabilidade de cada ponto.

Posteriormente, atribuiu-se uma taxa de produção de células T CD8⁺ (λ_3), dessa forma, o sistema (3.31) apresentou apenas dois equilíbrios, onde o primeiro ponto é um caso particular do segundo ponto. Como o segundo ponto é dado em termos de um polinômio de segundo grau, côncavo para cima, foi definido a região de existência deste ponto bem como critérios para sua estabilidade. Verificou-se que o sistema não é sensível a mudanças nas condições iniciais, uma vez que, mesmo com as modificações, o sistema tende para $y = 32, 2$.

Capítulo 5

Trabalhos publicados

N. Varalta, M. Silveira, Dynamics of HTLV-I infections considering rates of lysis, death, proliferation and transmissibility of the CTL response (artigo submetido a *Nonlinear Dynamics*).

M. Silveira, N. Varalta, B. Asquith, Modelling the effects of HLA and KIR in HTLV-I infections (artigo em elaboração para submissão a *PLOS Computation Biology*).

N. Varalta, M. Silveira, Estabilidade de Modelo de Infecção por HTLV-I com função Resposta CTL Sigmoidal de grau N, *I Encontro de Biomatemática - UNICAMP*, Campinas - SP, 2017.

L. K. B. Kuroda, A. V. Gomes, R. Tavoni, P. F. A. Mancera, N. Varalta, and R. F. Camargo. Unexpected behavior of caputo fractional derivative. *Computational and Applied Mathematics*, 36(3):1173–1183, 2017.

N. Varalta, M. Silveira, Um prelúdio dos aspectos dinâmicos para a resposta imune da infecção do HTLV-I, *XXXVI CNMAC 2016*, Gramado -RS, 2016.

N. Varalta, M. Silveira, Função resposta CTL e estabilidade em um modelo matemático de infecção por HTLV-I, *ERMAC 2016*, Bauru - SP, 2016.

N. Varalta, M. Silveira, Os primórdios da interação dinâmica para a infecção viral por HTLV-I, *III CMAC-SE 2015*, Vitória - ES , 2015 (aceito).

Referências Bibliográficas

- A. K. Abbas, A. H. Lichtman, and S. Pillai. *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Saunders, 7th ed. edition, 2012.
- N. K. S. Al Basatena, A. MacNamara, A. M. Vine, C. L. Thio, J. Astemborski, K. Usuku, M. Osame, G. D. Kirk, S. M. Donfield, J. J. Goedert, et al. Kir2dl2 enhances protective and detrimental hla class i-mediated immunity in chronic viral infection. *PLoS Pathogens*, 7(10):e1002270, 2011.
- N. K. S. Al Basatena, K. Chatzimichalis, F. Graw, S. D. W. Frost, R. R. Regoes, and B. Asquith. Can non-lytic CD8+ T cells drive HIV-1 escape? *PLoS Pathogens*, 9(11):e1003656, 2013.
- J. Alebraheem and Y. Abu-Hasan. Persistence of predators in a two predators-one prey model with non-periodic solution. *Applied Mathematical Sciences*, 6(19):943–956, 2012.
- C. L. Althaus and R. J. De Boer. Dynamics of immune escape during hiv/siv infection. *PLoS Comput Biol*, 4(7):e1000103, 2008.
- N. Anfossi, V. Pascal, E. Vivier, and S. Ugolini. Biology of t memory type 1 cells. *Immunological reviews*, 181(1):269–278, 2001.
- A. C. Araujo, C. T. Sacchi, M. G. Gonçalves, K. R. Campos, M. C. Magri, and W. K. Alencar. Current prevalence and risk factors associated with human T lymphotropic

- virus type 1 and human t lymphotropic virus type 2 infections among HIV/AIDS patients in são paulo, brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 31(5), 2015.
- B. Asquith and C. R. M. Bangham. How does HTLV-I persist despite a strong cell-mediated immune response? *Trends in immunology*, 29(1):4–11, 2008.
- P. Baccam, C. Beauchemin, C. A. Macken, F. G. Hayden, and A. S. Perelson. Kinematics of influenza A virus infection in humans. *Journal of virology*, 80:7590–7599, 2006.
- P. Banerjee, M. Sieburg, E. Samuelson, and G. Feuer. Human t-cell lymphotropic virus type 1 infection of cd34+ hematopoietic progenitor cells induces cell cycle arrest by modulation of p21cip1/waf1 and survivin. *Stem cells*, 26(12):3047–3058, 2008.
- C. R. M. Bangham. The immune response to HTLV-I. *Current opinion in immunology*, 12(4):397–402, 2000.
- C. R. M. Bangham. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *Journal of General Virology*, 84(12):3177–3189, 2003.
- C. Beauchemin, J. Samuel, and J. Tuszynski. A simple cellular automation model for influenza A viral infections. *Journal of theoretical biology*, 232(2):223–234, 2005.
- M. Bodnar and U. Foryś. A model of immune system with time-dependent immune reactivity. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 70(2):1049–1058, 2009.
- L. Boelen, B. J. Debeb, M. Silveira, B. Asquith, et al. Inhibitory KIRs enhance HLA-B*57 and HLA-B*35Px-mediated control of HTLV-I. *Accepted*, 2018.
- T. Bollinger, A. Bollinger, L. Skrum, S. Dimitrov, T. Lange, and W. Solbach. Sleep-dependent activity of T cells and regulatory T cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 155(2):231–238, 2009.

- W. E. Boyce and R. C. DiPrima. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC, Rio de Janeiro, 2006.
- F. Brauer and C. C. Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer, 2010.
- F. M. M. Castro et al. *Linfócitos T infectados pelo vírus HTLV-1 secretam fatores capazes de modular genes relacionados à migração celular em células musculares esqueléticas diferenciadas*. PhD thesis, 2011.
- B. Catalan-Soares, A. B. de F Carneiro-Proietti, and F. A. Proietti. Heterogeneous geographic distribution of human t-cell lymphotropic viruses i and ii (htlv-i/ii): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(3):926–931, 2005.
- D. B. Chang and C. S. Young. Simple scaling laws for influenza A rise time, duration, and severity. *Journal of theoretical biology*, 246(4):621–635, 2007.
- Joel E Cohen. Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better. *PLoS biology*, 2(12):e439, 2004.
- L. B. Cook, M. Elemans, A. G Rowan, and B. Asquith. Htlv-1: persistence and pathogenesis. *Virology*, 435(1):131–140, 2013.
- J. M. Cushing. Periodic two-predator, one-prey interactions and the time sharing of a resource niche. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 44(2):392–410, 1984.
- R. J. De Boer. Understanding the failure of cd8+ t-cell vaccination against simian/human immunodeficiency virus. *Journal of virology*, 81(6):2838–2848, 2007.
- G. De Vries, T. Hillen, M. Lewis, J. Müller, and B. Schönfisch. *A course in mathematical biology: quantitative modeling with mathematical and computational methods*, volume 12. Siam, 2006.

- B. Dubey and R. K. Upadhyay. Persistence and extinction of one-prey and two-predators system. *Nonlinear Analysis*, 9(4):307–329, 2004.
- M. Elemans, N. K. S. Al Basatena, and B. Asquith. The efficiency of the human cd8+ t cell response: how should we quantify it, what determines it, and does it matter? *PLOS Comput Biol*, 8(2):e1002381, 2012.
- M. H. Foley, T. Forcier, E. McAndrew, M. Gonzalez, H. Chen, B. Juelg, B. D. Walker, and D. J. Irvine. High avidity CD8+ T cells efficiently eliminate motile HIV-infected targets and execute a locally focused program of anti-viral function. *PLoS ONE*, 9(2):e87873, 2014.
- U. Forys. Hopf bifurcation in Marchuk’s model of immune reactions. *Mathematical and computer modelling*, 34(7):725–735, 2001.
- H. I. Freedman and P. Waltman. Persistence in models of three interacting predator-prey populations. *Mathematical Biosciences*, 68(2):213–231, 1984.
- R. C. Gallo. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. *Oncogene*, 24(39):5926–5930, 2005.
- R. C. Gallo. Research and discovery of the first human cancer virus, HTLV-1. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 24(4):559–565, 2011.
- T. Gao, W. Wang, and X. Liu. Mathematical analysis of an HIV model with impulsive antiretroviral drug doses. *Mathematics and computers in simulation*, 82(4):653–665, 2011.
- A. Gati, N. Guerra, C. Gaudin, S. Da Rocha, B. Escudier, Y. Lécluse, A. Bettaieb, S. Chouaib, and A. Caignard. CD158 receptor controls cytotoxic t-lymphocyte susceptibility to tumor-mediated activation-induced cell death by interfering with fas signaling. *Cancer research*, 63(21):7475–7482, 2003.

- A. Gessain and O. Cassar. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Frontiers in microbiology*, 3:388, 2012.
- H. Gómez-Acevedo and M. Y. Li. Backward bifurcation in a model for htlv-i infection of cd4+ t cells. *Bulletin of Mathematical Biology*, 67(1):101–114, 2005.
- H. Gómez-Acevedo, M. Y. Li, and S. Jacobson. Multistability in a model for ctl response to htlv-i infection and its implications to ham/tsp development and prevention. *Bulletin of mathematical biology*, 72(3):681–696, 2010.
- B. Hancioglu, D. Swigon, and G. Clermont. A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection. *Journal of theoretical biology*, 246(1):70–86, 2007.
- E. Hanon, J. C. Stinchcombe, M. Saito, B. E. Asquith, G. P. Taylor, Y. Tanaka, J. N. Weber, Gillian M Griffiths, and Charles RM Bangham. Fratricide among cd8+ t lymphocytes naturally infected with human t cell lymphotropic virus type i. *Immunity*, 13(5):657–664, 2000.
- Y. Hashikura, K. Umeki, K. Umekita, H. Nomura, I. Yamamoto, H. Hasegawa, K. Yanagihara, and A. Okayama. The diversity of the structure and genomic integration sites of htlv-1 provirus in mt-2 cell lines. *Human cell*, pages 1–8, 2016.
- S. Jacobson. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Journal of Infectious Diseases*, 186(Supplement 2):S187–S192, 2002.
- K. J. M. Jeffery, K. Usuku, S. E. Hall, W. Matsumoto, G. P. Taylor, M. Procter, J. and Bunce, . S. G. Ogg, K. I. Welsh, Weber J. N., et al. Hla alleles determine human t-lymphotropic virus-i (htlv-i) proviral load and the risk of htlv-i-associated myelopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7):3848–3853, 1999.

- M. Kannagi, T. Ohashi, N. Harashima, S. Hanabuchi, and A. Hasegawa. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends in microbiology*, 12(7):346–352, 2004.
- L. K. B. Kuroda, A. V. Gomes, R. Tavoni, P. F. de Arruda Mancera, N. Varalta, and R. de Figueiredo Camargo. Unexpected behavior of caputo fractional derivative. *Computational and Applied Mathematics*, 36(3):1173–1183, 2017.
- H. Kuwabara, J. Katanaka, M. Nagai, H. Uda, W. Hojo, A. Yamada, H. Miki, H. Takeuchi, K. Teranishi, and K. Matsuda. Human T lymphotropic virus type I associated myelopathy with pulmonary and cutaneous lesions. *Journal of clinical pathology*, 46(3):273–275, 1993.
- M. D. Lairmore, R. Haines, and R. Anupam. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Current opinion in virology*, 2(4):474–481, 2012.
- J. Lang and M. Y. Li. Stable and transient periodic oscillations in a mathematical model for CTL response to HTLV-I infection. *Journal of mathematical biology*, 65(1):181–199, 2012.
- S. Lenci, G. Rega, and L. Ruzziconi. The dynamical integrity concept for interpreting/prediction experimental behaviour: from macro- to nano-mechanics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 371(1993):20120423, 2013.
- M. Y. Li and H. Shu. Multiple stable periodic oscillations in a mathematical model of CTL response to HTLV-I infection. *Bulletin of mathematical biology*, 73(8):1774–1793, 2011.
- A. Lim and P. K. Maini. HTLV-I infection: A dynamic struggle between viral persistence and host immunity. *Journal of theoretical biology*, 352:92–108, 2014.
- A. Lotka. Meeting on the problem of forecasting city populations with special reference to New York. *Journal of the American Statistical Association*, 20, 1925.

- A. J. Lotka. Elements of physical biology. 1956.
- O. Lund and E. Mosekilde. Period doubling route to chaos in a model of HIV infection of the immune system - A comment on the Anderson–May model. *Simulation practice and theory*, 1(2):49–55, 1993.
- G. I. Marchuk. *Mathematical modelling of immune response in infectious diseases*, volume 395. Springer, 1997.
- S. W. McDonald, C. Grebogi, E. Ott, and J. A. Yorke. Fractal basin boundaries. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 17(2):125–153, 1985.
- M. C. Mingari, A. Moretta, and L. Moretta. Regulation of kir expression in human t cells: a safety mechanism that may impair protective t-cell responses. *Immunology today*, 19(4):153–157, 1998.
- M. Mochizuki, T. Watanabe, K. Yamaguchi, K. Yoshimura, S. Nakashima, M. Shirao, S. Araki, K. Takatsuki, S. Mori, and N. Miyata. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *American journal of ophthalmology*, 114(2):123–129, 1992.
- H. K. Morimoto, A. C. Araujo, A. A. Morimoto, E. M. V. Reiche, L. T. Ueda, T. Matsuo, J. W. Stegmann, and F. V. Reiche. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients attending AIDS referral center health units in londrina and other communities in parana, brazil. *AIDS Research & Human Retroviruses*, 21(4):256–262, 2005.
- J. D. Murray. *Mathematical biology I: an introduction*. Springer-Verlag, New York, 2002.
- H. A. Niederer, D. J. Laydon, A. Melamed, M. Elemans, B. Asquith, M. Matsuoka, and C. R.M. Bangham. Htlv-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with ham/tsp. *Virology journal*, 11(1):1, 2014.
- V. Nobre, A. C. M. Guedes, F. A. Proietti, E. Stancioli, M. L. Martins, J. C. Serufo, C. M. Antunes, M. A. Grossi, and J. R. Lambertucci. Lesões dermatológicas em

- pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células t do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop*, 38:43–52, 2005.
- M. A. Nowak and C. R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272(5258):74–79, 1996.
- M. A. Nowak and R. M. May. *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000.
- S. Olindo, A. Lézin, P. Cabre, H. Merle, M. Saint-Vil, M. E. Kaptue, A. Signate, R. Césaire, and D. Smadja. Htlv-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 ham/tsp patients: a marker of disease progression. *Journal of the neurological sciences*, 237(1):53–59, 2005.
- A. S. Perelson, D. E Kirschner, and R. De Boer. Dynamics of hiv infection of cd4+ t cells. *Mathematical biosciences*, 114(1):81–125, 1993.
- F. A Proietti, A. B. F. Carneiro-Proietti, B. C. Catalan-Soares, and E. L. Murphy. Global epidemiology of htlv-i infection and associated diseases. *Oncogene*, 24(39):6058–6068, 2005.
- M. Rafikov, J. M. Balthazar, and H. F. von Bremen. Mathematical modeling and control of population systems: Applications in biological pest control. *Applied Mathematics and Computation*, 200(2):557–573, 2008.
- V. S. H. Rao and P. R. S. Rao. *Dynamic models and control of biological systems*. Springer Science & Business Media, 2009.
- G. Rega and S. Lenci. Identifying, evaluating, and controlling dynamical integrity measures in non-linear mechanical oscillators. *Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications*, 63(5):902–914, 2005.
- D. Sibon, O. Cassar, I. Duga, C. Brouzes, D. Ghez, C. Pasquier, C. Sibon, A. Desrames, F. Mortreux, E. Wattel, et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in a caucasian

- patient after sexual transmission of human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. In *Open Forum Infectious Diseases*, volume 2, page 32. Oxford University Press, 2015.
- M. S. Soliman and J. M. T. Thompson. Integrity measures quantifying the erosion of smooth and fractal basins of attraction. *Journal of Sound and Vibration*, 135(3): 453–475, 1989.
- X. Song and A. U. Neumann. Global stability and periodic solution of the viral dynamics. *Journal of mathematical analysis and applications*, 329(1):281–297, 2007.
- D. Tanajura, N. Castro, P. Oliveira, A. Neto, A. Muniz, N. B. Carvalho, G. Orge, S. Santos, M. J. Glesby, and E. M. Carvalho. Neurological manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)–infected individuals without HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A longitudinal cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, page 229, 2015.
- T. Tanaka, T. Hirata, G. Parrott, M. Higashiarakawa, T. Kinjo, T. Kinjo, A. Hokama, and J. Fujita. Relationship among strongyloides stercoralis infection, human t-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatient study in okinawa, japan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 94(2): 365–370, 2016.
- S. Tang and R. A. Cheke. Models for integrated pest control and their biological implications. *Mathematical Biosciences*, 215(1):115–125, 2008.
- S. Tang, G. Tang, and R. A. Cheke. Optimum timing for integrated pest management: Modelling rates of pesticide application and natural enemy releases. *Journal of Theoretical Biology*, 264(2):623–638, 2010.
- G. P. Taylor. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Clinical Infectious Diseases*, page 231, 2015.

- J. M. T. Thompson and H. B. Stewart. *Nonlinear dynamics and chaos*. John Wiley & Sons, 2nd ed. edition, 2002.
- A. M. Tusset and M. Rafikov. Controle ótimo de pragas: modelos linearizados, funcional quadrático. *Trends in Applied and Computational Mathematics*, 5(1):145–154, 2004.
- S. Ugolini, C. Arpin, N. Anfossi, T. Walzer, A. Cambiaggi, R. Förster, M. Lipp, R. E. M. Toes, C. J. Melief, J. Marvel, et al. Involvement of inhibitory nkrs in the survival of a subset of memory-phenotype cd8+ t cells. *Nature immunology*, 2(5):430–435, 2001.
- N. Varalta. Das transformadas integrais ao cálculo fracionário aplicado à equação logística. Master’s thesis, Biometria - UNESP, 2014.
- N. Varalta, A. V. Gomes, and R. F. Camargo. A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic. *TEMA (São Carlos)*, 15(2):211–221, 2014.
- K. Verdonck, E. González, S. Van Dooren, A. Vandamme, G. Vanham, and E. Gotuzzo. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet infectious diseases*, 7(4):266–281, 2007.
- V. Volterra. *Variazioni e fluttuazioni del numero d’individui in specie animali conviventi*. C. Ferrari, 1927.
- J. Wang, K. Wang, and Z. Jiang. Dynamical behaviors of an htlv-i infection model with intracellular delay and immune activation delay. *Advances in Difference Equations*, 2015(1):1, 2015.
- L. Willems, H. Hasegawa, R. Accolla, C. Bangham, A. Bazarbachi, U. Bertazzoni, A. B. de Freitas Carneiro-Proietti, H. Cheng, L. Chieco-Bianchi, V. Ciminale, et al. Reducing the global burden of htlv-1 infection: an agenda for research and action. *Antiviral research*, 137:41–48, 2017.
- D. Wodarz and C. RM Bangham. Evolutionary dynamics of htlv-i. *Journal of molecular evolution*, 50(5):448–455, 2000.

- D. Wodarz and M. A. Nowak. Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment. *Bioessays*, 24(12):1178–1187, 2002.
- Y. Xiao and S. Tang. The effect of initial density and parasitoid intergenerational survival rate on classical biological control. *Chaos, Solitons and Fractals*, 37(4):1048–1058, 2008.
- N. T. Young, M. Uhrberg, J. H. Phillips, Lanier L. L., and P. Parham. Differential expression of leukocyte receptor complex-encoded ig-like receptors correlates with the transition from effector to memory ctl. *The Journal of Immunology*, 166(6):3933–3941, 2001.
- D. S. Younger. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and peripheral neuropathy following live-donor renal transplantation. *Muscle & nerve*, 2015.

Apêndice A

Influência Paramétrica

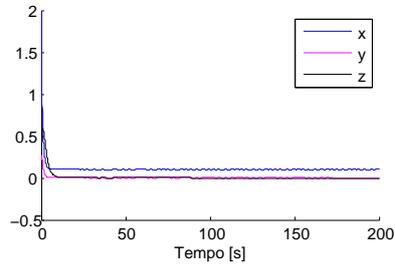
Neste Apêndice, será mostrado a influência dos demais parâmetro do sistema 2.1 com expoente da função resposta CTL $f(z)$ com grau $n = 1$, $n = 3$ e $n = 5$. A apresentação das curvas será de forma análoga a Seção 2.3 .

A.1 Taxa de produção de células T CD4⁺ não infectadas (λ_1)

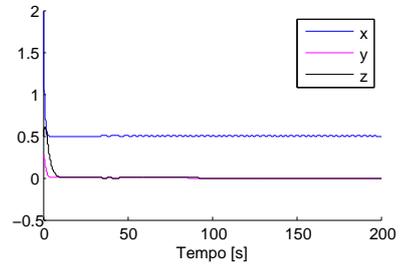
Para entender o comportamento da taxa de produção de células T CD4⁺ não infectadas ao decorrer do tempo, construiu-se um histórico no tempo deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue nas figuras A.1 e A.2,

Pode-se observar que na figura A.1, as curvas apresentam uma pequena queda e posteriormente estabilizam para $t \geq 25$.

Inicialmente, na figura A.2, as curvas tem uma pequena oscilação e posteriormente estabilizam para $t \geq 25$.

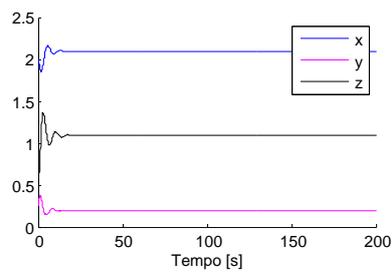


(a) $\lambda_1 = 0.1$

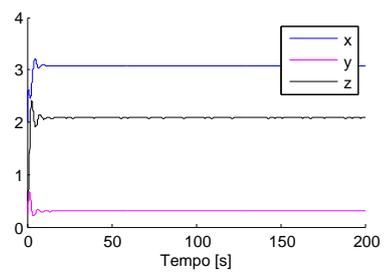


(b) $\lambda_1 = 0.5$

Figura A.1: Histórico do Parâmetro λ_1 para $\lambda_1 = 0.1$ e 0.5 .



(c) $\lambda_1 = 2.5$



(d) $\lambda_1 = 4$

Figura A.2: Histórico do Parâmetro λ_1 para $\lambda_1 = 2.5$ e 4 .

Em termos de variação paramétrica, variou-se λ_1 novamente em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) da seguinte forma, variou-se entre o maior e o menor valor atribuído nas figuras A.1 e A.2, ou seja, foi considerado uma faixa de $0.001 \leq \lambda_1 \leq 4$. Com isto, tem-se a seguinte figura

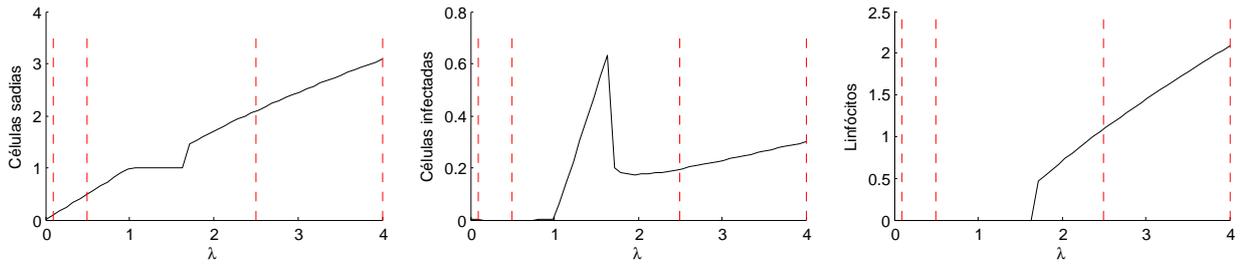


Figura A.3: Variação do Parâmetro λ_1 .

As curvas, apresentadas na figura A.3, crescem em sua totalidade com excessão no intervalo de $1 \leq \lambda_1 \leq 2$. Neste intervalo, as curvas mostram um pico, demonstrando assim, uma inversão no crescimento.

Verificação de histerese para λ_1

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para verificação de possíveis casos de histerese, isto é, se possuem comportamento diferente para entrada crescente em relação a entrada decrescente.

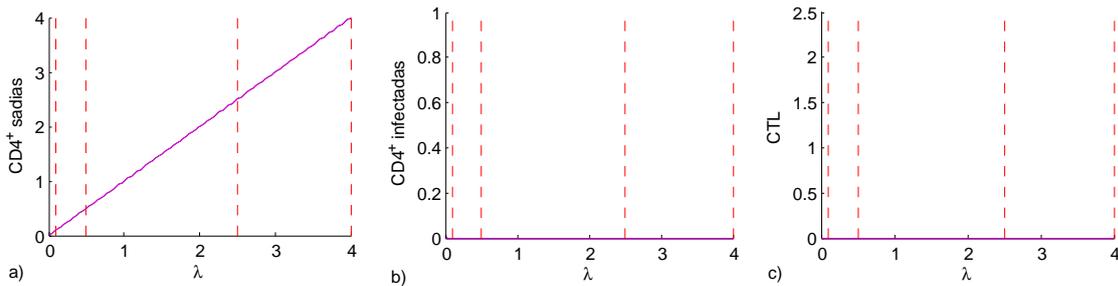


Figura A.4: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro λ_1 .

Nota-se que na figura A.4 as duas curvas se coincidem em sua totalidade, demonstrando assim, que existe apenas um equilíbrio.

Será apresentado também, o histórico no tempo, desta forma tem-se

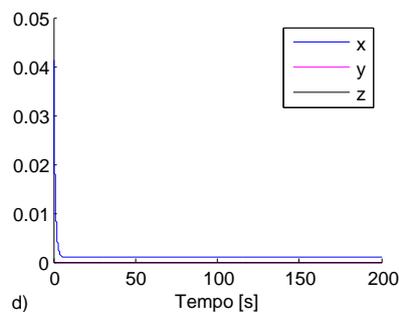


Figura A.5: Histórico do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais.

Na figura A.5, as curvas decaem e logo se estabilizam. Para verificar o comportamento em termos da variação paramétrica, tem-se

Em contraponto, quando tem-se a variação do maior para o menor valor, a variação paramétrica é dada por

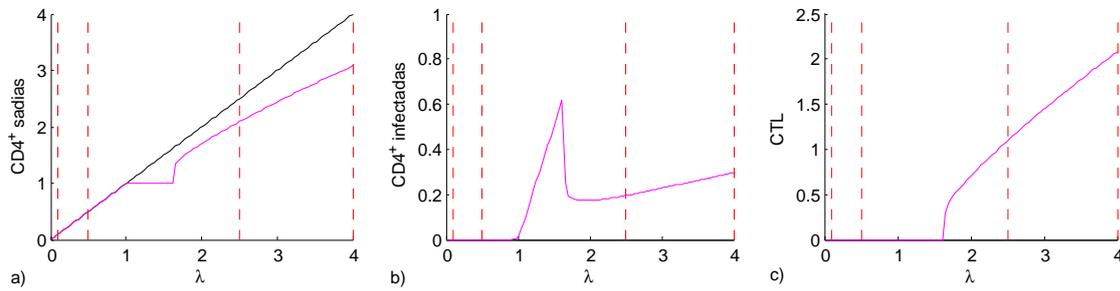


Figura A.6: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro λ_1 .

Note que, diferentemente da figura A.4, a figura A.6 (a) tem pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, significando assim, que neste trecho existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Do maior para o menor valor, o histórico no tempo é dado por

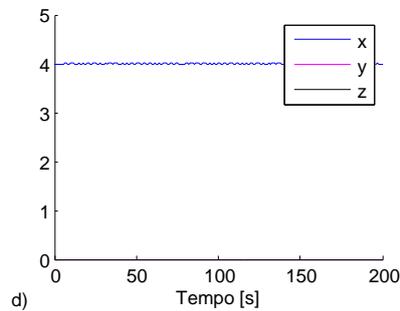


Figura A.7: Histórico do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais.

Mostra-se na figura A.7 que as curvas mantém seu comportamento ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL.

Dessa forma,

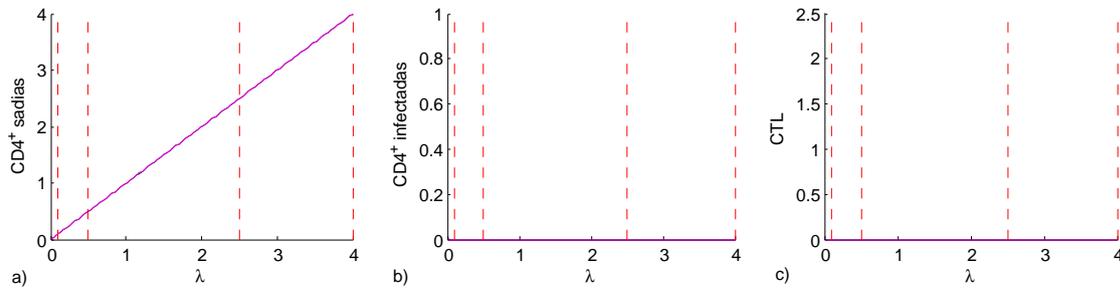


Figura A.8: Variação do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Nota-se que na figura A.8 as duas curvas se coincidem em sua totalidade, demonstrando assim, que só existe um equilíbrio.

O histórico no tempo é dado por

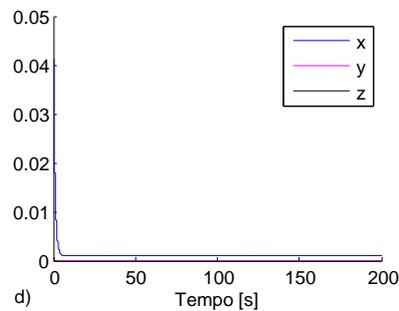


Figura A.9: Histórico do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

A figura A.9, mostra que as variáveis do sistema decaem e logo se estabilizam nos tempos iniciais.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

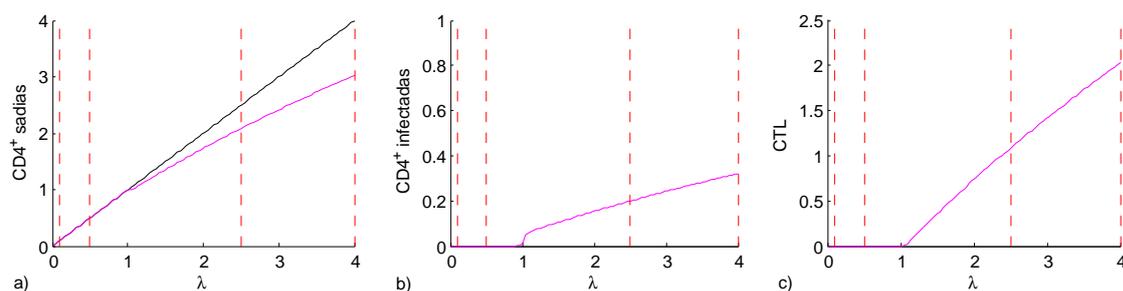


Figura A.10: Variação do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Note que, diferentemente da figura A.8, a figura A.10 (a) tem pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, significando assim, que neste trecho existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

O histórico no tempo é dado por

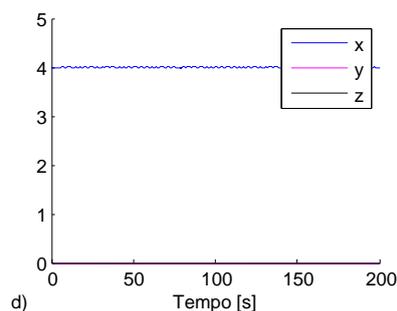


Figura A.11: Histórico do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

A figura A.11, mostra que as curvas não variam ao longo do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor, e posteriormente do maior para o menor valor. Dessa forma, para verificar a variação paramétrica, tem-se

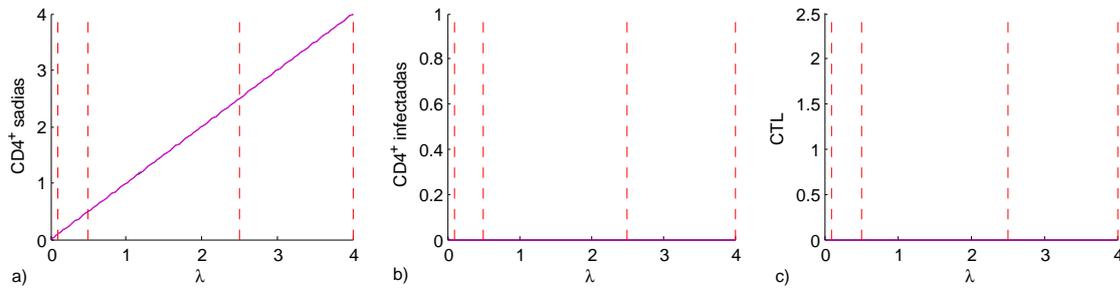


Figura A.12: Variação do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

A figura A.12 mostra que as curvas coincidem em sua totalidade, mostrando-se que neste trecho existe apenas um equilíbrio.

O histórico no tempo referente a variação do menor para o maior valor é dado por

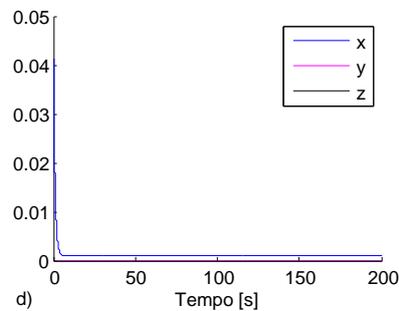


Figura A.13: Histórico do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Verifica-se que as curvas decaem e se estabilizam logo em seguida.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor, sua variação paramétrica é dada por,

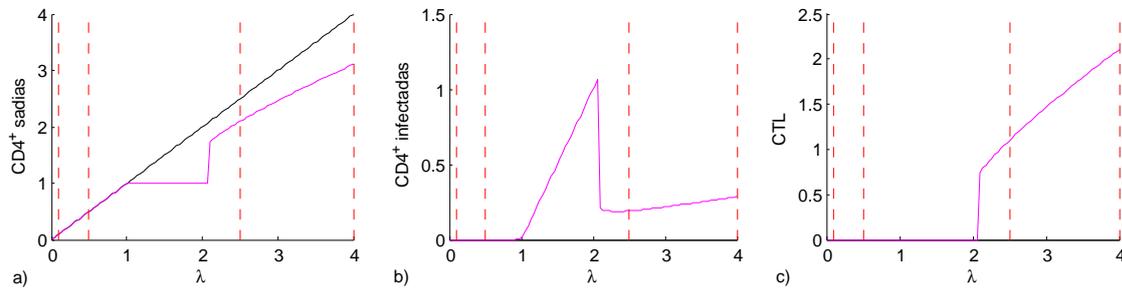


Figura A.14: Variação do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Diferentemente da figura A.12, a figura A.14 (a) tem pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, significando assim, que neste trecho existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

O histórico no tempo é

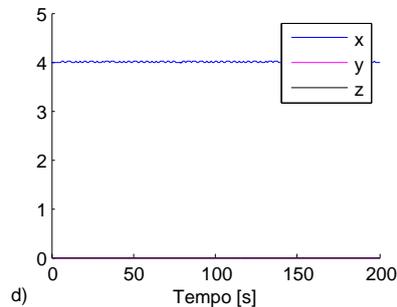


Figura A.15: Histórico do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Na figura A.15, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor e posteriormente, a variação do maior para o menor valor. Dessa forma,

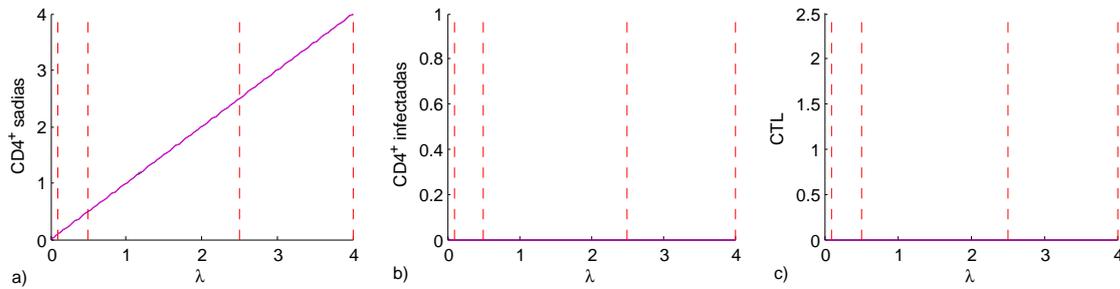


Figura A.16: Variação do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

A figura A.16 apresenta a sobreposição das curvas em sua totalidade, conclui-se assim, a existência de apenas um equilíbrio nesse trecho.

O histórico no tempo é dado por

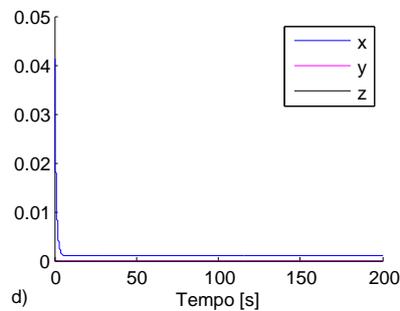


Figura A.17: Histórico do parâmetro λ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

Na figura A.17, as curvas apresentam um decaimento e logo após se estabilizam.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se que

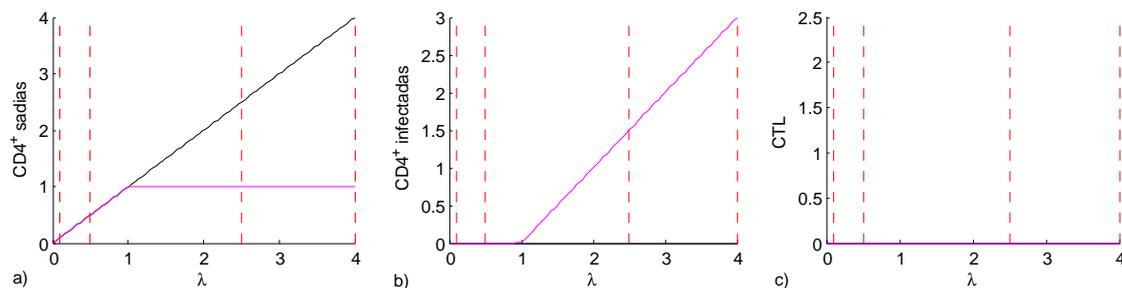


Figura A.18: Variação do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

A figura A.18 (a) apresenta a não sobreposição das curvas em sua totalidade, conclui-se assim, dois equilíbrios coexistentes nesse trecho.

O histórico no tempo é

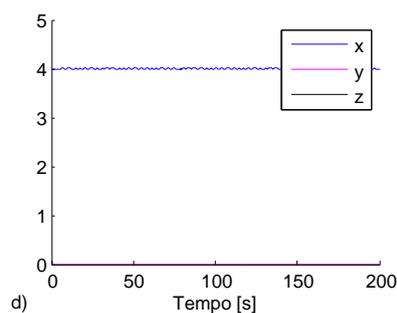


Figura A.19: Histórico do parâmetro λ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

Na figura A.19, as curvas não apresentam oscilações ao decorer do tempo.

A.2 Taxa de infecção de células T CD4⁺ não infectadas (β)

Em relação a taxa de infecção de células T CD4⁺ não infectadas, será mostrado o histórico no tempo em termos de β pelas células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z), bem como sua variação paramétrica em relação as condições iniciais com expoente da função resposta CTL $f(z)$ com grau $n = 1$, $n = 3$ e $n = 5$.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL. Dessa forma, Em relação a variação paramétrica, tem-se

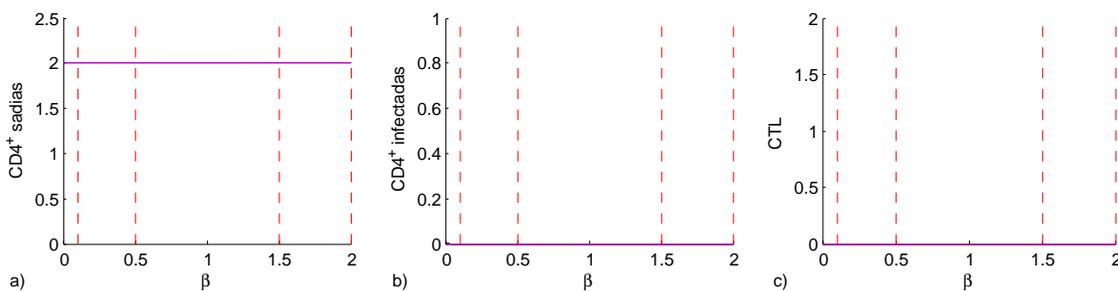


Figura A.20: Variação do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

A figura A.20 mostra que as duas curvas se coincidem em sua totalidade, com isto, conclui-se que existe apenas um equilíbrio.

O histórico no tempo, do menor para o maior valor das condições iniciais, é dado por,

A figura A.21, mostra que as curvas não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

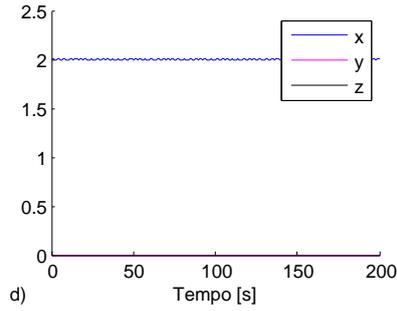


Figura A.21: Histórico do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

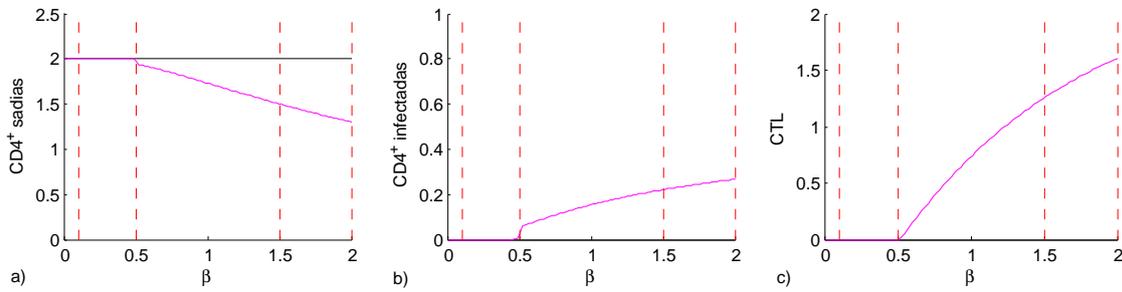


Figura A.22: Variação do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Note que diferentemente da figura A.20, a figura A.22 (a) tem pelo menos um trecho em que as curvas não se coincidem, com isto, conclui-se que neste trecho há pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

O histórico no tempo é dado por

As curvas na figura A.23 não possuem oscilações ao longo do tempo.

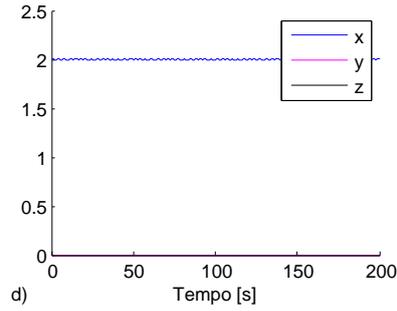


Figura A.23: Histórico do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor e, posteriormente do maior para o menor valor. Dessa forma,

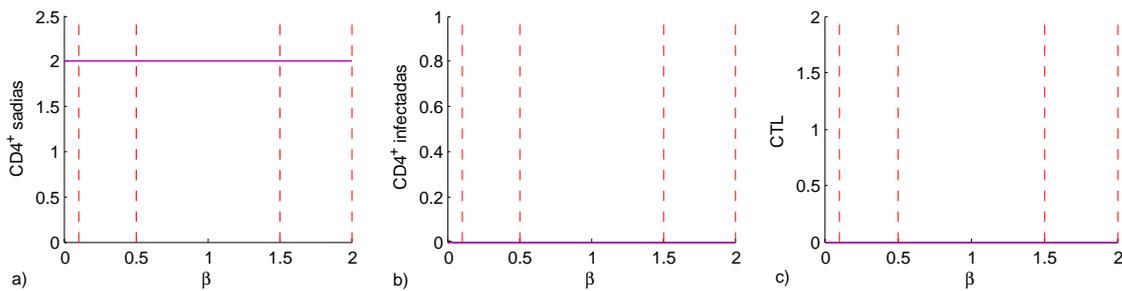


Figura A.24: Variação do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

A figura A.24 mostra que as curvas se coincidem em sua totalidade, assim, este trecho existe apenas um equilíbrio.

O histórico no tempo referente a variação do menor para o maior valor é dado por,
 Na figura A.25 as curvas não apresentam variações ao decorrer do tempo.

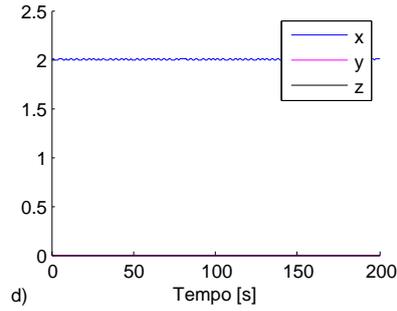


Figura A.25: Histórico do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

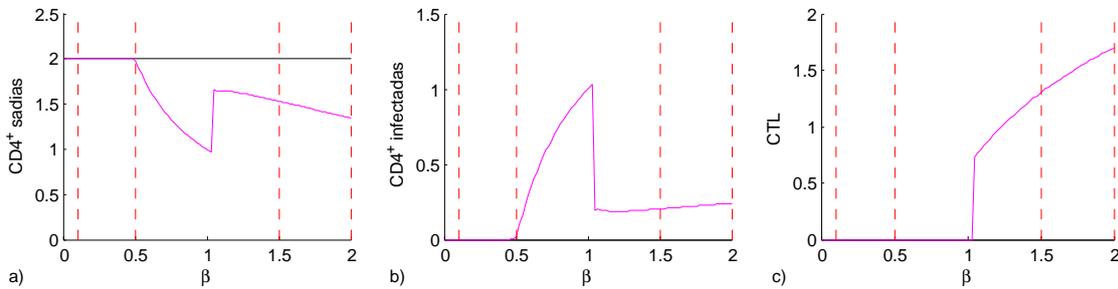


Figura A.26: Variação do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Diferentemente da figura A.24, a figura A.26 (a) apresenta pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, dessa forma, conclui-se que neste trecho tem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

O histórico no tempo referente é dado por

Na figura A.27, as curvas não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

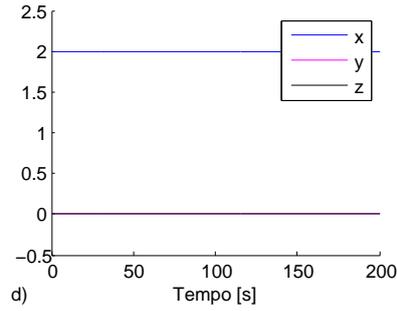


Figura A.27: Histórico do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Função resposta CTL para $n = 5$

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor. Com isto,

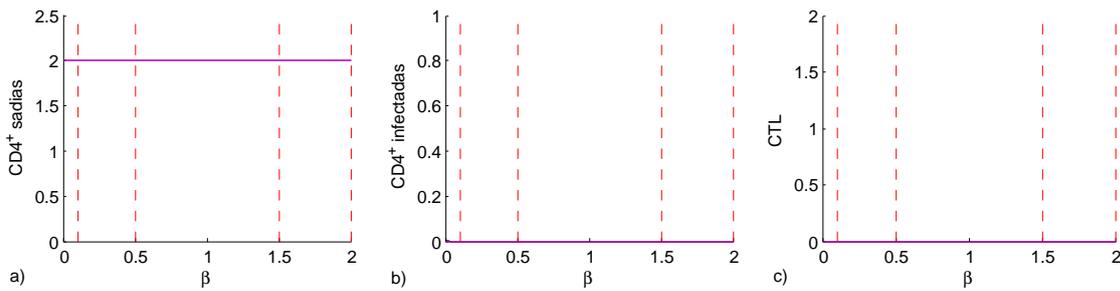


Figura A.28: Variação do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

A figura A.28 apresenta a sobreposição das curvas em sua totalidade, conclui-se assim a existência de apenas um equilíbrio neste trecho.

O histórico no tempo referente a variação do menor para o maior valor é dado por

A figura A.29 não apresenta oscilações ao decorrer do tempo.

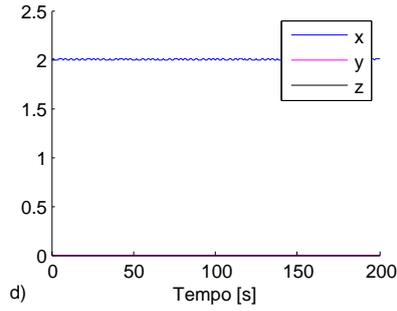


Figura A.29: Histórico do parâmetro β do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se que

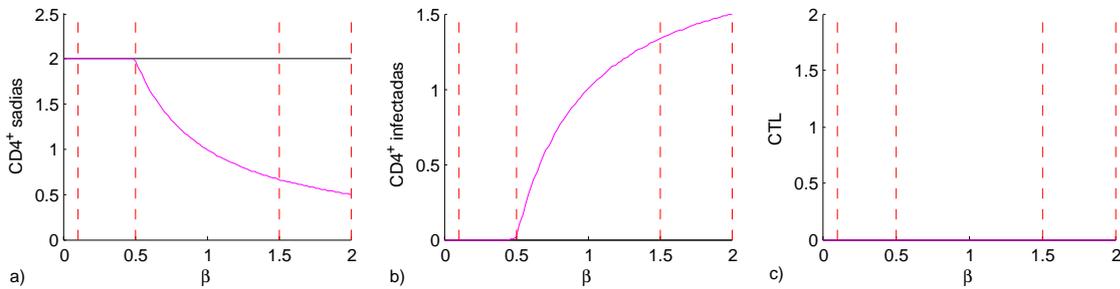


Figura A.30: Variação do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

A figura A.30 (a) apresenta a não sobreposição das curvas em sua totalidade, diferentemente da figura A.28, apresenta-se assim a existência de dois equilíbrios nesse trecho.

O histórico no tempo é dado por

A figura A.31 não apresenta oscilações ao decorer do tempo.

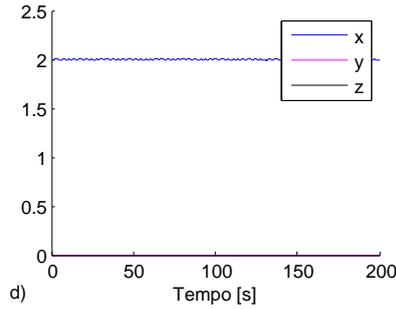


Figura A.31: Histórico do parâmetro β do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

A.3 Taxa de mortalidade de células T CD4⁺ não infectadas (μ_1)

Em relação a taxa de mortalidade de células T CD4⁺ não infectadas (μ_1), será mostrado o histórico no tempo em termos de μ_1 pelas células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z), bem como sua variação paramétrica em relação as condições iniciais com expoente da função resposta CTL $f(z)$ com grau $n = 1$, $n = 3$ e $n = 5$.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para função resposta CTL. Dessa forma,

As curvas, na figura A.32 (c), coincidem em sua totalidade indicando a existência de apenas um equilíbrio neste trecho. Por outro lado, em (a) e (b), nota-se um trecho para $t \geq 1.75$ de não sobreposição das curvas, indicando assim, a coexistência de pelo menos dois equilíbrios.

O histórico no tempo é dado por

Na figura A.33 as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

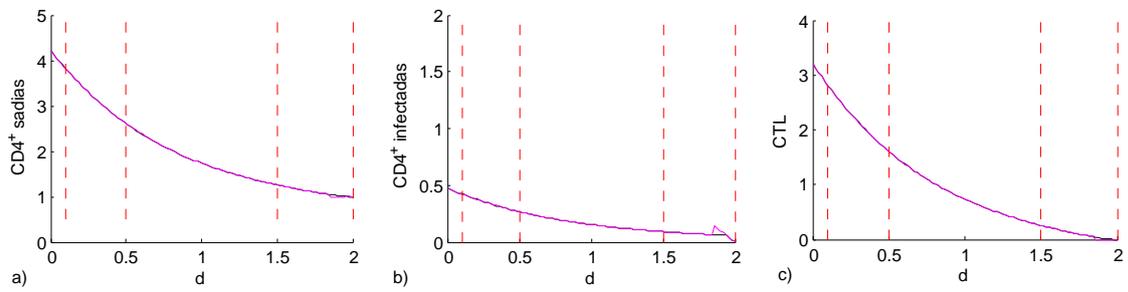


Figura A.32: Variação do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

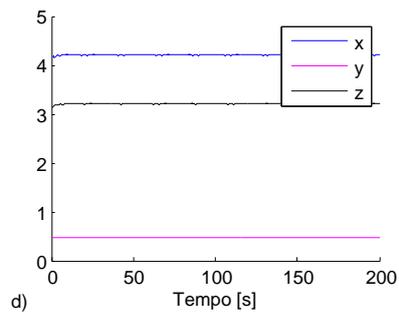


Figura A.33: Histórico do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

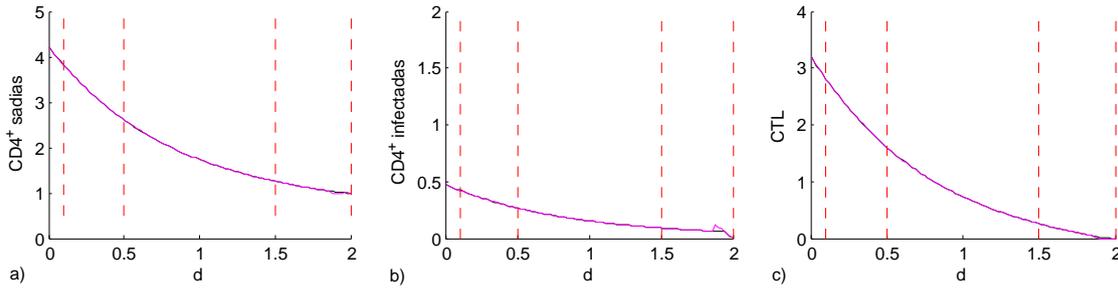


Figura A.34: Variação do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

As curvas, na figura A.34 (c), coincidem em sua totalidade indicando a existência de apenas um equilíbrio neste trecho. Por outro lado, em (a) e (b), nota-se um trecho para $t \geq 1.75$ de não sobreposição das curvas, indicando assim, a coexistência de pelo menos dois equilíbrios.

O histórico no tempo é dado por

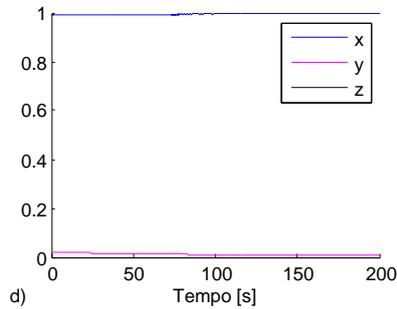


Figura A.35: Histórico do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Na figura A.35, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor, e posteriormente do maior para o menor valor. Dessa forma,

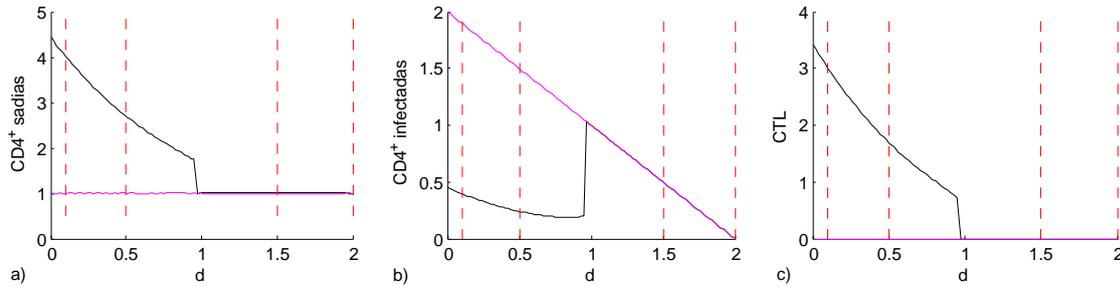


Figura A.36: Variação do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

As curvas apresentadas em A.36 não coincidem em sua totalidade indicando assim, dois equilíbrios coexistentes neste trecho.

O histórico no tempo referente a variação do menor para o maior valor é dado por

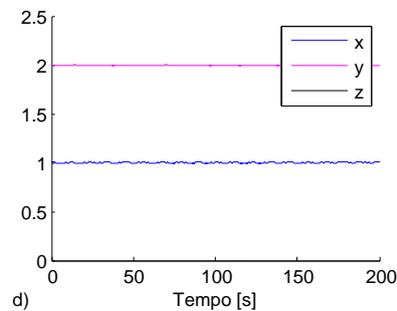


Figura A.37: Histórico do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Na figura A.37 as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

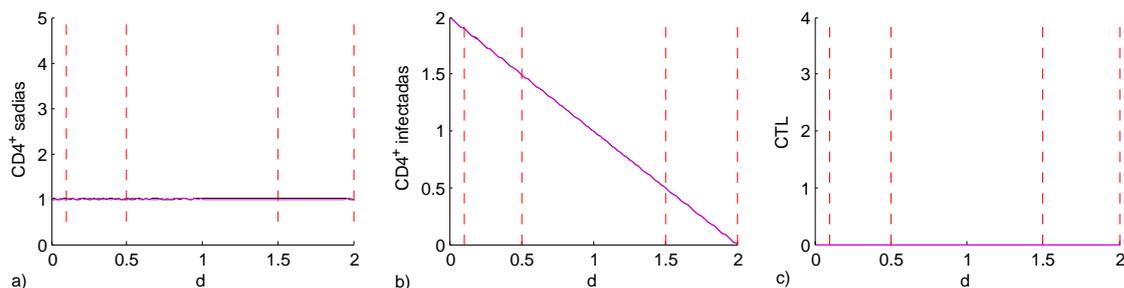


Figura A.38: Variação do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

As curvas apresentadas em A.38 coincidem em sua totalidade indicando a existência de apenas um equilíbrio neste trecho.

O histórico no tempo é dado por

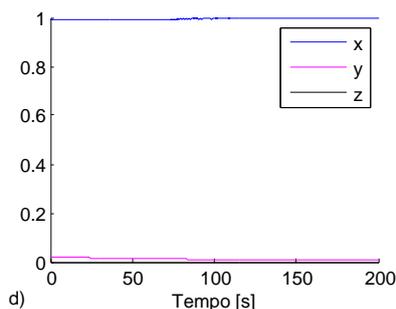


Figura A.39: Histórico do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

Na figura A.39, as curvas não variam ao longo do tempo

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor. Dessa forma,

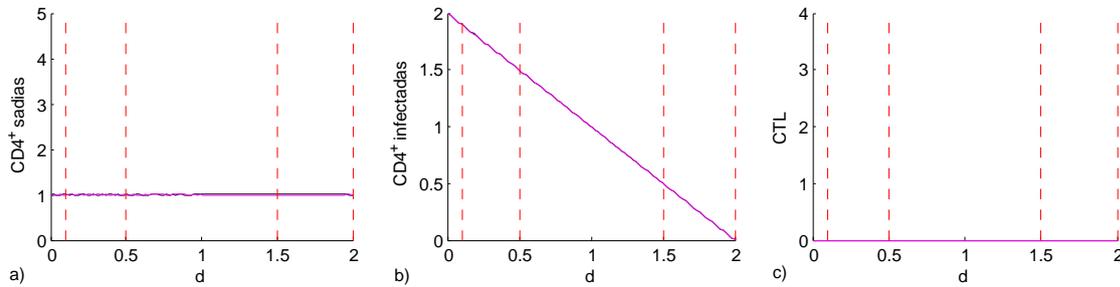


Figura A.40: Variação do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

As curvas apresentadas em A.40 coincidem em sua totalidade, apresentando assim a existência de apenas um equilíbrio neste trecho.

O histórico no tempo referente é dado por

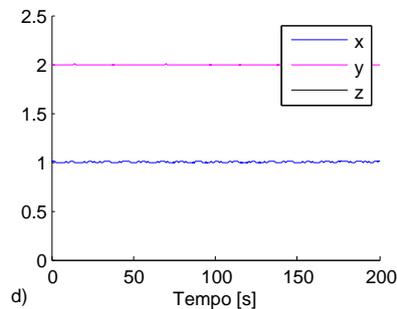


Figura A.41: Histórico do parâmetro μ_1 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

As curvas apresentadas em A.41 não possuem oscilações ao longo do tempo.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

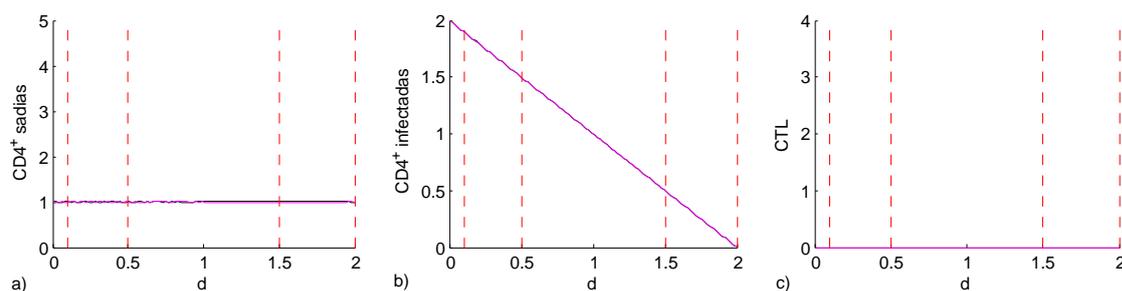


Figura A.42: Variação do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

As curvas apresentadas em A.42 coincidem em sua totalidade, apresentando assim a existência de apenas um equilíbrio neste trecho.

O histórico no tempo referente é dado por

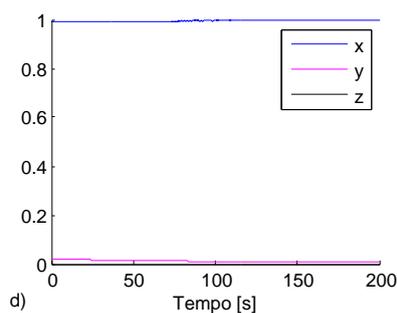


Figura A.43: Histórico do parâmetro μ_1 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$.

As curvas apresentadas em A.43 não apresentam oscilações ao longo do tempo.

A.4 Coeficiente de transmissibilidade (σ)

Para entender o comportamento da taxa de produção de células T CD4⁺ infectadas, ou também denotado por coeficiente de transmissibilidade (σ), ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) com expoente da função resposta CTL $f(z)$ com grau $n = 1$, $n = 3$ e $n = 5$.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL. Dessa forma,

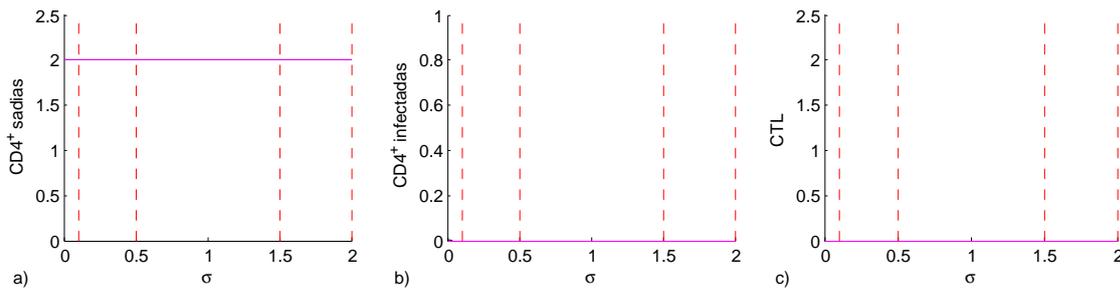


Figura A.44: Variação do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

As curvas em A.44 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

As curvas em A.45 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

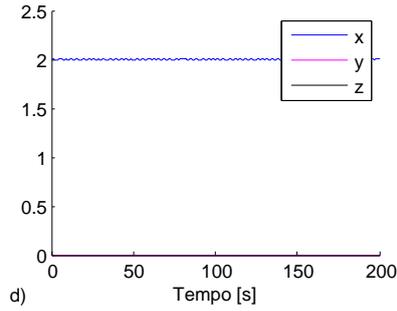


Figura A.45: Histórico do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

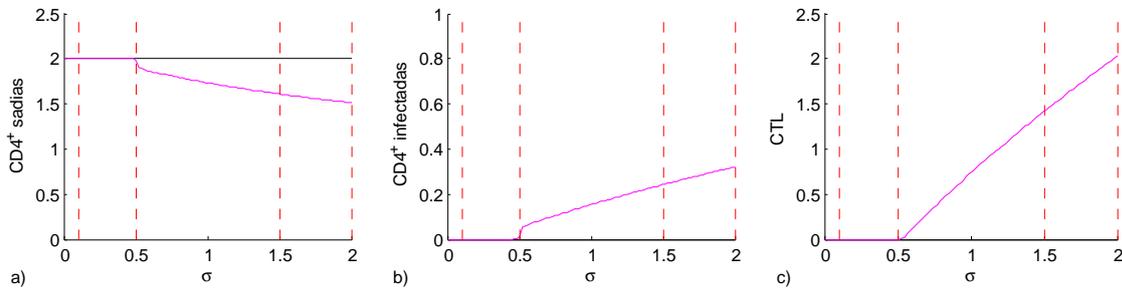


Figura A.46: Variação do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

Note que em A.46, as curvas não coincidem em sua totalidade, diferentemente de A.44. Ou seja, neste trecho, existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

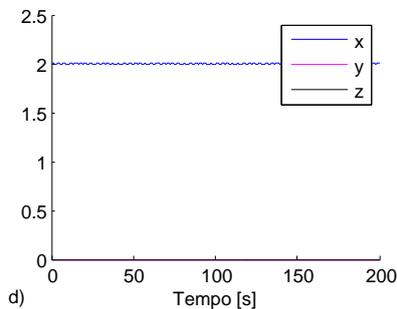


Figura A.47: Histórico do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$.

As curvas em A.47 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor para $n = 3$ na função resposta CTL. Tem-se

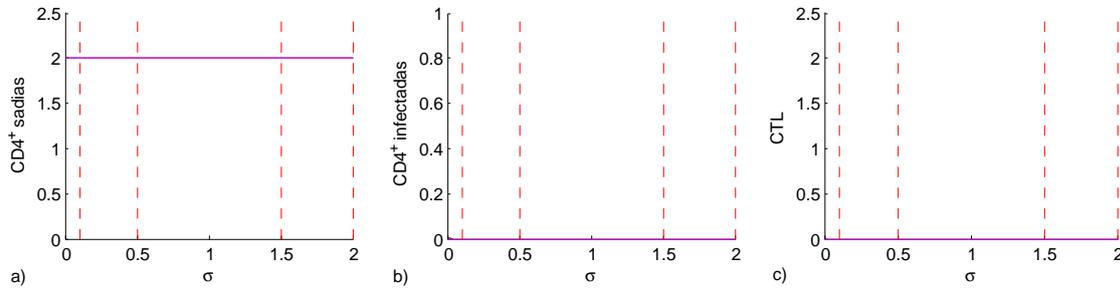


Figura A.48: Variação do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$.

As curvas em A.48 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

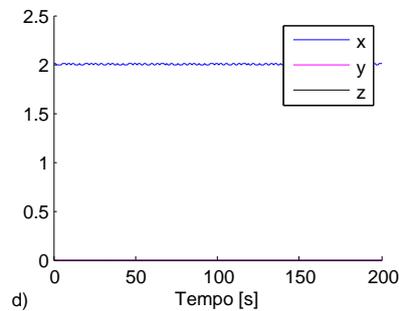


Figura A.49: Histórico do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Em A.49, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

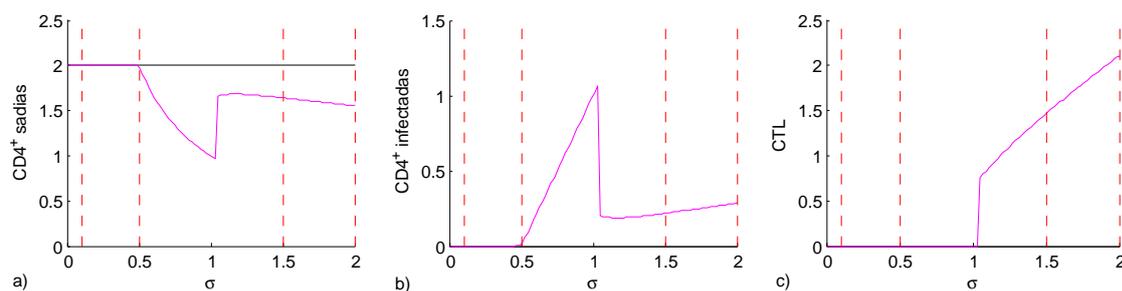


Figura A.50: Variação do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Em A.50 tem pelo menos um trecho em que as curvas não coincidem, com isto, existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

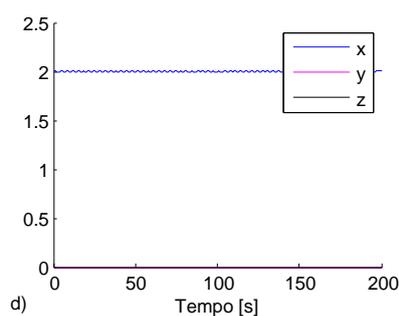


Figura A.51: Histórico do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Em A.51, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor com $n = 5$. Dessa forma, tem-se

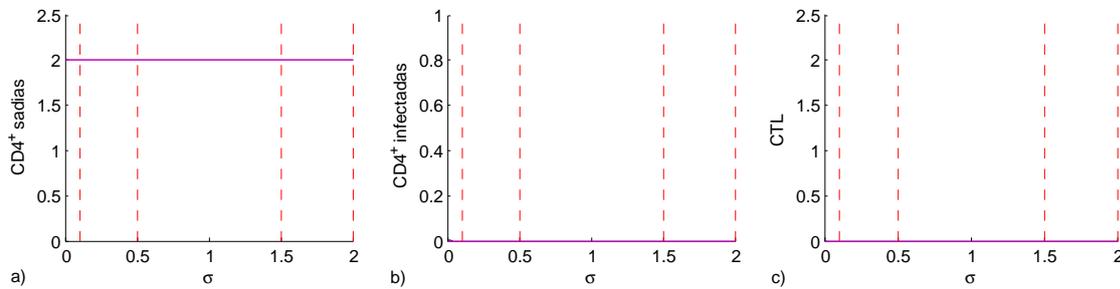


Figura A.52: Variação do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas em A.52 coincidem em sua totalidade, significando a existência de apenas um equilíbrio.

Cujo histórico no tempo é dado por

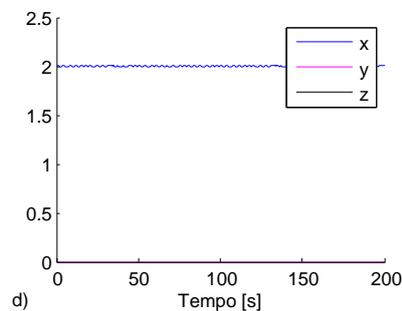


Figura A.53: Histórico do parâmetro σ do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo em A.53.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

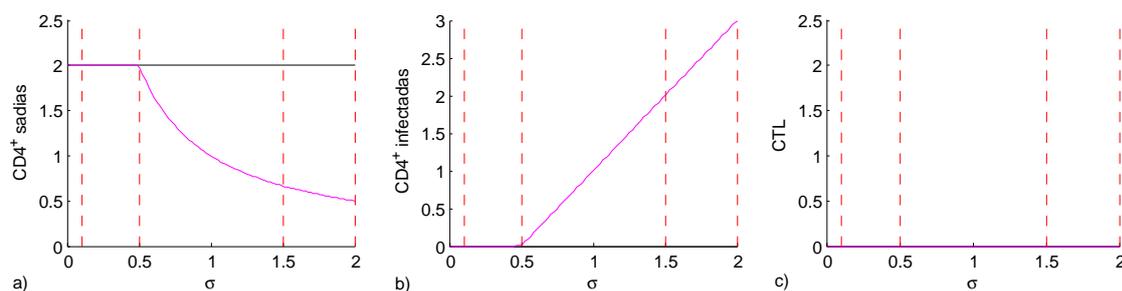


Figura A.54: Variação do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Nota-se que em pelo menos um trecho as curvas não se coincidem. Isto é, existem pelo menos dois equilíbrio coexistentes em A.54.

Cujo histórico no tempo é dado por

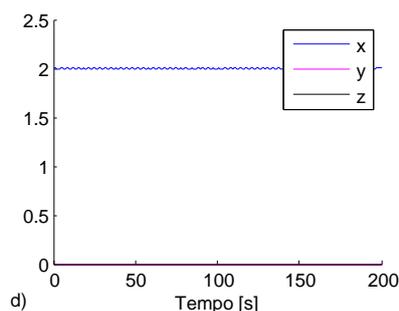


Figura A.55: Histórico do parâmetro σ do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo em A.55.

A.5 Eficácia da ação CTL (a_4)

Para entender o comportamento da eficácia CTL (a_4) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z), neste caso, foi atribuído uma faixa de $0.1 \leq a_4 \leq 1.99$ com expoente da função resposta CTL $n = 1, 3$ e 5.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL. Dessa forma

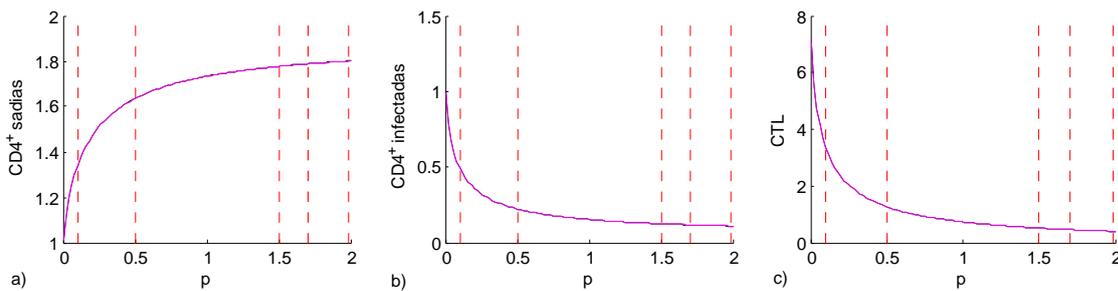


Figura A.56: Variação do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

A curva na figura A.56 a) apresenta crescimento ao decorrer do tempo enquanto que A.56 b) e c) apresentam um decrescimento. As curvas se coincidem em sua totalidade, apresentando assim apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

As curvas em A.57 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

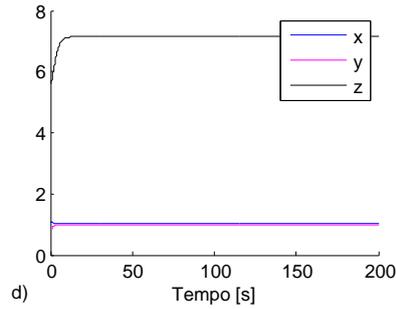


Figura A.57: Histórico do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

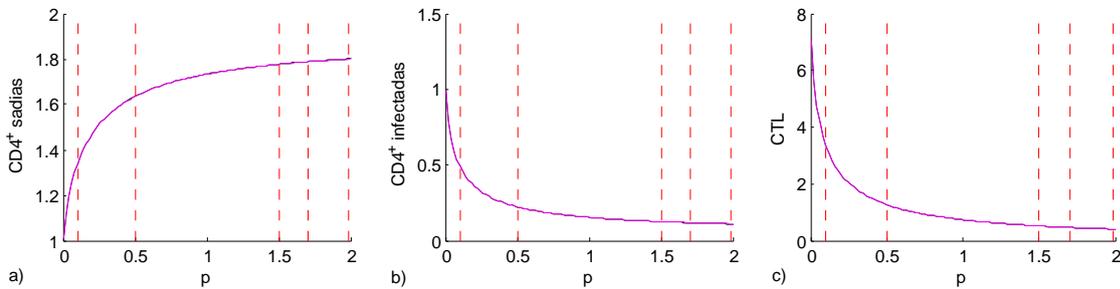


Figura A.58: Variação do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

A curva na figura A.58 a) apresenta crescimento ao decorrer do tempo enquanto que A.58 b) e c) apresentam um decrescimento. As curvas se coincidem em sua totalidade, apresentando assim apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

As curvas em A.59 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

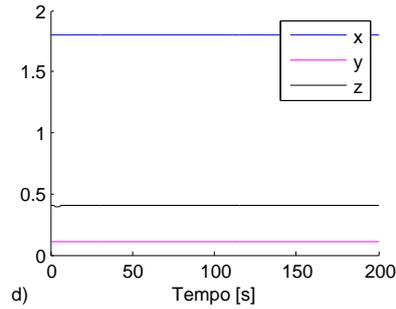


Figura A.59: Histórico do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 3$. Dessa forma, tem-se

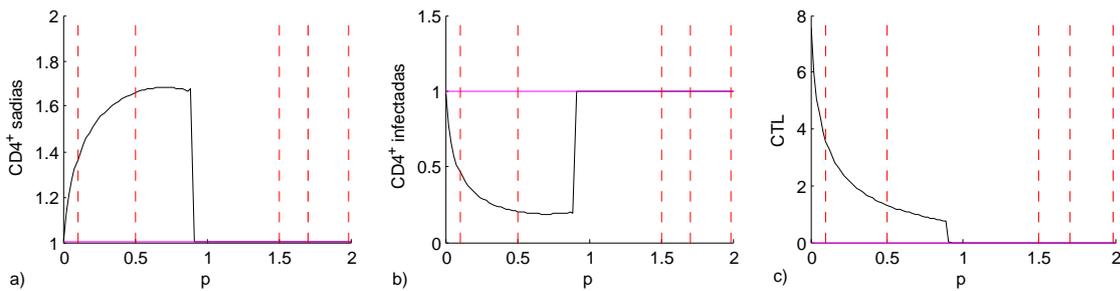


Figura A.60: Variação do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas em A.60 não coincidem em sua totalidade, apresentando assim, pelo menos dois equilíbrios coexistentes neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

As curvas em A.61 não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

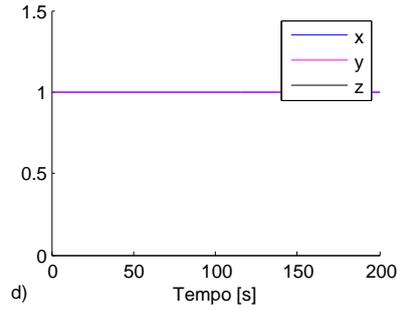


Figura A.61: Histórico do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

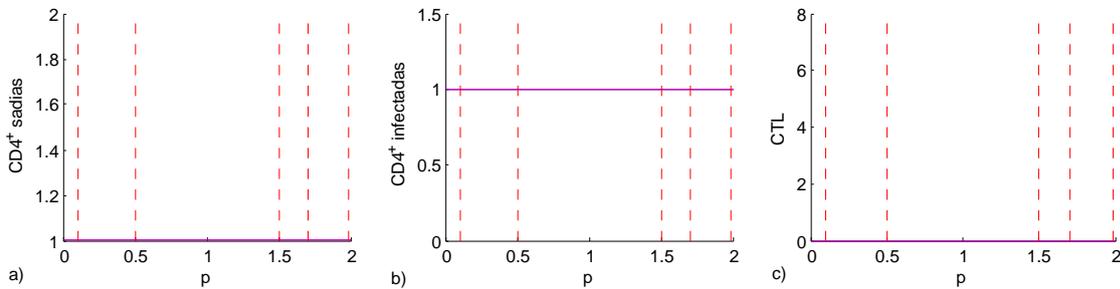


Figura A.62: Variação do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas em A.62 coincidem em sua totalidade, possuindo assim, apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

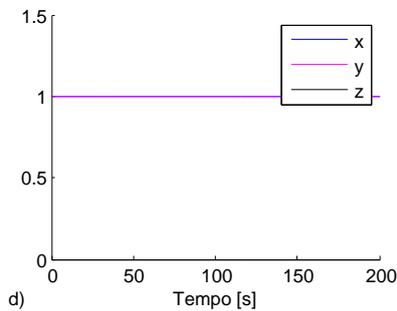


Figura A.63: Histórico do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas em A.63 não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 5$. Dessa forma, tem-se

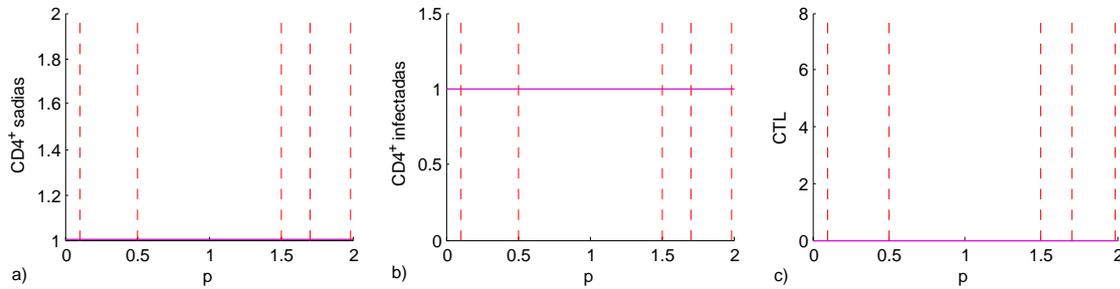


Figura A.64: Variação do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas em A.64 coincidem em sua totalidade, possuindo assim, apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

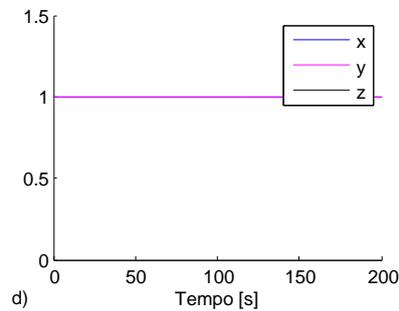


Figura A.65: Histórico do parâmetro a_4 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas em A.65 não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

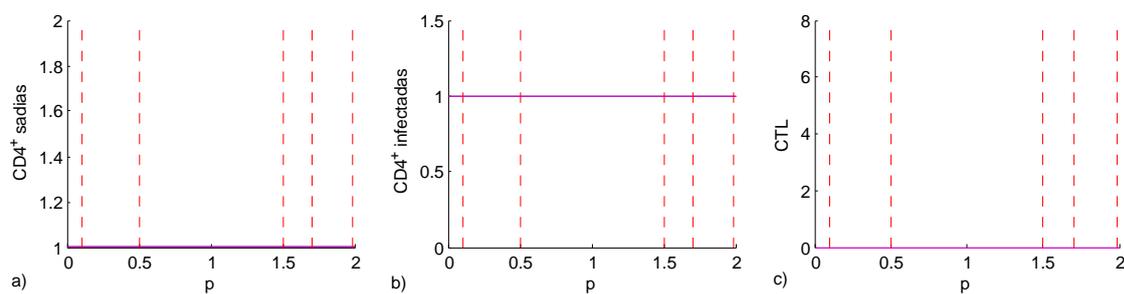


Figura A.66: Variação do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas em A.66 coincidem em sua totalidade, possuindo assim, apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

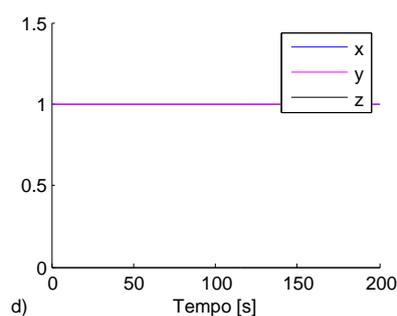


Figura A.67: Histórico do parâmetro a_4 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas em A.67 não possuem oscilações ao decorrer do tempo.

A.6 Taxa de mortalidade de células T CD4⁺ infectadas (μ_2)

Para entender o comportamento da taxa de mortalidade de células T CD4⁺ infectadas (μ_2) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura A.68.

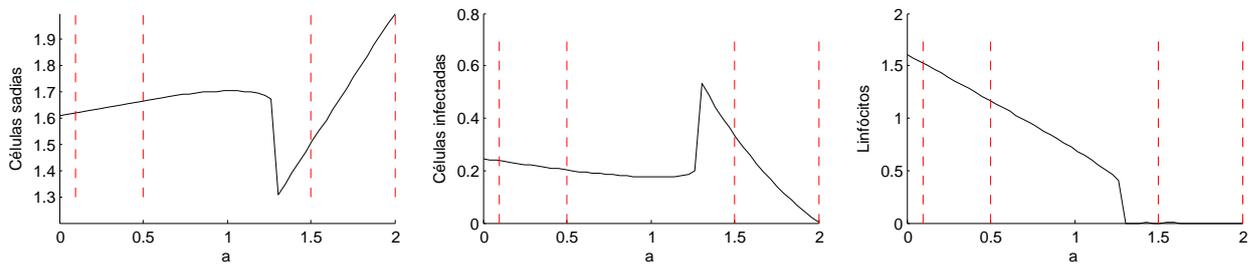


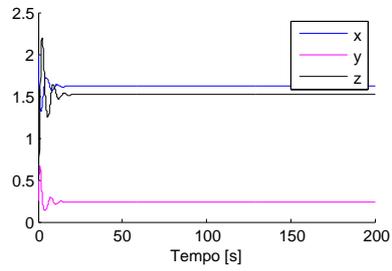
Figura A.68: Variação do Parâmetro μ_2

A curva apresentada na figura A.68 a) é crescente nos intervalos de tempo iniciais e finais, com excessão no intervalo $1 \leq \mu_2 \leq 1.5$ em que a cruva apresenta um pico que significa uma inversão em seu crescimento. Em relação as curvas em A.68 b) e c), são decrescentes nos tempos iniciais e finais com excessão no intervalo $1 \leq \mu_2 \leq 1.5$ em que a cruva apresenta um pico que significa uma inversão em seu crescimento.

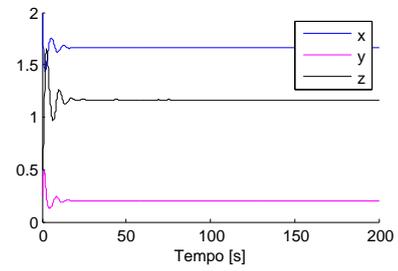
Nas figuras A.69 e A.70 são apresentados os hitóricos no tempo para $0.1 \leq \mu_2 \leq 2$,

Na figura A.69, as curvas apresentam uma oscilação para $t \leq 25$, e se estabilizam logo em seguida.

Em A.70, as células T CD4⁺ não infectadas apresentam um crescimento e logo após um decrescimento em um intervalo de tempo inicial para $t \leq 15$, se estabilizando logo em seguida. As curvas que representam as células T CD4⁺ infectadas e resposta CTL decrescem em um intervalo de tempo $t \leq 15$, se estabilizando logo em seguida.

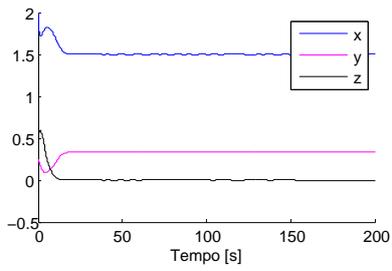


(a) $\mu_2 = 0.1$

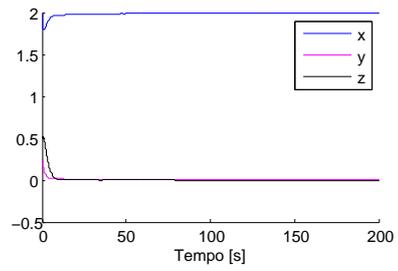


(b) $\mu_2 = 0.5$

Figura A.69: Histórico do Parâmetro μ_2 para $\mu_2 = 0.1$ e 0.5



(c) $\mu_2 = 1.5$



(d) $\mu_2 = 2$

Figura A.70: Histórico do Parâmetro μ_2 para $\mu_2 = 1.5$ e 2

Verificação de histerese para μ_2

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo. Dest forma, tem-se

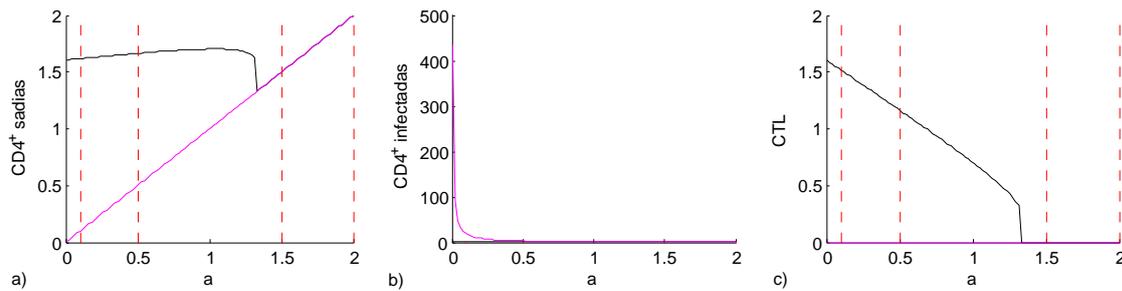


Figura A.71: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro μ_2

Nota-se que na figura A.71, as curvas apresentam pelo menos um trecho em que as curvas não se sobrepõem em sua totalidade, com isto, neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

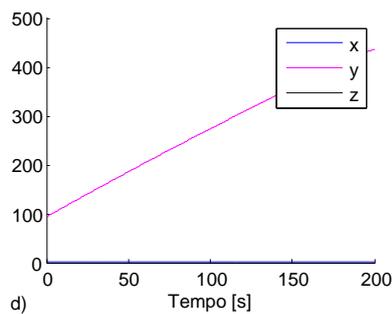


Figura A.72: Histórico do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais

Nota-se que a curva que representa as células T $CD4^+$ infectadas da figura A.72, é crescente.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

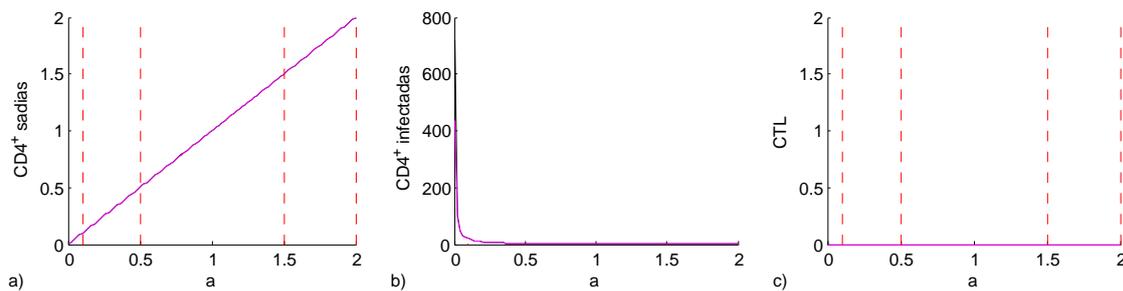


Figura A.73: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro μ_2

As curvas apresentadas na figura A.73, coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

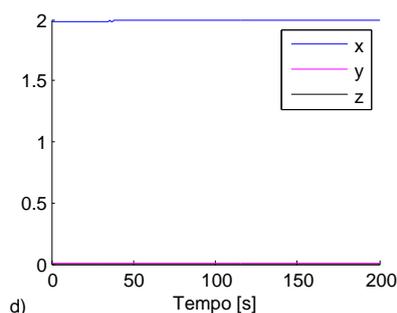


Figura A.74: Histórico do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais

As curvas apresentadas na figura A.74 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL.

Dessa forma, tem-se

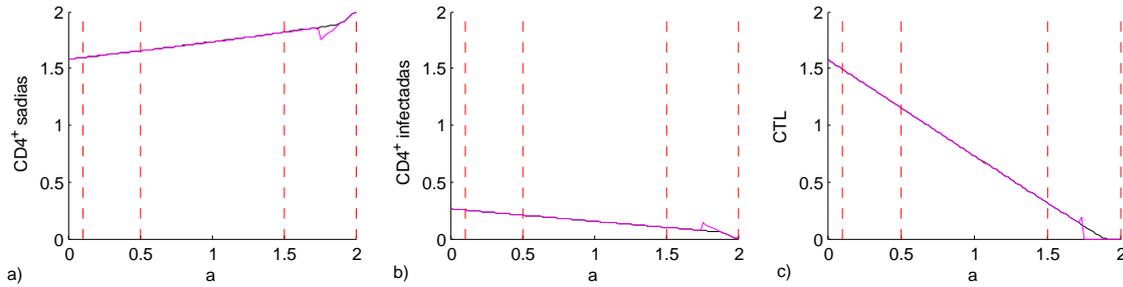


Figura A.75: Variação do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

As curvas apresentadas na figura A.75, não se sobrepõe em sua totalidade, ou seja, neste trecho em que elas não coincidem existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

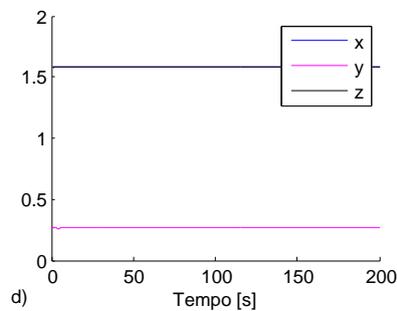


Figura A.76: Histórico do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.76, as curvas não oscilam ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

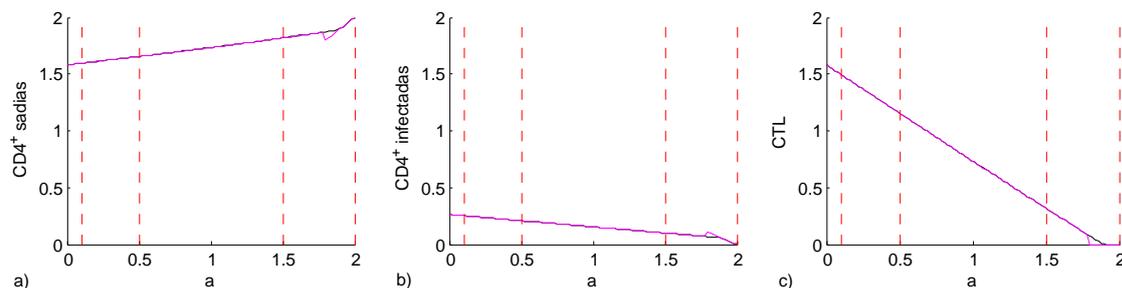


Figura A.77: Variação do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

As curvas apresentadas na figura A.77, não se sobrepõe em sua totalidade, ou seja, neste trecho em que elas não coincidem existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

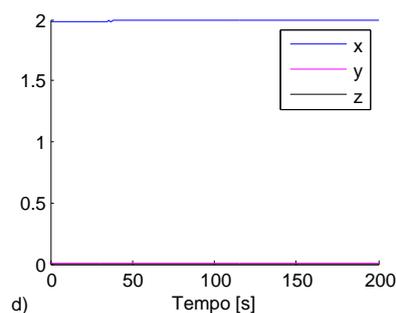


Figura A.78: Histórico do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.78, as curvas não oscilam ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor para $n = 3$ na função resposta CTL. Tem-se

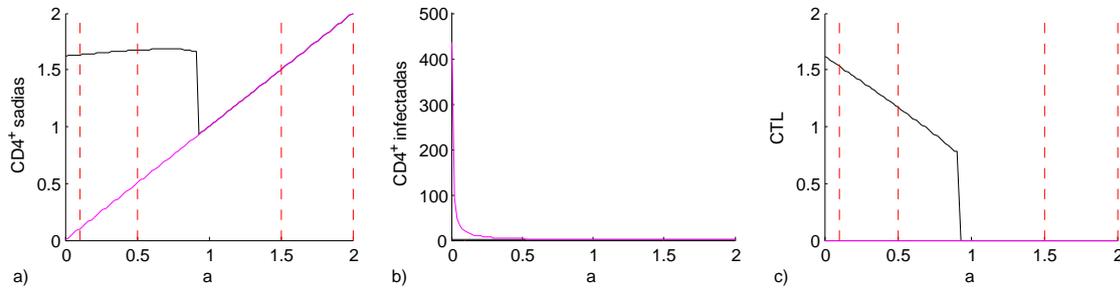


Figura A.79: Variação do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas apresentadas na figura A.79, não se sobrepõe em sua totalidade, ou seja, neste trecho em que elas não coincidem existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

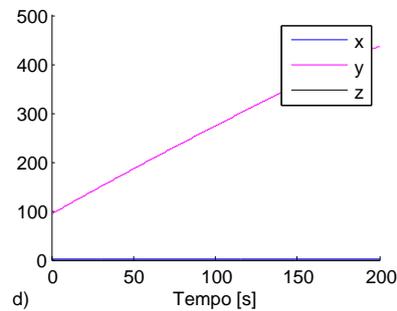


Figura A.80: Histórico do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Nota-se que a curva que representa as células T $CD4^+$ infectadas da figura A.80, é crescente.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

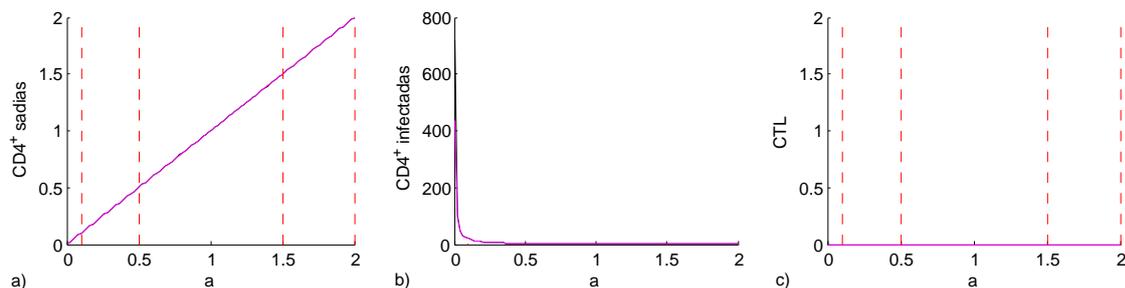


Figura A.81: Variação do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.81, as curvas se coincidem em sua totalidade ou seja, apresenta apenas um equilíbrio.

Cujo histórico no tempo é dado por

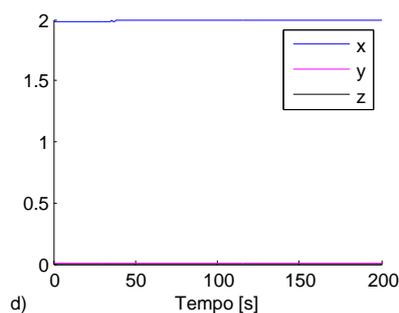


Figura A.82: Histórico do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas na figura A.82 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor para $n = 5$ na função resposta CTL. Dessa forma, tem-se

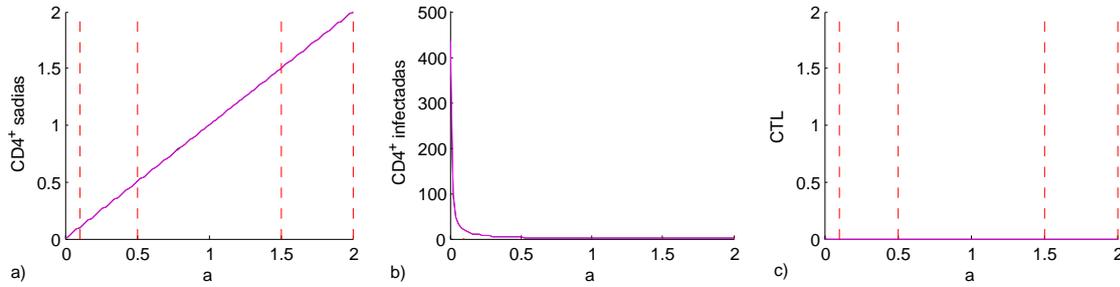


Figura A.83: Variação do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.83, as curvas coincidem em sua totalidade, ou seja, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

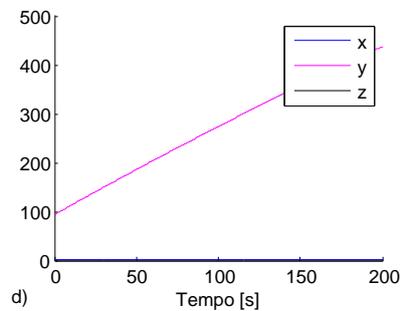


Figura A.84: Histórico do parâmetro μ_2 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Nota-se que a curva que representa as células T CD4⁺ infectadas da figura A.84, é crescente.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

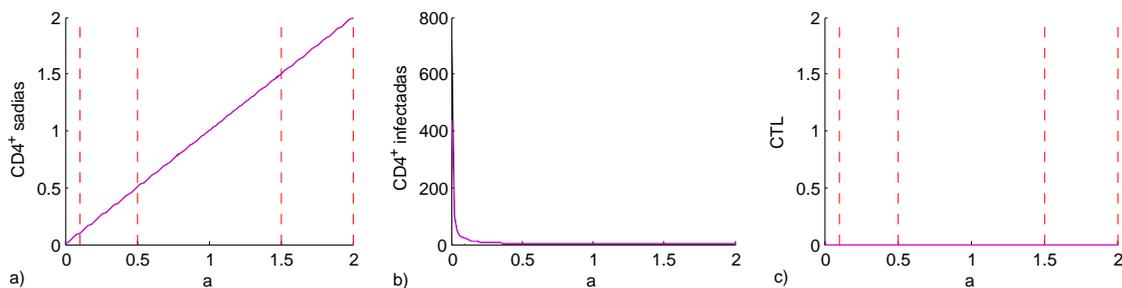


Figura A.85: Variação do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.85, as curvas coincidem em sua totalidade, ou seja, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

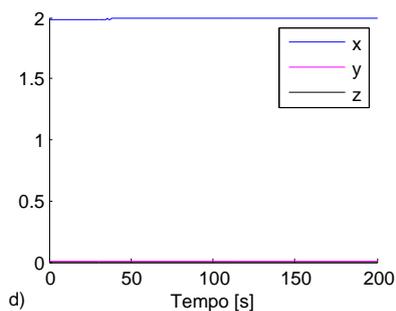


Figura A.86: Histórico do parâmetro μ_2 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas na figura A.86 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

A.7 Taxa de resposta citotóxica (c)

Para entender o comportamento da taxa de resposta citotóxica (c) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura A.87. Para este caso, foi atribuído uma faixa de $0.1 \leq c \leq 7.7$.

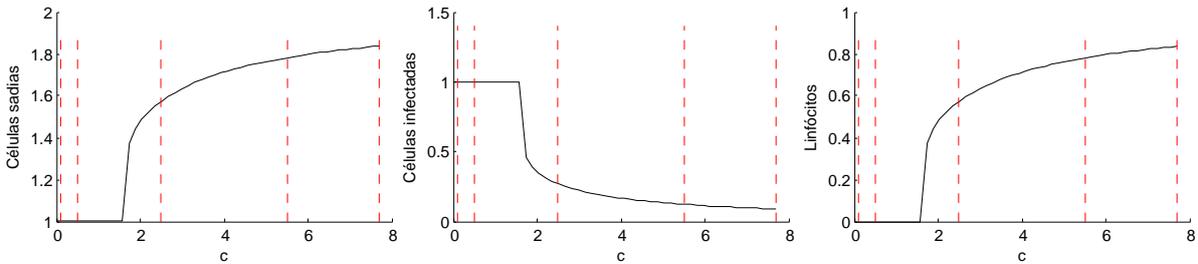
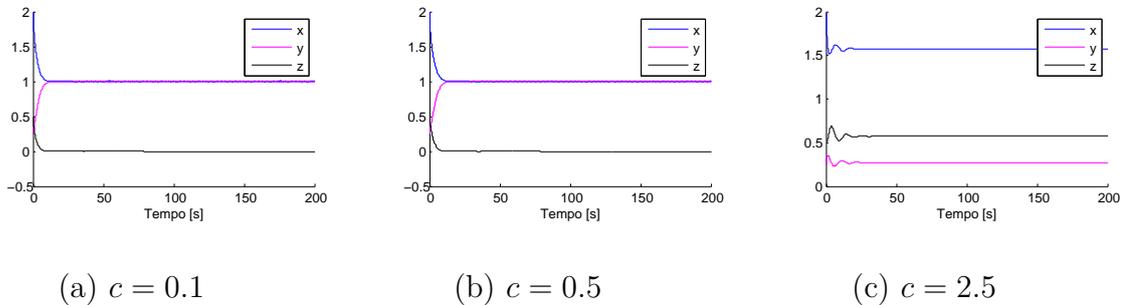


Figura A.87: Variação do Parâmetro c

As curvas na figura A.87, não apresentam oscilações para $t \leq 2$, depois deste intervalo, as curvas apresentam um pico. Em a) e c) as curvas são crescentes logo após o pico que também acontece no intervalo para $t \leq 2$.



(a) $c = 0.1$

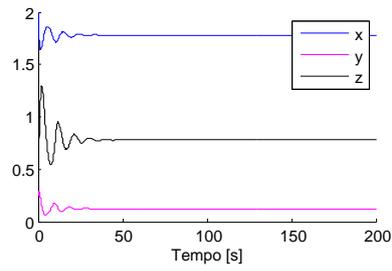
(b) $c = 0.5$

(c) $c = 2.5$

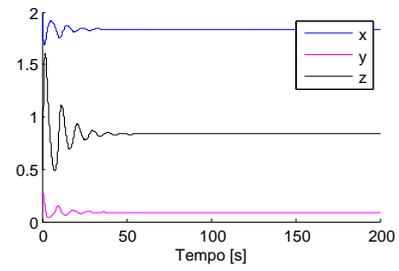
Figura A.88: Histórico do Parâmetro c para $c = 0.1, 0.5$ e 2.5

Nota-se que em A.88 as curvas não apresentam oscilações para $c = 0.1$ e $c = 0.5$, as curvas que representam as células T CD4⁺ não infectadas (x) e linfócitos T citotóxicos (z) decaem nos instantes iniciais e se estabilizam logo depois. No caso das células T CD4⁺ infectadas (y), elas são crescentes nos instantes iniciais e se estabilizam logo em seguida. Quando $c = 2.5$, ou valores maiores como será visto a seguir, as curvas

apresentam oscilações no intervalo de $t \leq 25$ e se estabilizam em seguida.



(d) $c = 5.5$



(d) $c = 7.7$

Figura A.89: Histórico do Parâmetro c para $c = 5.5$, e 7.7

As curvas na figura A.89 apresentam oscilações no intervalo de tempo de $t \leq 40$ e se estabilizam em seguida.

Verificação de histerese para c

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo.

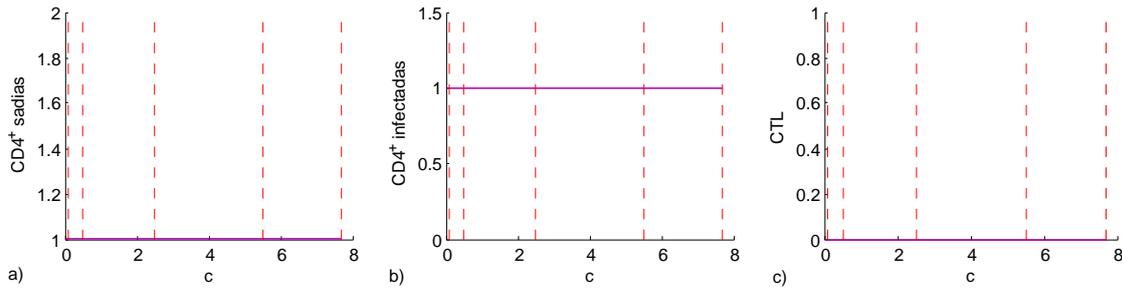


Figura A.90: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro c

Nota-se que as curvas na figura A.90 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

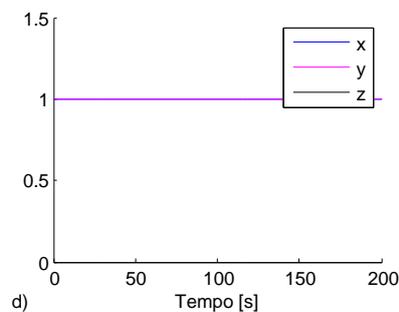


Figura A.91: Histórico do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais

As curvas na figura A.91 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, fazendo a variação do maior para o menor valor, tem-se

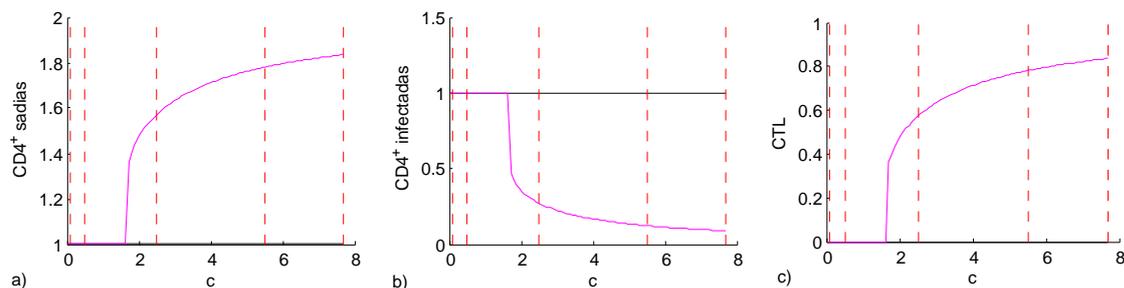


Figura A.92: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro c

As curvas na figura A.92 não coincidem em sua totalidade, ou seja, apresenta pelo menos um trecho em que as curvas não se sobrepõem, com isto, neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

O histórico no tempo é dado por

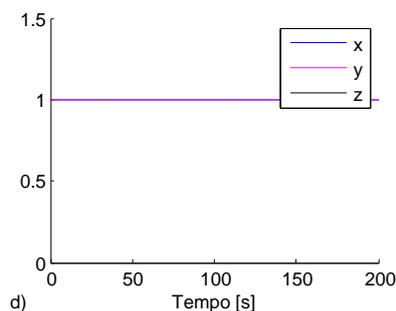


Figura A.93: Histórico do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais

Na figura A.93, as curvas não oscilam ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para função resposta CTL. Com isto, tem-se

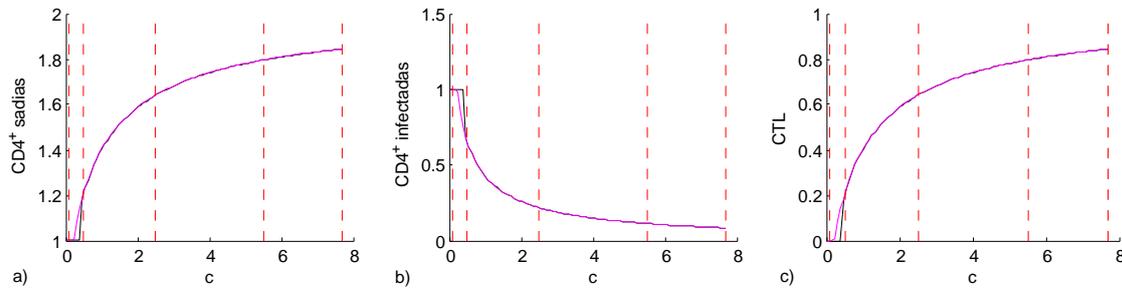


Figura A.94: Variação do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.94, as curvas tem pelo menos um trecho em que não coincidem em sua totalidade, significando assim, que neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

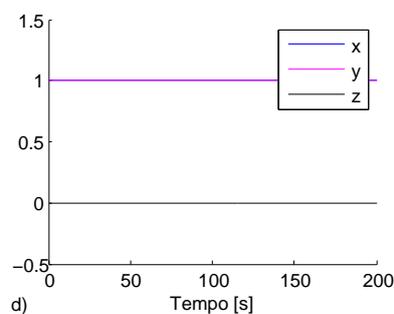


Figura A.95: Histórico do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.95, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

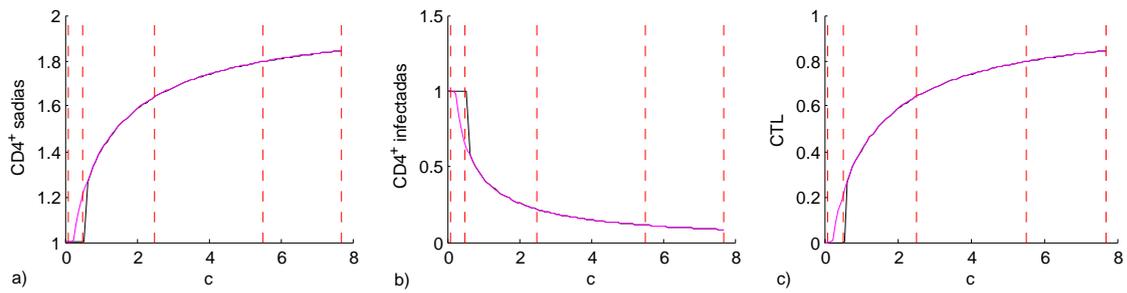


Figura A.96: Variação do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.96, as curvas tem pelo menos um trecho em que não coincidem em sua totalidade, significando assim, que neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

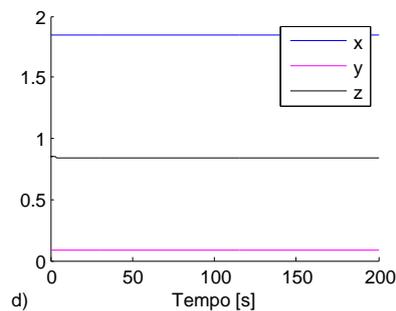


Figura A.97: Histórico do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.97, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 3$ para função resposta CTL.

Com isto, tem-se

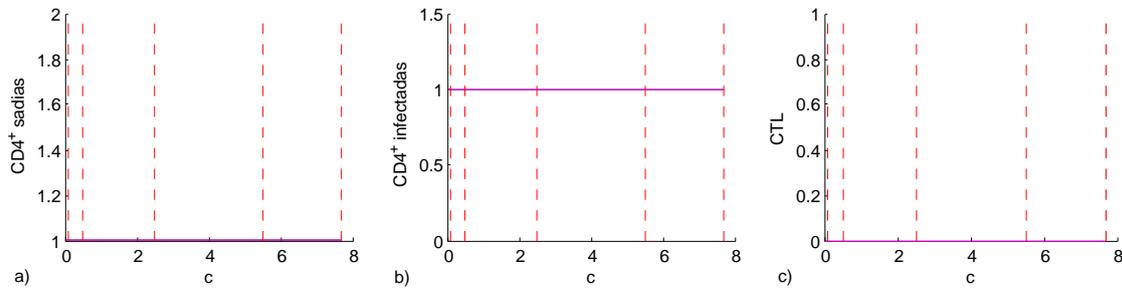


Figura A.98: Variação do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Nota-se que as curvas na figura A.98 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

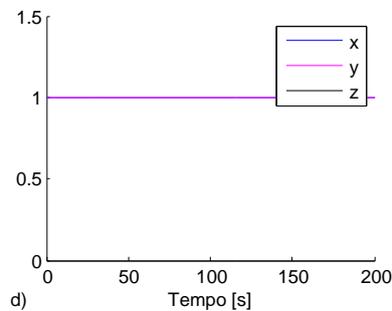


Figura A.99: Histórico do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.99, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

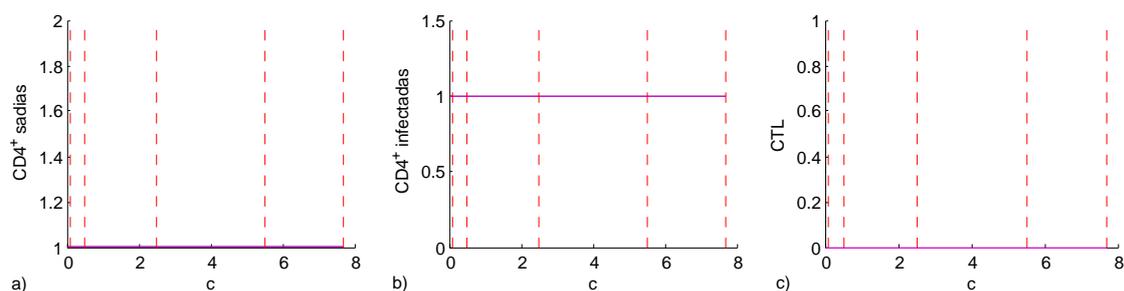


Figura A.100: Variação do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Nota-se que as curvas na figura A.100 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

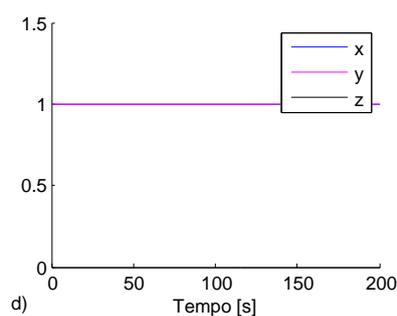


Figura A.101: Histórico do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.101, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrador o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 5$ para função resposta CTL.

Com isso, tem-se

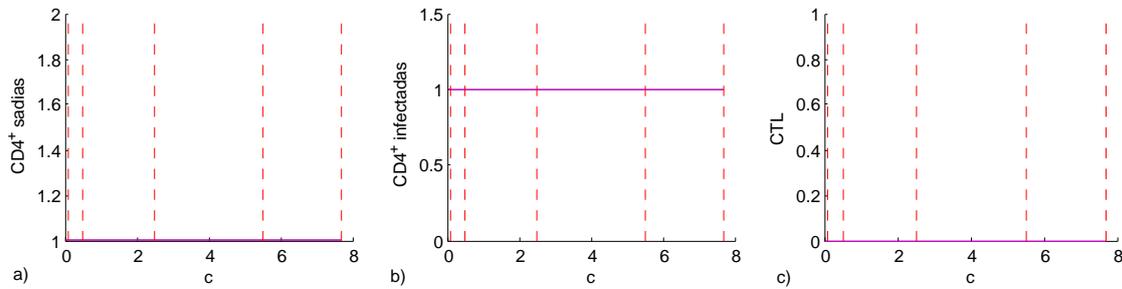


Figura A.102: Variação do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Nota-se que as curvas na figura A.102 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

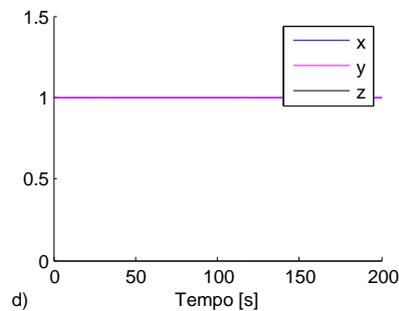


Figura A.103: Histórico do parâmetro c do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.103, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

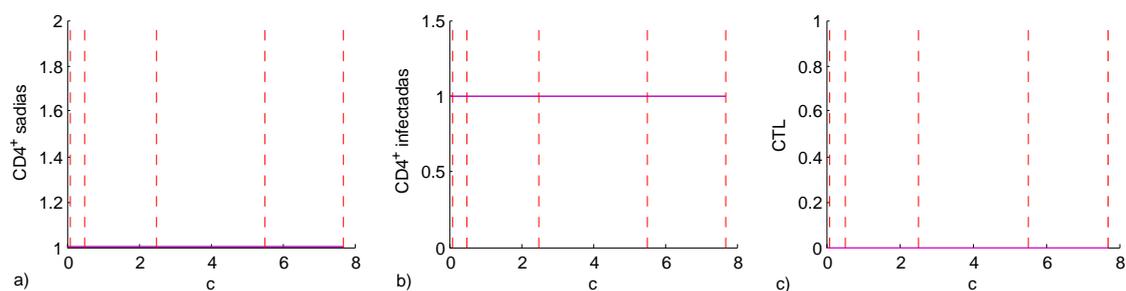


Figura A.104: Variação do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Nota-se que as curvas na figura A.104 coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

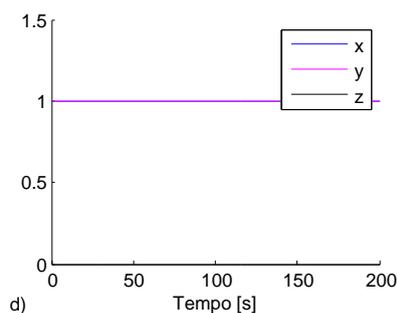


Figura A.105: Histórico do parâmetro c do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.105, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

A.8 Taxa de mortalidade do CTL (μ_3)

Para entender o comportamento da taxa de mortalidade do CTL (μ_3) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura A.106. Para este caso, foi atribuído uma faixa de $0.1 \leq b \leq 1$.

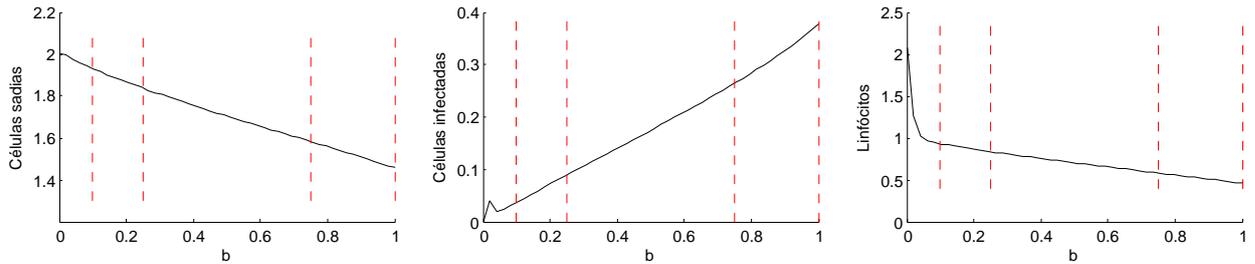


Figura A.106: Variação do Parâmetro μ_3

As curvas na figura A.106 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo, porém, apresenta uma inversão em seu crescimento no intervalo de $t \leq 0.1$.

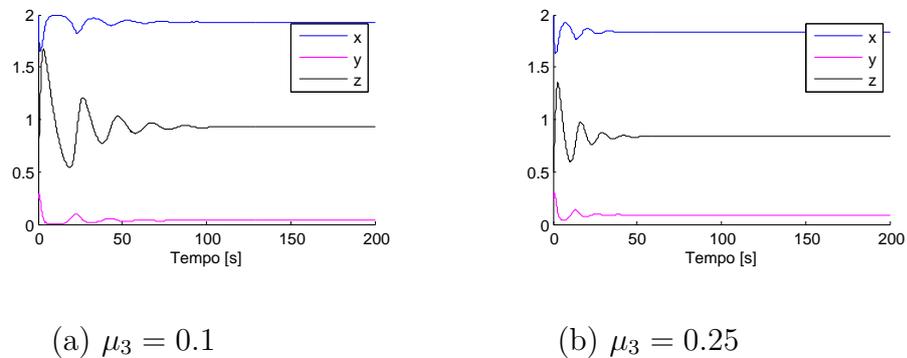
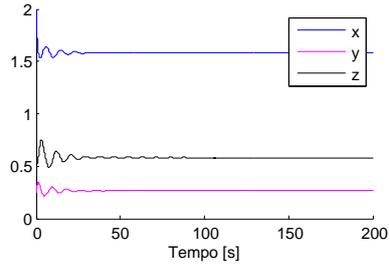
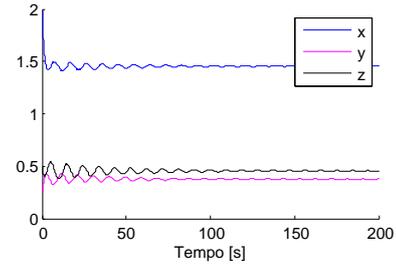


Figura A.107: Histórico do Parâmetro μ_3 para $\mu_3 = 0.1$ e 0.25

As curvas na figura A.107 apresentam movimentos oscilatórios no intervalo de $t \leq 100$, com regime permanente em seguida.



(c) $\mu_3 = 0.75$



(d) $\mu_3 = 1$

Figura A.108: Histórico do Parâmetro μ_3 para $\mu_3 = 0.75$ e 1

As curvas na figura A.108 c) apresentam movimentos oscilatórios no intervalo de $t \leq 100$, com regime permanente em seguida. Note que na figura A.108 d) as curvas apresentam movimentos oscilatórios no intervalo de $t \leq 150$.

Verificação de histerese para μ_3

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo.

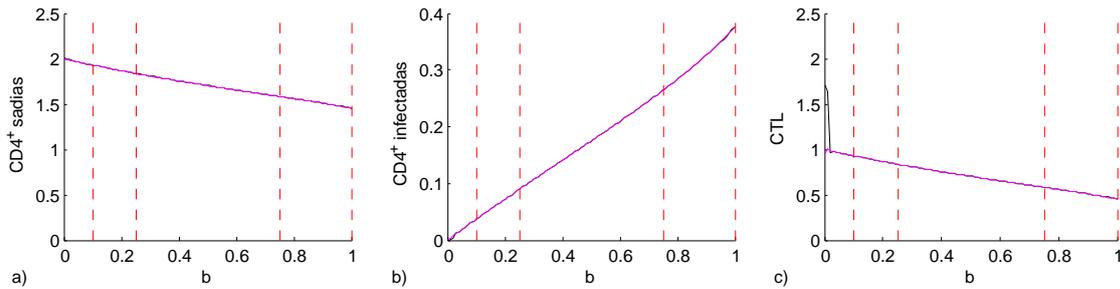


Figura A.109: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro μ_3

Note que as curvas em A.109 c) não coincidem em sua totalidade, ou seja, apresentam pelo menos um trecho em que as curvas não se sobrepõem, com isto, neste intervalo existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes. Diferentemente acontece em a) e b) em que as curvas se sobrepõem em sua totalidade, apresentando assim, um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

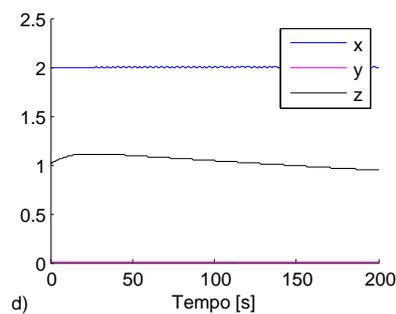


Figura A.110: Histórico do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais

Na figura A.110, a curva que representa linfócitos T citotóxicos (z) é decrescente e as demais não apresentam oscilações.

Por outro lado, fazendo a variação do maior para o menor valor é dado por

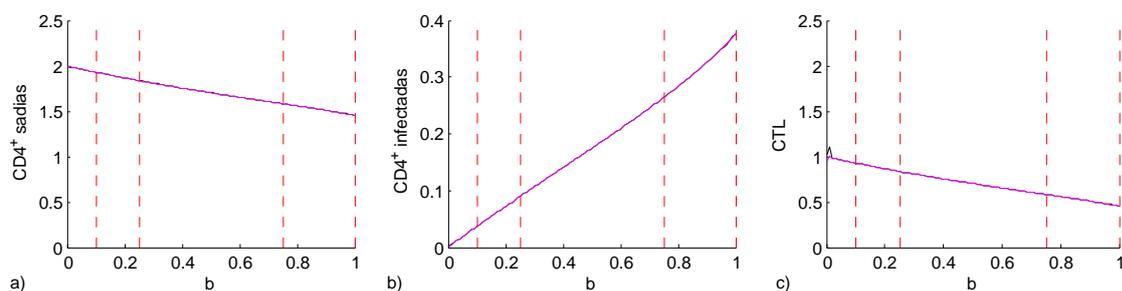


Figura A.111: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro μ_3

Na figura A.111 a) e b) as curvas coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho. Diferentemente em A.111 c), existe um trecho em que as curvas não coincidem. Para melhor visualização, refinando-se a discretização da figura A.111 c), obtém-se

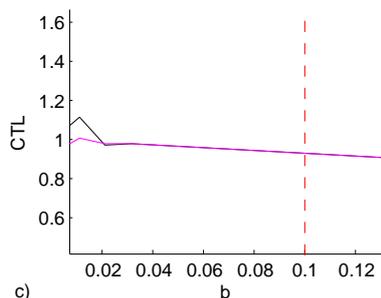


Figura A.112: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro μ_3 com maior refinamento

Dessa forma, pode-se concluir que neste trecho em que as curvas não coincidem, existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

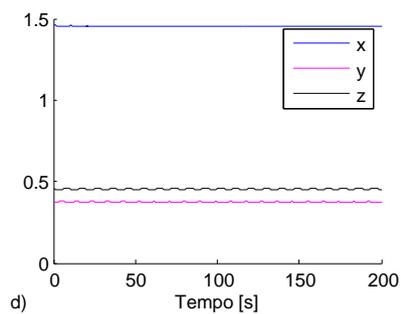


Figura A.113: Histórico do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais

Na figura A.113, as curvas que representam as células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (z) apresentam movimentos oscilatórios enquanto que a curva que representa as células T CD4⁺ não infectadas não apresenta oscilações.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ para a função resposta CTL.

Com isto, tem-se

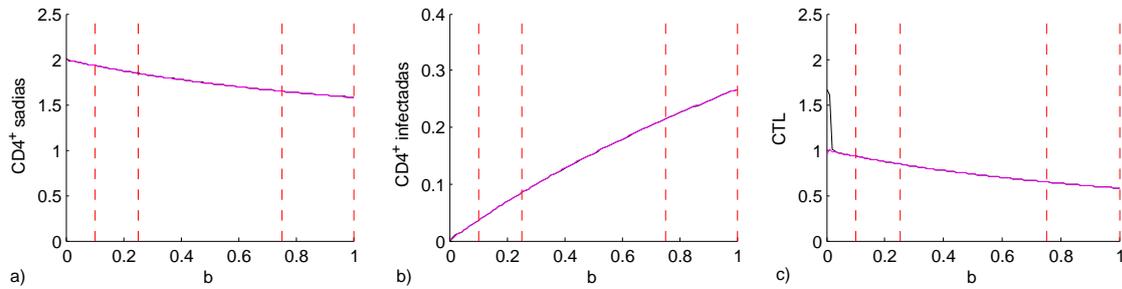


Figura A.114: Variação do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.114 a) e b) as curvas coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho. Diferentemente em A.114 c), existe um trecho em que as curvas não coincidem, ou seja, neste trecho, existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

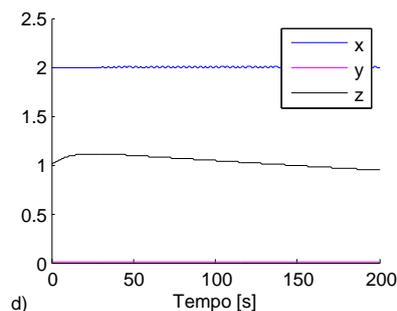


Figura A.115: Histórico do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.115, a curva que representa linfócitos T citotóxicos (z) é decrescente e as demais não apresentam oscilações.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

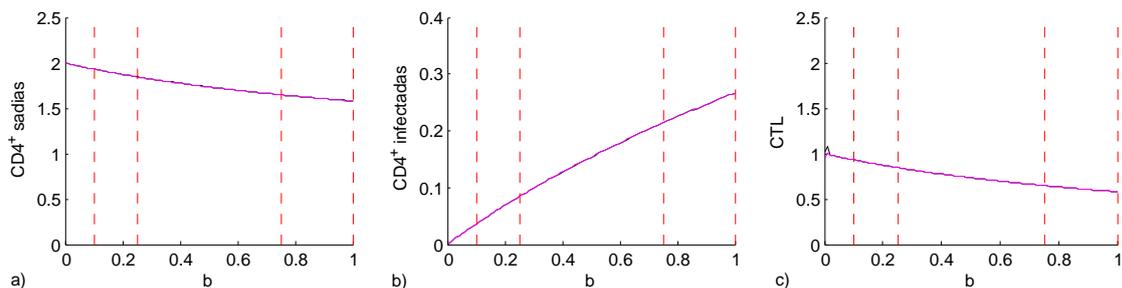


Figura A.116: Variação do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.116 a) e b) as curvas coincidem em sua totalidade, isto é, existe apenas um equilíbrio neste trecho. Diferentemente em A.114 c), existe um trecho em que as curvas não coincidem, ou seja, neste trecho, existem pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

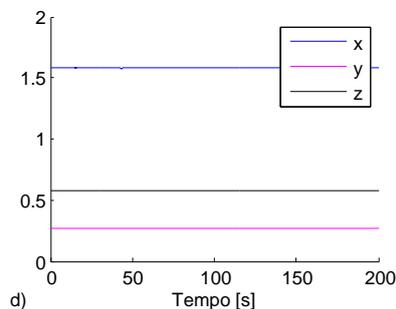


Figura A.117: Histórico do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

As curvas na figura A.117 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 3$ para a função resposta CTL.

Com isto, tem-se

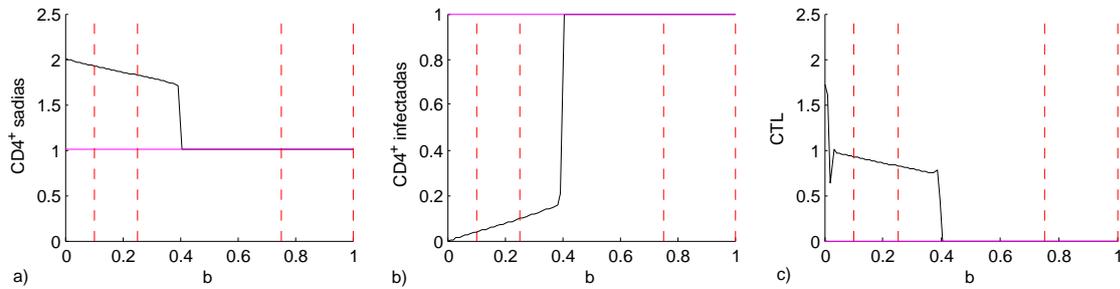


Figura A.118: Variação do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.118, as curvas não se sobrepõem em pelo menos um trecho, isto significa que neste trecho existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

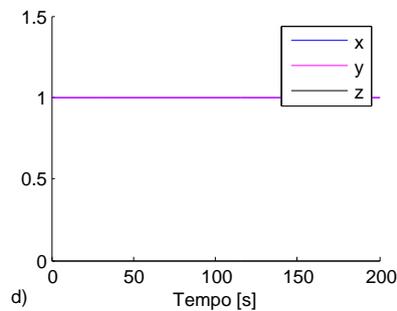


Figura A.119: Histórico do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas na figura A.119 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

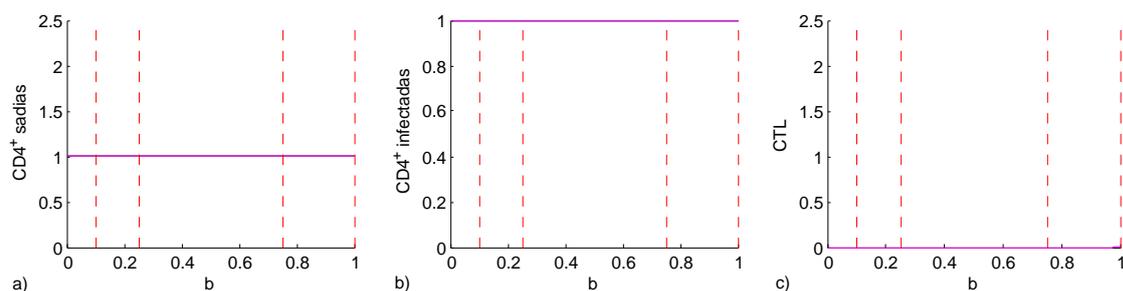


Figura A.120: Variação do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas na figura A.120 coincidem em sua totalidade, isto é, existem apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

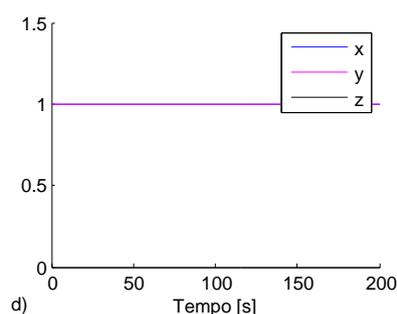


Figura A.121: Histórico do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.121, as curvas não apresentam oscilações.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 5$ para a função resposta CTL.

Com isto, tem-se

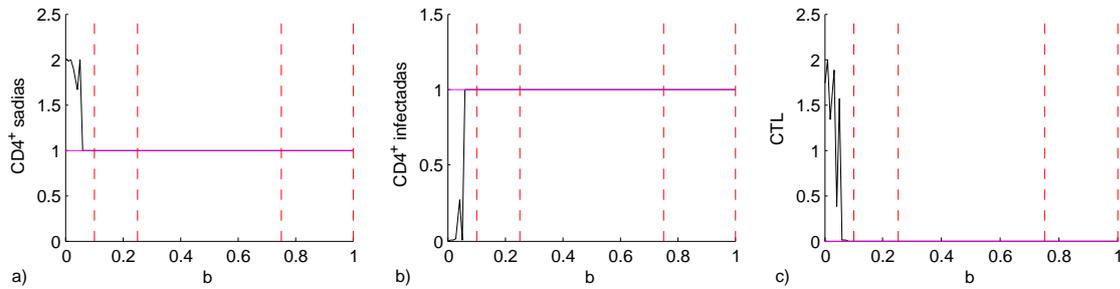


Figura A.122: Variação do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.122, as curvas tem pelo menos um trecho em que não coincidem em sua totalidade, significando assim que, neste trecho em $t \leq 0.1$, existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes. Para melhor visualização, refinando-se a discretização da figura A.122, obtém-se a figura A.123,

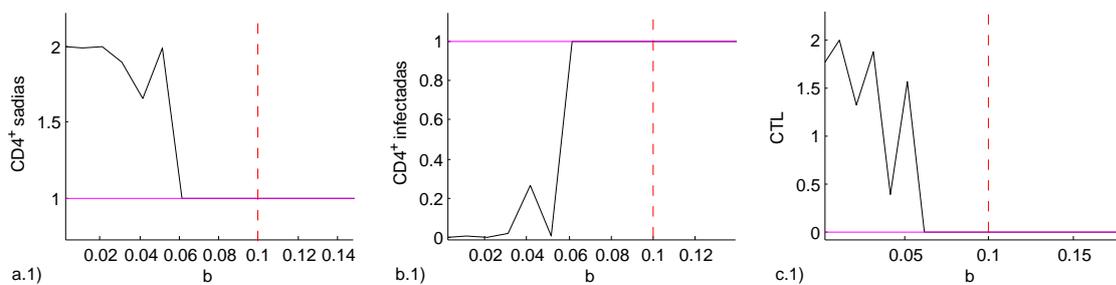


Figura A.123: Variação do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$ com maior refinamento

Nota-se o trecho em que as curvas não coincidem em sua totalidade na figura A.123 e também, não é físico a resposta.

Cujo histórico no tempo é dado por

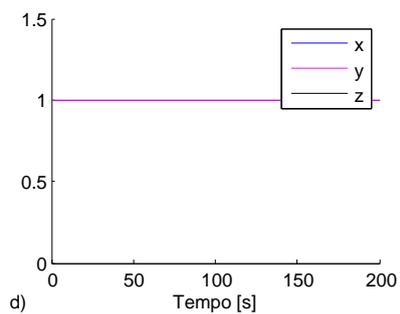


Figura A.124: Histórico do parâmetro μ_3 do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.124, as curvas não apresentam oscilações.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

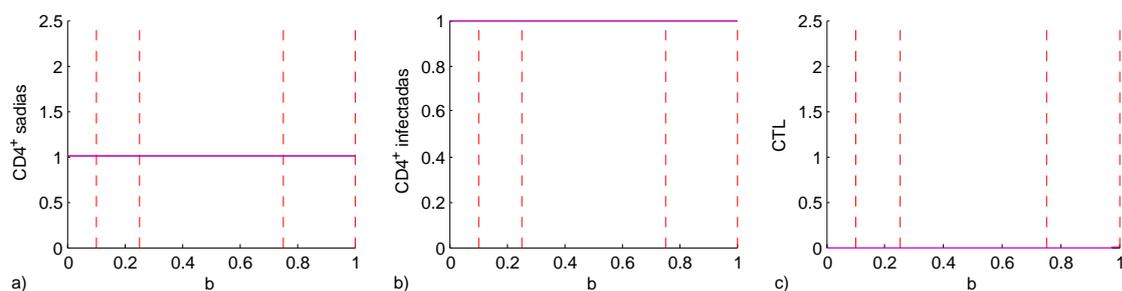


Figura A.125: Variação do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas na figura A.125 se sobrepõe em sua totalidade, ou seja, apresentam apenas um equilíbrio neste trecho.

Cujo histórico no tempo é dado por

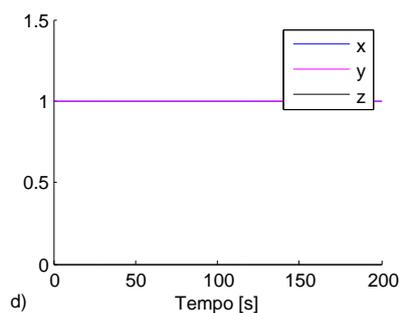


Figura A.126: Histórico do parâmetro μ_3 do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.126, as curvas não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

A.9 Termo da função sigmoidal (α)

Para entender o comportamento do termo da função sigmoidal (α) ao decorrer do tempo, tem-se a variação paramétrica deste parâmetro em relação as células T CD4⁺ não infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z) como segue na figura A.127. Para este caso, foi atribuído uma faixa de $0.1 \leq \alpha \leq 0.9$.

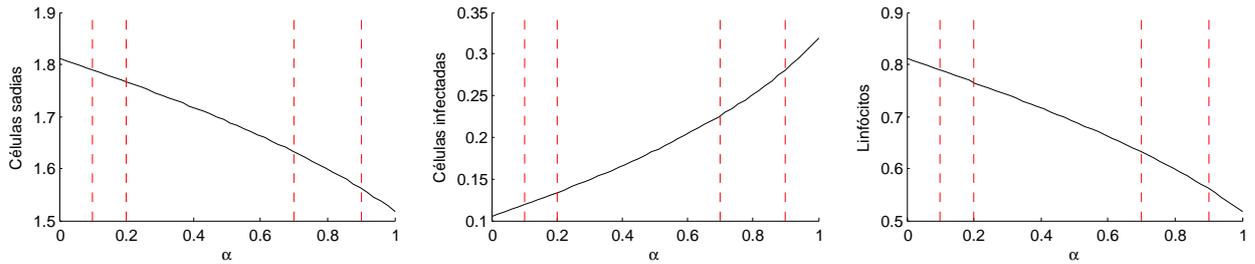


Figura A.127: Variação do Parâmetro α

As curvas apresentadas na figura A.127 a) e c) são decrescentes enquanto b) é crescente em sua totalidade, não apresentam picos ou movimentos oscilatórios.

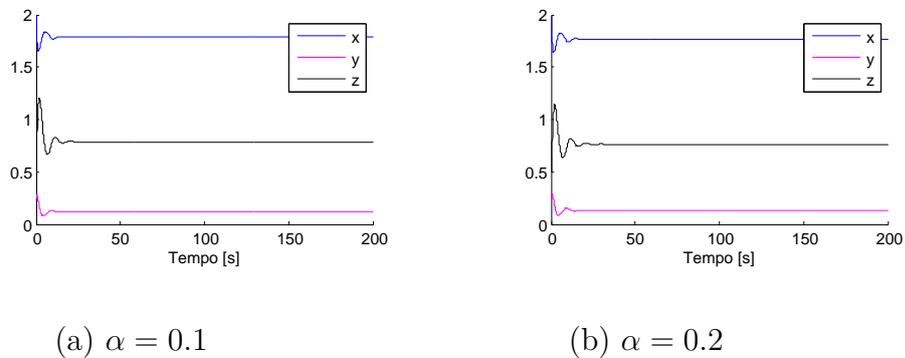
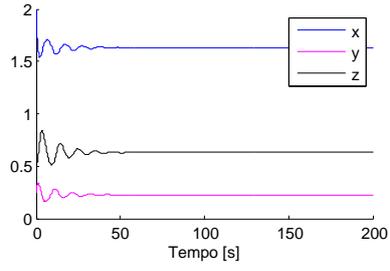
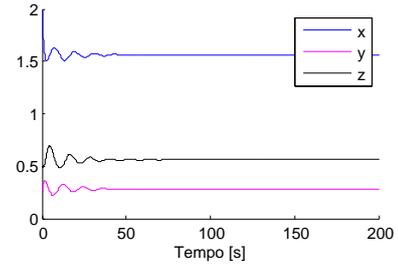


Figura A.128: Histórico do Parâmetro α para $\alpha = 0.1$ e 0.2

Na figura A.128, as curvas apresentam oscilações para $t \leq 30$, entrando em regime permanente logo em seguida.



(c) $\alpha = 0.7$



(d) $\alpha = 0.9$

Figura A.129: Histórico do Parâmetro α para $\alpha = 0.7$ e 0.9

Na figura A.129, as curvas apresentam oscilações para $t \leq 50$, entrando em regime permanente logo em seguida.

Verificação de histerese para α

Será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam tanto do menor para o maior valor quanto do maior para o menor valor para a verificação de possíveis casos de histerese. Isto é, para este parâmetro, será apresentado a variação paramétrica e seu respectivo histórico no tempo.

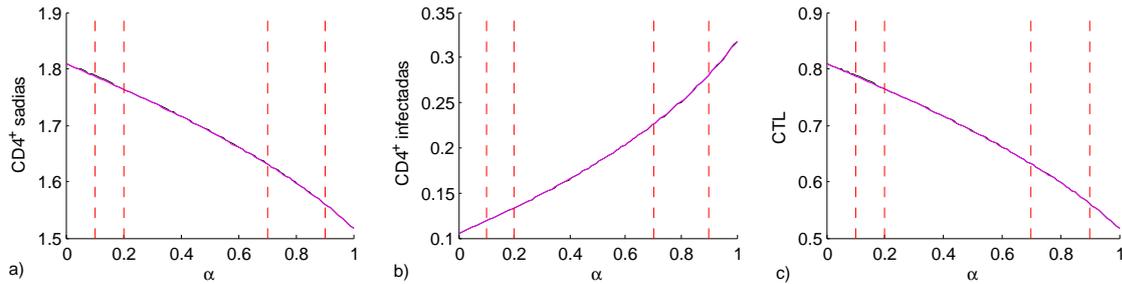


Figura A.130: Variação das condições iniciais do menor para o maior valor em relação ao parâmetro α

Na figura A.130, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que em a) e c) as curvas são decrescentes enquanto que em b) as curvas são crescentes, não apresentando picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

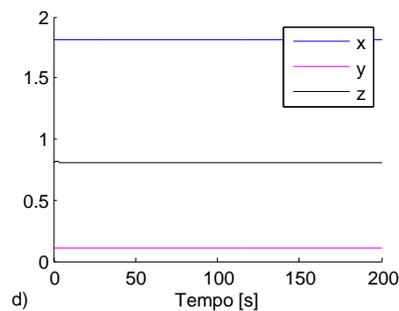


Figura A.131: Histórico do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais

As curvas na figura A.131 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

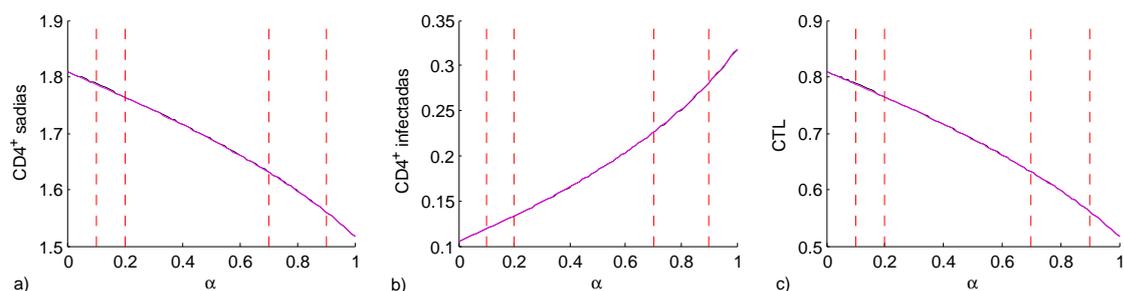


Figura A.132: Variação das condições iniciais do maior para o menor valor em relação ao parâmetro α

Na figura A.132, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que em a) e c) as curvas são decrescentes enquanto que em b) as curvas são crescentes, não apresentando picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

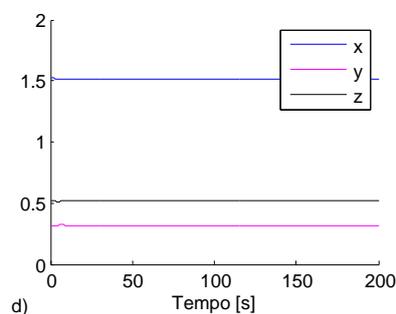


Figura A.133: Histórico do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais

As curvas na figura A.133 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 1$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 1$ na função resposta CTL. Com isto, tem-se

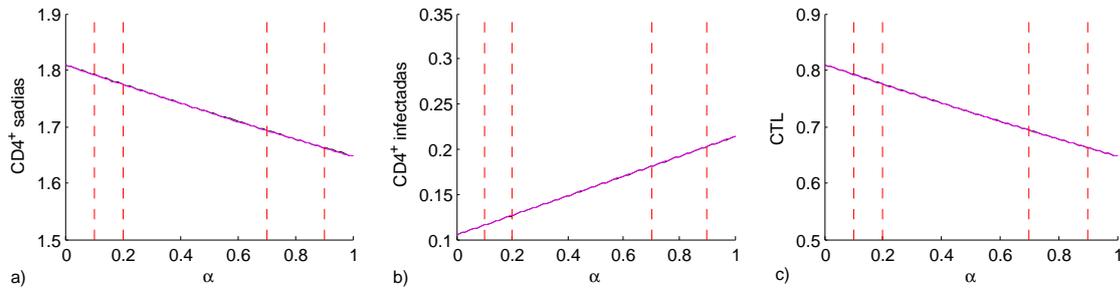


Figura A.134: Variação do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.134, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que em a) e c) as curvas são decrescentes enquanto que em b) as curvas são crescentes, não apresentando picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

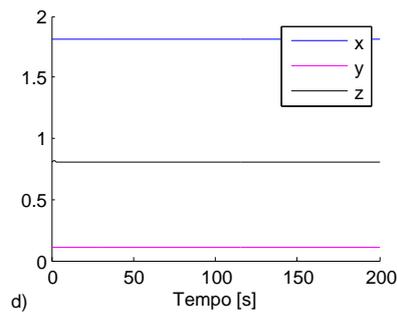


Figura A.135: Histórico do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

As curvas na figura A.135 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

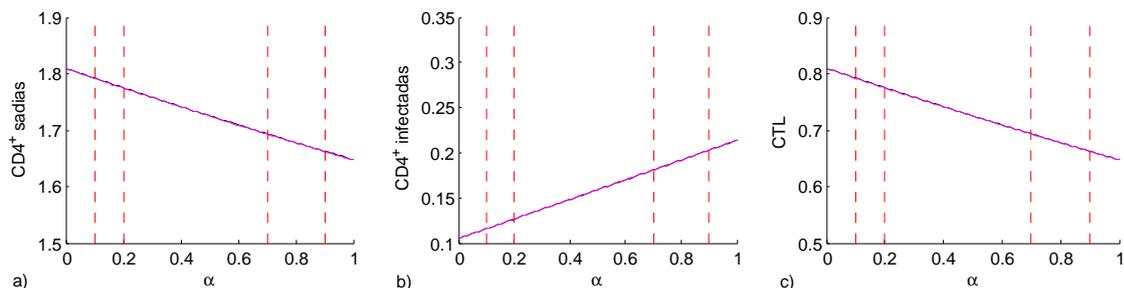


Figura A.136: Variação do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

Na figura A.136, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que em a) e c) as curvas são decrescentes enquanto que em b) as curvas são crescentes, não apresentando picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

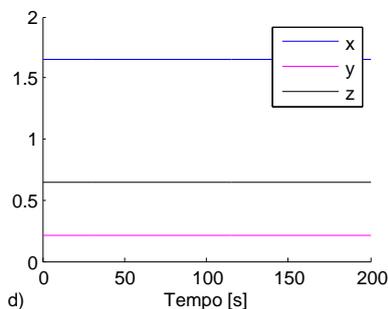


Figura A.137: Histórico do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 1$

As curvas na figura A.137 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 3$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 3$ para função resposta CTL.

Dessa forma, tem-se

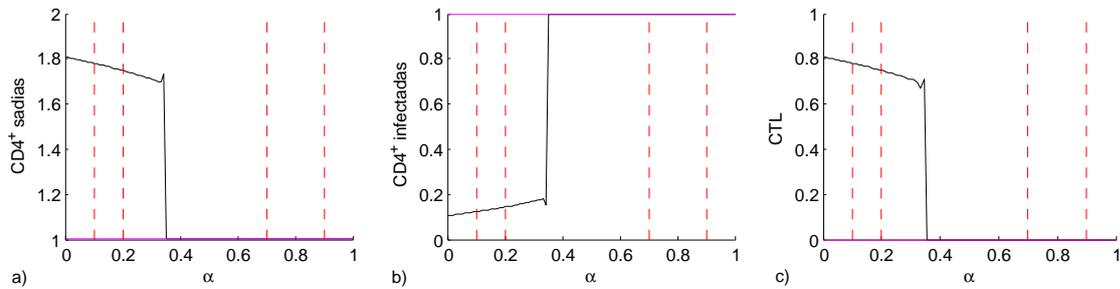


Figura A.138: Variação do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.138, as curvas tem pelo menos um trecho em que não coincidem em sua totalidade, significando assim que, neste trecho, existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

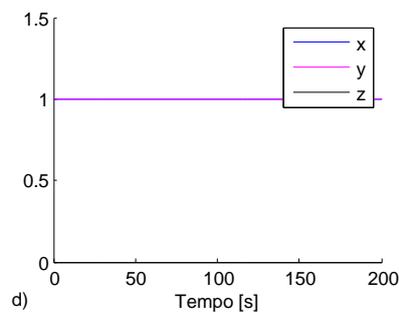


Figura A.139: Histórico do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas na figura A.139 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando tem-se do maior para o menor valor,

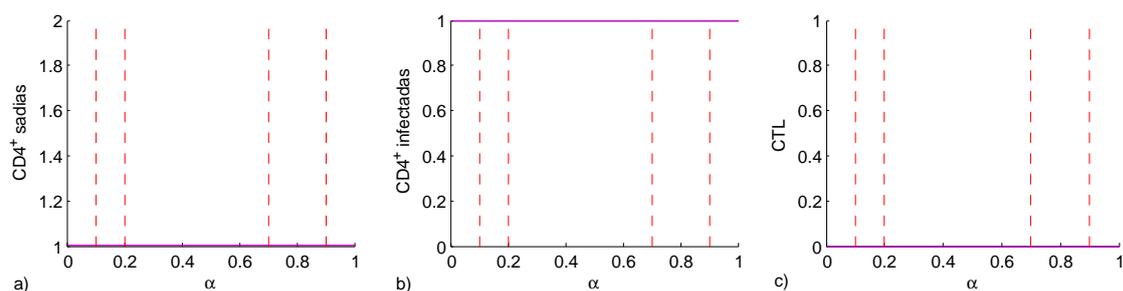


Figura A.140: Variação do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

Na figura A.140, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que as curvas não apresentam picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

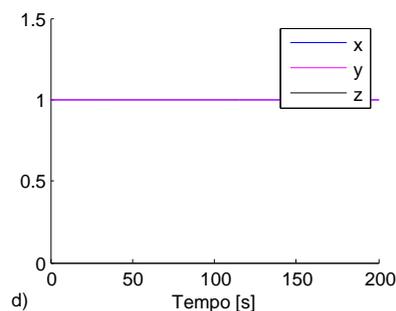


Figura A.141: Histórico do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 3$

As curvas na figura A.141 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Função resposta CTL para $n = 5$

Para este parâmetro, será mostrado o comportamento do sistema quando as condições iniciais variam do menor para o maior valor quando $n = 5$ para função resposta CTL.

Dessa forma, tem-se

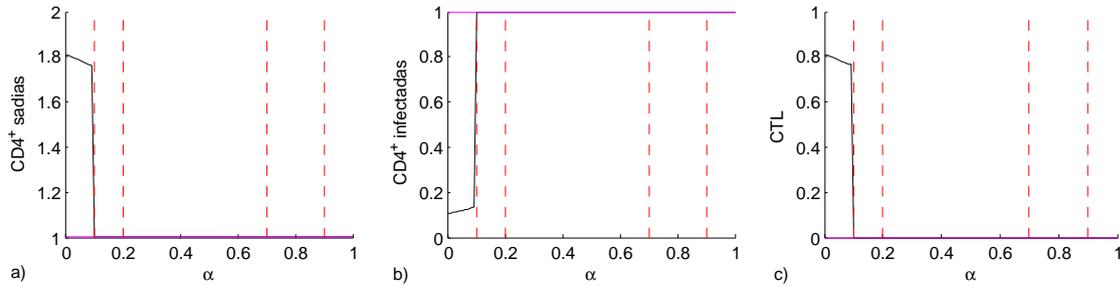


Figura A.142: Variação do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.142, as curvas tem pelo menos um trecho em que não coincidem em sua totalidade, significando assim que, neste trecho em $t \leq 0.2$, existe pelo menos dois equilíbrios coexistentes.

Cujo histórico no tempo é dado por

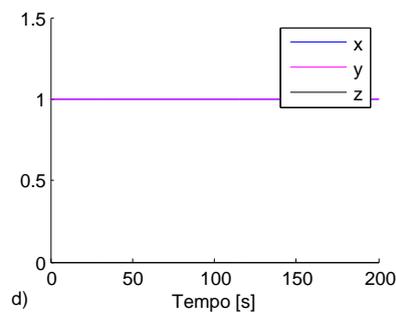


Figura A.143: Histórico do parâmetro α do menor para o maior valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas na figura A.143 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.

Por outro lado, quando se faz do maior para o menor valor, tem-se

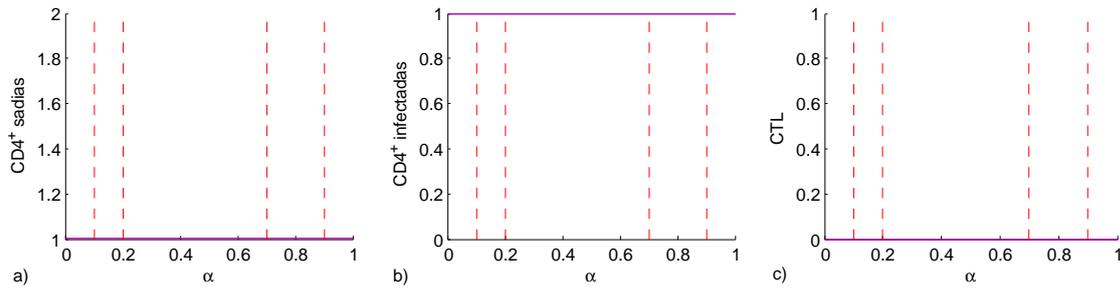


Figura A.144: Variação do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

Na figura A.144, as curvas coincidem em sua totalidade, isto significa que existe apenas um equilíbrio neste trecho. Nota-se também que as curvas não apresentam picos ou movimentos oscilatórios.

Cujo histórico no tempo é dado por

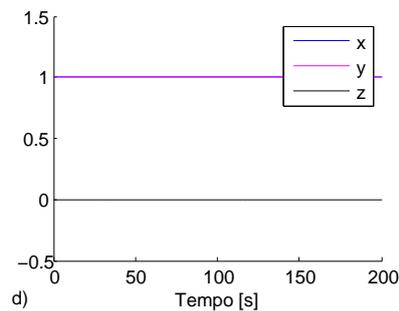


Figura A.145: Histórico do parâmetro α do maior para o menor valor das condições iniciais para a função resposta CTL com $n = 5$

As curvas na figura A.145 não apresentam oscilações ao decorrer do tempo.