



Boletim Digital do 5º Encontro de Biomatemática

SIGA O EncBioMat



REALIZAÇÃO



APOIO





Sumário

1	Apresentação	7
2	Agradecimentos	9
3	Comissões	11

I	Minicurso	
4	Minicurso	15
	Uma introdução à teoria de jogos evolutiva	15

II	Palestras	
5	Palestras	19
	Modelo SIR: como mensurar o excedente da capacidade hospitalar em uma pandemia?	20
	Modelo epidêmico em autômato celular 3D com taxas de infecção e recuperação fuzzy	21
	Imunoterapia com células CAR-T e equações diferenciais: os fins e os meios	22
	Dois modelos matemáticos, duas perspectivas diferentes	23
	A epidemiologia matemática e a pandemia de covid-19	24

Sistemas variacionais em Biomatemática	25
Modelagem matemática de árvores arteriais e suas aplicações em hemodinâmica computacional	26
Experiência no enfrentamento da COVID-19: interface da clínica com a estatística e matemática	27
Modelando a Saúde Urbana: experiências do Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte	28

III

Comunicações Orais

6 Comunicações Orais 31

Aplicação da dinâmica populacional no controle da praga da soja	31
Modelagem e simulação de sistemas epidemiológicos via autómatos celulares para a covid-19	34
Dinâmica de perseguição para atividade de macrófagos em processos de biodegradação	37
Modelo matemático para a dinâmica de oviposição do <i>Aedes</i> spp. em ambientes...	39
Uso de modelos hamiltonianos termostatizados na modelagem de ondas de infecção...	42
Dinâmica de crescimento tumoral sob tratamento com quimioterapia: uma análise...	44
O processo de Moran em metapopulações sob o regime de baixa migração	46
Modelo de difusão-reação da interação entre o mosquito <i>Aedes aegypti</i> e o ser humano...	48
Problema de distâncias parciais com aplicação aos dados de covid-19 de Petrolina...	51
Controle ótimo impulsivo de pragas na lavoura usando evolução diferencial	54
O número básico de reprodutibilidade como soma de outros limiares	57
Modelagem matemática de um modelo epidemiológico da malária	60
O impacto de termos advectivos e difusivos em um modelo do tipo Lotka-Volterra com...	63
Controlabilidade local para um modelo de competição de espécies	65
Entropia de informação em sincronização de osciladores em redes complexas	67

Cálculo do vetor para o tamanho final de uma epidemia em um modelo SIR estocástico	69
Melanoma maligno e imunoterapia de células CAR-T: um modelo matemático	72
Population dynamics in the triplet annihilation model with a mutating reproduction rate	74
Um modelo para a propagação da epidemia de covid-19 em Jequié-BA	75
Modelagem matemática e computacional da farmacocinética do paracetamol e...	78
Modelo matemático para o controle de brocas do gênero <i>Diatraea</i> em cana de açúcar...	80
Dinâmica espaço-tempo entre células tumorais e normais e a resposta do...	82
Absorção dos Neandertais na população humana: uma visão pelo processo de Moran...	85
A sazonalidade da malária no Amazonas	88
A Biomatemática como instrumento de retomar a aprendizagem matemática nos...	89
A mutabilidade altera o destino do processo adaptativo	92
Dispersão de poluentes: uma busca por parâmetros ótimos a partir da coleta de dados	95
Técnicas computacionais para a detecção automática da doença de Alzheimer	98

IV

Pôsteres

7 Pôsteres	103
Estudo e diagnóstico do autismo através de sinais de EEG processados por métodos computacionais	103
Controlabilidade e observabilidade matemática: um estudo em modelos biológicos	105
Modelos clássicos de transmissão de doenças infecciosas e a covid-19	107
Métodos robustos para detecção de <i>outliers</i>	110
Análise e classificação de dados na predição da extensão extraprostática do câncer de próstata	113
Análise de estabilidade do estado estacionário livre de tumor em um modelo aplicado ao câncer	115

Simulação de testes clínicos virtuais em um modelo simplificado para tratamento de leucemia	117
Modelagem farmacocinética: aplicações num modelo de tratamento da leucemia mieloide crônica	119
Modelo matemático para descrever interação entre espécies mediante a dispersão de poluente	121
Análise dos pontos de equilíbrio de um sistema presa-predador com variável de controle biológico	123
Modelo matemático para análise da influência da vacinação contra o sarampo para o controle da doença	125
Relação interespecífica: sapos e escorpiões	128
Estudo da dispersão de fumaça industrial em Cornélio Procópio-PR	130
Análise de estabilidade e simulações numéricas via cálculo fracionário para um modelo de viroterapia oncolítica	132
Relacionando variantes do SARS-CoV-2 usando imagens de autómatos celulares	134
Um estudo sobre a dinâmica entre atuns e sardinhas em ambiente com eutrofização	136
Dinâmica não linear em um modelo de leucemia	138
Vacinação contra a covid-19 em Juiz de Fora, MG, Brasil	140

EncBioMat



1. Apresentação

Como concepção deste evento, espera-se que um trabalho ou palestra tenha um fenômeno biológico como motivação para a modelagem matemática. O Encontro de Biomatemática tem por objetivos:

1. Difundir a Biomatemática como campo de estudo, pesquisa e colaboração com áreas correlatas;
2. Integração de pesquisadores, professores, graduandos e pós-graduandos no estudo de problemas em aberto que exijam ações acadêmicas;
3. Fomentar, através de desafios trazidos ao evento por pesquisadores de áreas correlatas, a pesquisa com aplicações efetivas;
4. Divulgar os trabalhos feitos nos grupos de Biomatemática a que pertencem os participantes, fomentando demandas reais;
5. Formação e atualização dos participantes por meio de diversas atividades.

Além disso, além de estímulos coletivos, busca-se, também, a motivação pessoal de pesquisadores, professores, profissionais, pós-graduandos e graduandos e usuários do instrumental biomatemático no estudo, na busca de soluções, na avaliação de políticas públicas e fomentar uma estreita cooperação com a Matemática, Matemática Aplicada e a Biologia. Finalmente, um objetivo significativo: o de manter a realização do EncBioMat no cenário de pesquisa, trabalho, colaboração e realizações em Biomatemática.

Este ano o evento foi organizado no CEFET-MG, na cidade de Belo Horizonte, e contou com 9 seções de palestras plenárias; um minicurso com o título “Uma introdução à teoria de jogos evolutiva”, 27 comunicações orais e 19 apresentações na categoria de pôsteres.

A Comissão Organizadora agradece a todas e todos que participaram do evento, que está em sua quinta edição, e esperamos que nosso “Encontro de Biomatemática” contribua ainda mais para o fortalecimento desta área de pesquisa.

Apoio e Realização:





2. Agradecimentos

Ao Centro Federal de Educação Tecnológica, CEFET/MG - Campus II; ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica (IMECC), da UNICAMP; à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG; e à Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional (SBMAC), pelo apoio ao evento.

E a todas e todos que participaram do 5º Encontro de Biomatemática - 5º EncBioMat, por prestigiarem o evento.

EncBioMat



3. Comissões

Comissão Organizadora

Prof. Dr. José Luis Acebal Fernandes (coordenador) – CEFET/MG
Profa. Dra Claudia Mazza Dias – UFRRJ
Prof. Dr. Denis Emanuel da Costa Vargas – CEFET/MG
Profa. Dra. Divane Marcon – UFFS
Profa. Dra. Elizabeth Fialho Wanner – CEFET/MG
Prof. Dr. Evandro Estevão Marquesone – UTFPR
Prof. Dr. Felipe Bacani – UFOP
Prof. Dr. João Frederico da Costa Azevedo Meyer – IMECC-UNICAMP
Prof. Dr. Jônathas Douglas Santos de Oliveira – CEFET/MG
Profa. Dra. Lucy Tiemi Takahashi – UFJF
Prof. Dr. Luis Alberto D'Afonseca – CEFET/MG
Profa. Dra. Roberta Regina Delboni – FT-UNICAMP
Prof. Dr. Roberto Carlos Antunes Thomé – CEFET/RJ
Prof. Dr. Rodrigo Tomás Nogueira Cardoso – CEFET/MG

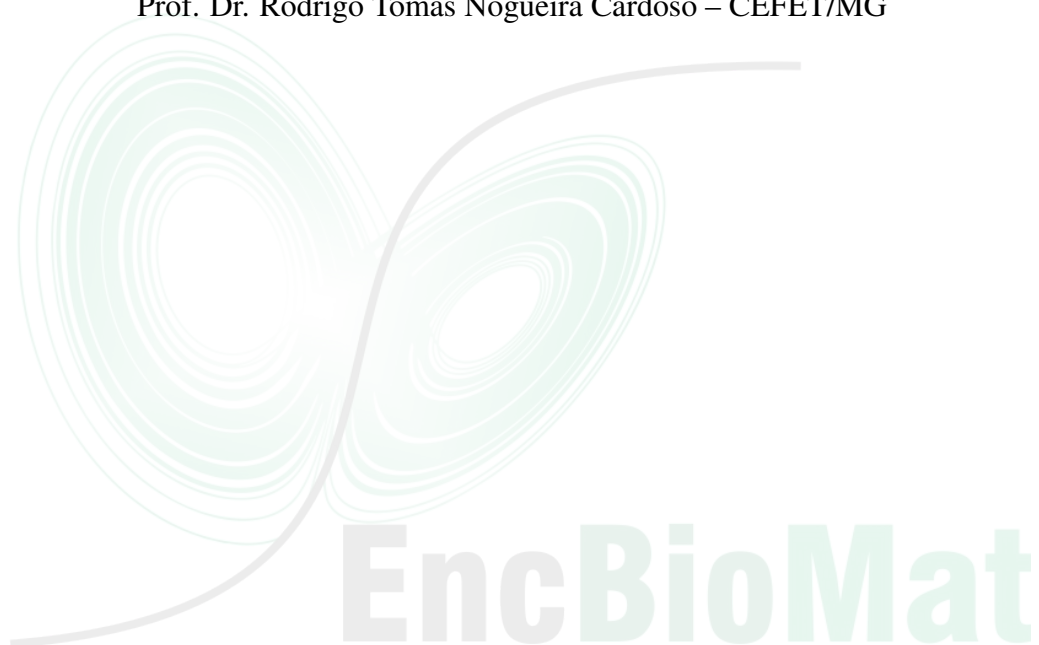
Revisores(as)

Profa. Dra. Ana Maria Amarillo Bertone – UFU
Profa. Dra. Anna Lígia Oenning Soares – UFMT
Prof. Dr. Armando Gil Magalhães Neves – UFMG
Dra. Daniela Santurio – LNCC
Profa. Dra. Dayse Haime Pastore – CEFET/RJ
Prof. Dr. Diego Samuel Rodrigues – FT-UNICAMP
Profa. Dra. Divane Marcon – UFFS
MSc. Emanuelle Arantes Paixão – LNCC
Profa. Dra. Graciele Paraguaia Silveira – UFSCAR
Profa. Dra. Geisel Yajaira Alpízar Brenes – ITCR/ Costa Rica

Prof. Dr. Gustavo Barbosa Libotte – UERJ
Prof. Dr. José Paulo Carvalho dos Santos – UNIFAL
Dr. Lucas dos Anjos – University of Alberta/USA
Profa. Dra. Marta Helena Oliveira – UFU
Profa. Dra. Monica Helena Ribeiro Luiz – IFSP
Dra. Vanessa Steindorf – BCAM - Basque Center for Applied Mathematics

Comissão Editorial

Profa. Dra Claudia Mazza Dias – UFRRJ
Prof. Dr. Evandro Estevão Marquesone – UTFPR
Prof. Dr. Felipe Bacani – UFOP
Profa. Dra. Roberta Regina Delboni – FT-UNICAMP
Prof. Dr. Rodrigo Tomás Nogueira Cardoso – CEFET/MG





Minicurso



4. Minicurso

Uma introdução à teoria de jogos evolutiva

Eliza Maria Ferreira¹

¹ Departamento de Matemática e Matemática Aplicada (DMM) do Instituto de Ciências Exatas e Tecnológicas (ICET) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), MG, Brasil

Resumo

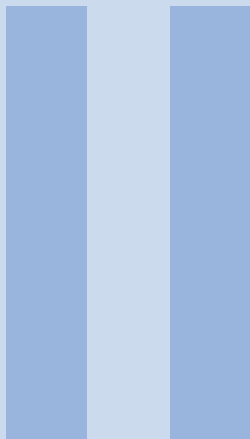
A Teoria de Jogos estuda situações (jogos) onde dois ou mais jogadores escolhem de forma racional suas ações (estratégias) na tentativa de maximizar seus ganhos ou equivalentemente, minimizar suas perdas. Essa teoria, inicialmente voltada à resolução de problemas econômicos, se destacou como um ramo da matemática após a publicação do livro *Theory of games and economic behavior* escrito por John von Neumann e Oskar Morgenstern, [1]. Seus resultados podem ser aplicados à diversas áreas, como biologia, filosofia, ciência política, com aplicações que podem variar entre simples jogos de entretenimento a problemas mais complexos da vida em sociedade. Um exemplo bem conhecido da aplicação da teoria de jogos em questões relacionadas à vida em sociedade é o Dilema do Prisioneiro [3]. Na área da biologia, John Maynard Smith e George R. Price chamaram a atenção da sociedade para a aplicação da teoria de jogos ao estudo da evolução de algumas espécies, com a publicação do artigo *The logic of animal conflict*, [2]. Neste minicurso faremos um breve estudo sobre os conceitos básicos da Teoria de Jogos Evolutiva e estudaremos a dinâmica determinística da evolução em populações infinitas quantificada pela dinâmica do replicador.

¹eliza.ferreira@ufla.br

Referências:

- [1] MORGENSTERN, Oskar; VON NEUMANN, John. Theory of games and economic behavior. Princeton university press, 1953.
- [2] SMITH, J. Maynard; PRICE, G. The logic of animal conflicts. Nature, 246 : 15 18, 1973.
- [3] TUCKER, Albert W.; STRAFFIN JR, Philip D. The mathematics of Tucker: A sampler. The Two-Year College Mathematics Journal, v. 14, n. 3, p. 228-232, 1983.





Palestras

5	Palestras	19
	Modelo SIR: como mensurar o excedente da capacidade hospitalar em uma pandemia?	
	Modelo epidêmico em autômato celular 3D com taxas de infecção e recuperação fuzzy	
	Imunoterapia com células CAR-T e equações diferenciais: os fins e os meios	
	Dois modelos matemáticos, duas perspectivas diferentes	
	A epidemiologia matemática e a pandemia de covid-19	
	Sistemas variacionais em Biomatemática	
	Modelagem matemática de árvores arteriais e suas aplicações em hemodinâmica computacional	
	Experiência no enfrentamento da COVID-19: interface da clínica com a estatística e matemática	
	Modelando a Saúde Urbana: experiências do Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte	



5º ENCONTRO DE BIOMATEMÁTICA

LOCAL:
CEFET - Belo Horizonte / MG

DATA:
23 a 26 de Maio de 2023



SIGA O ENCBIOMAT NAS REDES SOCIAIS:

 /encbiomat

 @encbiomat

5. Palestras



Modelo SIR: como mensurar o excedente da capacidade hospitalar em uma pandemia?

Nara Bobko ¹

¹Departamento Acadêmico de Matemática (DAMAT-CT) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR (Câmpus Curitiba), Paraná, Brasil

Resumo

Durante a pandemia de COVID-19, uma das principais preocupações foi a sobrecarga no sistema de saúde devido ao grande número de pessoas infectadas, especialmente no início da pandemia. Muitos hospitais não tinham recursos suficientes para atender à demanda, como leitos, equipamentos, medicamentos ou mesmo equipe médica. Ampliar esses recursos é uma ação que demanda tempo, tempo este que muitos pacientes não tinham. Por isso, as autoridades sanitárias enfatizaram a importância de "achatar a curva" de casos ativos para evitar a ultrapassagem da capacidade hospitalar ou reduzir a quantidade excedente. Nesse contexto, surge a pergunta: como podemos calcular o quanto a curva ultrapassou a capacidade hospitalar? Essa pergunta não tem uma única resposta. Com base no artigo "Analysis of infected population threshold exceedance in an SIR epidemiological model" (2021, Báez-Sánchez e Bobko), apresentarei uma possível abordagem usando uma expressão paramétrica para a curva solução I do modelo SIR e propriedades da função W de Lambert. Desta forma, é possível estabelecer condições sobre o número básico de reprodução (R_0) para garantir que a população infectada não exceda o suporte hospitalar. Além disso, abordarei diferentes formas de quantificar a ultrapassagem do limite da capacidade hospitalar, discutindo as particularidades de cada uma delas.

EncBioMat

¹narabobko@utfpr.edu.br

Modelo epidêmico em autômato celular 3D com taxas de infecção e recuperação fuzzy

Rosana Sueli da Motta Jafelice ¹

¹ Faculdade de Matemática da Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil

Resumo

Uma dinâmica da evolução de uma epidemia baseada no clássico modelo SIRD (Susceptible, Infected, Recovered, Dead) é desenvolvida usando um autômato celular tridimensional em combinação com sistemas baseados em regras fuzzy do tipo 1 e tipo 2 intervalar que interpreta as taxas de infecção e recuperação. Esses sistemas interagem com as regras do autômato para determinar o comportamento da próxima geração de células em termos de infecção e, uma vez infectada, determinam se a célula é recuperada ou morta. O objetivo de trabalhar com ambos os tipos de conjuntos fuzzy é ampliar a análise da incerteza do fenômeno estudado por meio de sistemas fuzzy, em particular aqueles originados pelos conjuntos fuzzy do tipo 2 intervalar. A principal contribuição deste trabalho é a interação entre regras fuzzy de dois tipos com as regras do próprio autômato celular. A modelagem proposta foi validada através da construção, para cada população de indivíduos, um intervalo gerado pelas saídas do autômato celular relacionadas ao sistema baseado em regras fuzzy do tipo 2 intervalar. Este intervalo contém a solução determinística do sistema de equações diferenciais ordinárias que regem o fenômeno e a saída do autômato celular correspondente ao sistema baseado em regras fuzzy do tipo 1. Como resultado, observam-se aspectos qualitativos equivalentes.

EncBioMat

¹rmotta@ufu.br

Imunoterapia com células CAR-T e equações diferenciais: os fins e os meios

Artur César Fassoni¹

¹Instituto de Matemática e Computação, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, MG, Brasil

Resumo

A imunoterapia com células CAR-T é uma terapia anti-tumoral que consiste na extração de células do sistema imunológico de um paciente de câncer, seguida da modificação destas visando aumentar sua capacidade de encontrar e atacar células tumorais, e posterior injeção das mesmas no paciente. O interesse clínico tem tornado esta terapia um excelente campo para modelagem matemática. De fato: por um lado há disponibilidade de dados quantitativos, uma vez que os estudos clínicos medem regularmente a resposta dos pacientes, enquanto por outro lado há um grande interesse em melhor entender qualitativamente as interações entre os tipos celulares envolvidos e os mecanismos que resultam nas observações clínicas. Nesta palestra, pretendo apresentar resultados obtidos por um grupo de pesquisa interdisciplinar envolvendo pesquisadores do LNCC, Instituto do Câncer de SP e UNIFEI.

Inicialmente, apresentaremos um modelo para descrever o fenômeno da resposta multi-fásica na terapia CAR, que consiste na identificação e separação da dinâmica das células CAR-T em quatro fases com comportamentos distintos, denominados distribuição, expansão, contração e persistência. Ajustando o modelo a dados de pacientes e analisando suas diferentes escalas de tempo, identificamos os mecanismos biológicos subjacentes a cada fase. Os resultados ajudam na melhor compreensão do fenômeno e sugerem possíveis marcadores que podem ser observados no curto prazo, mas que tenham valor preditivo para as respostas à terapia no longo prazo.

Na segunda parte, apresentaremos um modelo para descrever o fenômeno de resistência à terapia CAR, que ocorre quando há persistência de células tumorais resistentes à terapia, levando ao insucesso do tratamento. Neste caso, há uma heterogeneidade das células tumorais com respeito a expressão do antígeno que é reconhecido pelas células CAR, sendo as células resistentes as que tem uma baixa expressão de antígeno. Para modelar este fenômeno, introduzimos um espaço de aspecto que descreve o nível de expressão de antígeno das células tumorais e obtemos um sistema de equações diferenciais parciais onde termos de advecção e difusão modelam as mudanças no nível de expressão de antígeno da população tumoral e sua susceptibilidade às células CAR. O modelo é capaz de descrever diferentes cenários observados na clínica, e uma análise de seus possíveis comportamentos fornece *insights* sobre os mecanismos envolvidos na ocorrência de resistência.

O objetivo da palestra é abordar estes resultados sob a perspectiva das equações diferenciais, enfatizando como em Biomatemática muitas vezes os fins (modelar um problema biológico) lançam luz e ensinam sobre os meios (as ferramentas matemáticas).

¹fassoni@unifei.edu.br

Dois modelos matemáticos, duas perspectivas diferentes

Dayse Haime Pastore¹

¹ Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca - CEFET/RJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Resumo

Quando o HIV invade o corpo humano, seu alvo é a célula T CD4 + presentes no sistema imunológico. Essas células, consideradas “auxiliares”, indicam a presença de invasores para outras células do sistema imunológico (B e CD8 + T). As células T CD8 + respondem a esse sinal buscando destruir as células infectadas e, quando o fazem, tornam-se específicas para o HIV. Apresentaremos um modelo de EDO para simular o desempenho do sistema de defesa de um indivíduo na presença do HIV. O modelo proposto visa calibrar a dosagem de inibidores da transcriptase reversa e da protease e entrada na terapia antirretroviral padrão (ART), capaz de produzir uma diminuição exponencial em níveis virais.

Começou em Wuhan, China, no final de 2019, um surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2), popularmente conhecida como COVID-19. O surto teve um impacto global em janeiro 30, 2020, quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou uma Emergência de Saúde Pública Internacional. Em 11 de março de 2020, devido à sua evolução, o surto de COVID-19 foi caracterizado como pandemia pela OMS.

O HIV é um vírus de RNA e, como qualquer vírus de RNA, sofre mutação muito rápida intracelular. O coronavírus também é um vírus de RNA e, também sofre mutação muito rápida, mas agora em uma população.

Vamos apresentar modelos que simulam o comportamento de uma população suscetível que é infectada por um vírus. Começaremos com um modelo simples do tipo suscetíveis - infectados - recuperados (SIR) e vamos evoluir para um modelo para a dinâmica viral intracelular.

¹dayse.pastore@cefet-rj.br

A epidemiologia matemática e a pandemia de covid-19

Moiseis dos Santos Cecconello ¹

¹Dartamento de Matemática da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

Resumo

A realidade da pandemia de covid-19 colocou em foco a epidemiologia matemática. Diversos desafios se impuseram não só na área de pesquisa acadêmica, mas também nas áreas de divulgação científica e na interação multidisciplinar em órgãos públicos de gestão e controle da disseminação da doença. Nessa palestra, abordamos como os desafios da pandemia trouxeram adaptações e avanços em modelos matemáticos que descrevem a dinâmica de doenças infectocontagiosas, além de abordar também as experiências de colaborar em órgãos públicos de gestão política da epidemia.



¹moiseis@gmail.com

Sistemas variacionais em Biomatemática

Rodney Carlos Bassanezi ¹

¹Departamento de Matemática Aplicada, IMECC-UNICAMP, Campinas, Brasil

Resumo

Modelagem matemática; Modelos Variacionais clássicos: EDO (modelos autônomos e periodizados) e EDP; Modelos que contemplam subjetividade - modelos estocásticos e fuzzy Sistemas fuzzy e p-fuzzy - Sistemas fuzzy periodizados. Aplicações.



¹rodneyb@unicamp.br

Modelagem matemática de árvores arteriais e suas aplicações em hemodinâmica computacional

Rafael Alves Bonfim de Queiroz ¹

¹ Departamento de Computação da Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil

Resumo

A principal motivação para a construção automática de modelos de árvores arteriais é a inviabilidade de ter dados anatômicos suficientes que permitam caracterizar em detalhe a estrutura geométrica e topológica de redes vasculares periféricas. A representação adequada destas redes é necessária para modelar adequadamente o efeito dos leitos periféricos na hemodinâmica do sistema arterial humano, assim como também para permitir explorar as condições hemodinâmicas locais que se encontram na circulação periférica. Tendo isto em vista, esta palestra contemplará o desenvolvimento de algoritmos inspirados no método Constrained Constructive Optimization (CCO) para a geração automática de árvores arteriais em domínios 2D/3D não necessariamente convexos. As novas variantes propostas para este método possibilitam a escolha de diferentes dados de entrada e condições morfológicas e fisiológicas para a geração de modelos de árvores arteriais. Apresentam-se também estudos hemodinâmicos realizados empregando como substrato geométrico os modelos de árvores arteriais gerados pelos algoritmos propostos.

¹rafael.queiroz@ufop.edu.br

Experiência no enfrentamento da COVID-19: interface da clínica com a estatística e matemática

Unaí Tupinambás ¹

¹Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Brasil

Resumo

O tema do evento é Biomatemática e, portanto, há interesse em conhecer a experiência de profissionais da área de saúde. Deste modo, o viés da palestra será o de relatar experiências e pesquisas clínicas, bem como da gestão da pandemia de Covid-19 que possuem interface entre as áreas de conhecimento. Faremos um relato da experiência na gestão diante do Comitê de Enfrentamento à Covid de Belo Horizonte durante a Pandemia, em que destacaremos as ações em cenário de escassez de recursos e o caráter desigual com que a pandemia afetou grupos sociais. Entre os temas tratados, apresentaremos resultados de técnica de Pool Testing, pesquisa sobre aumento da constatação de óbitos domiciliares no período de redução da mobilidade social e o impacto do negacionismo sobre as ações de controle da pandemia. Além destes temas, discutiremos enfrentamento de doenças que afetam ‘populações negligenciadas’ como sífilis (durante a pandemia), HIV, DSTs, salientando sua prevalência de acordo com estratificações dos grupos sociais. Como conclusão, pretendemos demonstrar a importância de se fazer estudos epidemiológicos e clínicos levando em considerações as inequidades sociais em um país extremamente desigual.

EncBioMat

¹unaitupi@gmail.com

Modelando a Saúde Urbana: experiências do Observatório de Saúde Urbana de Belo Horizonte

Waleska Teixeira Caiaffa ¹

¹Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Resumo

Será discutido o referencial conceitual de saúde urbana e a importância de se pensar na métrica, como um de seus principais pilares, traduzida em modelos integrados de saúde, em contextos urbanos. Destaque será dado à necessidade de se considerar os diversos fatores que influenciam a saúde dos habitantes das cidades, para além das características individuais, tais como o ambiente físico, social e econômico, além da qualidade dos serviços de saúde disponíveis e políticas públicas. Serão apresentados exemplos de investigação, motivação, hipótese e evidências práticas vinculadas às políticas públicas, contendo modelos que buscam integrar diferentes níveis e sistemas envolvidos na determinação da saúde em residentes urbanos, incluindo os espaços naturais, sociais e construídos. Por fim, a palestra destacará a importância de se pensar em soluções adaptadas às realidades locais e de se considerar a definição, implementação e avaliação de políticas públicas de saúde urbana.

EncBioMat

¹caiaffa.waleska@gmail.com

Comunicações Orais

6 Comunicações Orais 31

Aplicação da dinâmica populacional no controle da praga da soja
Modelagem e simulação de sistemas epidemiológicos via autômatos celulares para a covid-19
Dinâmica de perseguição para atividade de macrófagos em processos de biodegradação
Modelo matemático para a dinâmica de oviposição do *Aedes* spp. em ambientes...
Uso de modelos hamiltonianos termostatizados na modelagem de ondas de infecção...
Dinâmica de crescimento tumoral sob tratamento com quimioterapia: uma análise...
O processo de Moran em metapopulações sob o regime de baixa migração
Modelo de difusão-reação da interação entre o mosquito *Aedes aegypti* e o ser humano...
Problema de distâncias parciais com aplicação aos dados de covid-19 de Petrolina...
Controle ótimo impulsivo de pragas na lavoura usando evolução diferencial
O número básico de reprodutibilidade como soma de outros limiares
Modelagem matemática de um modelo epidemiológico da malária
O impacto de termos advectivos e difusivos em um modelo do tipo Lotka-Volterra com...
Controlabilidade local para um modelo de competição de espécies
Entropia de informação em sincronização de osciladores em redes complexas
Cálculo do vetor para o tamanho final de uma epidemia em um modelo SIR estocástico
Melanoma maligno e imunoterapia de células CAR-T: um modelo matemático
Population dynamics in the triplet annihilation model with a mutating reproduction rate
Um modelo para a propagação da epidemia de covid-19 em Jequié-BA
Modelagem matemática e computacional da farmacocinética do paracetamol e...
Modelo matemático para o controle de brocas do gênero *Diatraea* em cana de açúcar...
Dinâmica espaço-tempo entre células tumorais e normais e a resposta do...
Absorção dos Neandertais na população humana: uma visão pelo processo de Moran...
A sazonalidade da malária no Amazonas
A Biomatemática como instrumento de retomar a aprendizagem matemática nos...
A mutabilidade altera o destino do processo adaptativo
Dispersão de poluentes: uma busca por parâmetros ótimos a partir da coleta de dados
Técnicas computacionais para a detecção automática da doença de Alzheimer



6. Comunicações Orais

Aplicação da dinâmica populacional no controle da praga da soja

Daniela Ribeiro Monteiro¹, Carlos Antônio de Moura², João Frederico da Costa Azevedo Meyer³

^{1,2}Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

³Departamento de Matemática Aplicada, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

Este trabalho propõe uma abordagem alternativa na simulação matemática do controle de pragas nocivas a uma dada lavoura de soja. Utiliza-se a modelagem de dinâmica populacional, que estuda de forma inovadora o que ocorre quando a capacidade de suporte do predador leva em conta a população de presas. Esse sistema de equações modela comportamentos de interação entre espécies presentes em um meio, recorrendo a uma EDP para modelar a dispersão e o transporte de um fungo introduzido no cultivo da soja com vistas a agir como controle biológico do fungo.

O Brasil é atualmente o maior produtor mundial de soja [1]. Devido a sua importância na alimentação, os agricultores sempre buscam alternativas não tóxicas para o controle de praga. Neste trabalho, utilizamos o controle biológico realizado com o fungo *N. rileyi* contra as lagartas *Anticarsia gemmatilis*, principais desfolhadores da soja [3].

¹danielarmonteiro@gmail.com

²demoura@ime.uerj.br

³jmeyer@unicamp.br

O modelo presa–predador/lagarta–fungo será tratado como um sistema para duas populações P_1 e P_2 que interagem numa lavoura. Considera-se que, para o fungo, não há dispersão, apenas a dinâmica populacional interespecífica, enquanto que, para a lagarta, essa dispersão está presente. O modelo aqui é dado por

$$\begin{cases} \frac{dF}{dt} = \lambda_F F \left(1 - \frac{F}{K+L} \right) + \beta_{FL} FL, \\ \frac{\partial L}{\partial t} - \alpha_L \Delta L + \nabla \cdot \nabla L = \lambda_L L \left(1 - \frac{L}{M} \right) - \beta_{LF} LF, \end{cases} \quad (6.1)$$

com as condições iniciais dadas por: $F(0) = F_0$ e $L(x, y, 0) |_{\Omega} = L_0(x, y) |_{\Omega}$.

Aqui, denota-se: F – população de fungos; L – população de lagartas; λ_F – taxa de crescimento populacional de fungos; K – capacidade de suporte de fungos; β_{FL} – efeito benéfico da lagarta sobre fungos; α_L – taxa de crescimento populacional da lagarta; ∇ – direção preferencial de um possível movimento migratório da lagarta; λ_L – taxa de crescimento populacional da lagarta; M – capacidade de suporte da lagarta; β_{LF} – efeito sobre a lagarta.

Aqui há uma diferença nos tratamentos usuais de sistemas deste tipo com a inclusão da variável dependente $L(x, y, t)$ tornando a capacidade de suporte dos fungos dependente da população de lagartas. O sistema (6.1) foi discretizado no espaço utilizando o Método de Diferenças Finitas centradas e, no tempo utilizou-se o Método de Crank–Nicolson. Esta escolha é devida ao fato de ambos serem de 2ª ordem em, respectivamente, x, y e t [2].

Embora exista uma variação espacial da população de fungos, os termos de difusão e advecção não figuram na equação porque esse movimento é discreto no tempo. Isto justifica o uso de uma EDO para os fungos acoplada a uma EDP para as lagartas.

Estudos de controle da praga da soja, *Anticarsia gemmatilis*, usando o fungo, *N. rileyi*, já foram realizados por [5-7], porém tais estudos não utilizavam o modelo proposto. Por não o usarem, mas sim um modelo mais simplificado, não existem valores para boa parte dos parâmetros acima. Para contornar essa dificuldade, realizou-se uma pesquisa em outros problemas de controle biológico para estimar os possíveis valores desses parâmetros. Utilizamos, na simulação a seguir, os seguintes valores: $\alpha_L = 1.25e-3$, $\beta_{FL} = 1.25e-4$, $\beta_{LF} = 0.125e-6$, $L_{BF} = 0.125e0$, $L_{BL} = 0.5e-1$, $K_F = 1.25e+4$ e $L_L = 4.0e+4$.

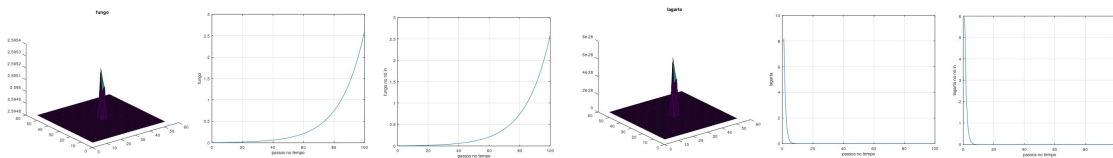


Figure 6.1: Simulação numérica – 1. Fonte: DRM (autora).

Nesta simulação temos não só o crescimento logístico da população de fungos, mas também a eliminação das lagartas de maneira bastante rápida e, portanto, eficiente.

Propusemos em [4] o que seria uma adequada modelagem dessa ação interespecífica e desenvolvemos um modelo matemático que consiste em um sistema não-linear que acopla

uma EDO a uma EDP. Consideram-se efeitos de dispersão com um possível transporte advectivo. Esse modelo foi desenvolvido e programado em ambiente *freeware* Octave.

Os principais sistemas de dinâmicas populacionais existentes consideram duas populações que coexistem imersas em um processo de competição, comensalismo. As relações predador-presa assim modeladas exibem aspectos tanto intraespecíficos como interespecíficos com dispersão espacial.

O modelo aqui desenvolvido supõe um sistema de duas populações P_1 e P_2 que interagem entre si, num convívio em que a população de fungos não efetua uma dispersão geográfica, havendo tão somente uma dinâmica populacional interespecífica, enquanto que a população de lagartas passa por uma dispersão em termos espaciais.

O modelo utilizado apresentou um comportamento totalmente dentro das expectativas. Ao longo do tempo, a quantidade de lagartas diminuía com a ação do fungo, cuja população aumentava graças à predação. Chegamos, portanto, a resultados coerentes com expectativas geradas por observações de campo divulgadas na literatura e que, portanto, justificam sua avaliação como qualitativamente relevantes.

Referências

- [1] EMBRAPA SOJA: Disponível em: <https://www.embrapa.br/web/portal/soja/cultivos/soja1/dados-economicos>. Acesso em: 24 jan. 2022.
- [2] GERALD, C. F., WHEATLEY, P.O. *Applied Numerical Analysis*. 2004, Pearson Education, Inc.
- [3] EMBRAPA: SOJA, Manejo Integrado de Pragas, 2014 - 5ª edição, Embrapa, ISSN 516–781X.
- [4] MONTEIRO, D. R. Um modelo de ecologia matemática para o controle de pragas com base na dinâmica populacional: estudo de caso no controle da praga da soja. 81 f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Faculdade de Engenharia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021.
- [5] MONTEIRO, D. R. Uma abordagem por meio da teoria dos jogos de um modelo em ecologia matemática. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.
- [6] RAFIKOV, M. Notas do Minicurso: Aplicação dos modelos matemáticos no controle de populações, UFSC, Santa Catarina, 2003.
- [7] SANTOS, L. H. S. Teoria de controle ótimo com aplicações a sistemas biológicos. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) - Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

Modelagem e simulação de sistemas epidemiológicos via autômatos celulares para a...

Fernando Augusto Ferreira Gomes¹, João Frederico da Costa Azevedo Meyer²

¹ Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

² Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

A partir da teoria de autômatos celulares, um modelo de sistema dinâmico discreto é desenvolvido, com a finalidade de simular a COVID-19, através dos chamados autômatos celulares epidêmicos. O modelo simula a propagação simultânea de vários focos de infecção, dada por vizinhanças aleatórias, e simula a introdução da variante *gamma* com a modificação da probabilidade de contágio na semana de sua identificação no Brasil. Procuramos modelar as situações que os modelos compartimentais clássicos não reproduzem facilmente como segundas ondas maiores que as primeiras e ondas heterogêneas - sendo estes os resultados encontrados. Além disso, as ondas encontradas foram condizentes com os tempos epidemiológicos das curvas reais, sugerindo uma boa aproximação da dinâmica de propagação.

Definimos um autômato celular como um sistema dinâmico onde espaço, tempo e estados são discretos. É formado pela quadra (G, E, U, f_0) [5], onde $G \subset \mathbb{Z}^d$ é o *grid* de células, E é o conjunto de estados possíveis que cada célula pode ter, U é a vizinhança de cada elemento e f_0 é a função (ou família de funções) de transição. Neste trabalho, iremos usar $d = 2$ e G um subconjunto quadrado de $\mathbb{Z}^2$ centrado na origem. Usando a estrutura aditiva de $\mathbb{Z}^2$, vamos definir a vizinhança de uma célula $U(x)$, com $x \in G$, a partir da vizinhança da célula fixa em 0, isto é $(0, 0) \in \mathbb{Z}^2$: $U(x) = x + y \forall y \in U(0)$. A vizinhança de x são, portanto, todos os elementos x transladados pelos elementos $y \in U(0)$. O conjunto de todos eles formam $U(x)$. Usaremos a vizinhança de *von Neumann*: $U(0) = \{(0, -1), (-1, 0), (1, 0), (0, 1), (0, 0)\}$ e a vizinhança aleatória onde são sorteadas k posições em um determinado círculo de raio $\|r\|_\infty$ na norma infinito.

Definamos agora o conceito de *ocupação*. Uma *ocupação* sobre x é o mapa $\Phi : U(x) \rightarrow E$ que relaciona as posições de $U(x)$ com algum elemento de E . Seja agora S_0 o conjunto de todos os mapas Φ . Então, uma função local é o mapa $f_0 : S_0 \rightarrow E$ das *ocupações* em estados possíveis.

Seja agora $E = \{0, r_1, r_2, \dots, r_b, i_1, i_2, \dots, i_a\} = \{0, 1, 2, \dots, k\}$ tendo, portanto, $k + 1$ valores o conjunto de estados possíveis. Temos essa formulação para descrever o seguinte sistema de regras:

Seja $x \in G$ qualquer: Se o estado de x é designado por 0, então esse indivíduo é suscetível, se o estado de x é designado por $\{i_1, i_2, \dots, i_a\}$, então esse indivíduo é infectado e se o estado de x é designado por $\{r_1, r_2, \dots, r_b\}$, então esse indivíduo é recuperado.

(a) Um indivíduo suscetível torna-se infectado quando uma determinada condição de infecção cumprir-se mudando seu estado para i_a .

(b) Um indivíduo infectado torna-se recuperado quando permanecer a iterações como infectado. Seu estado é alterado para r_b . O termo a pode ser visto como o tempo médio de infecção.

(c) Um indivíduo recuperado torna-se suscetível novamente quando permanecer b iterações como infectado. Seu estado é alterado para 0. O termo b pode ser visto como o tempo médio de imunidade.

¹fernando.augusto.fgomes@gmail.com

²jmeyer@unicamp.br

Já a função de transição f_0 é dada por:

$$f_0(\Phi) = \begin{cases} k & \text{para } \Phi(0) = 0 \text{ com probabilidade } p(s) \\ 0 & \text{para } \Phi(0) = 0 \text{ com probabilidade } 1 - p(s) \\ \Phi(0) - 1 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (6.2)$$

Onde $p(s)$ é a função que calcula a probabilidade de mudança de estado de suscetível a infectado.

Para este modelo consideramos que o tempo médio de contaminação é de duas semanas [2] e o tempo médio de imunidade é quatro meses [3]. Para o surgimento da variante *gamma* no Brasil, assumimos que ela surge por volta do início de Novembro de 2020 ou um pouco antes [4].

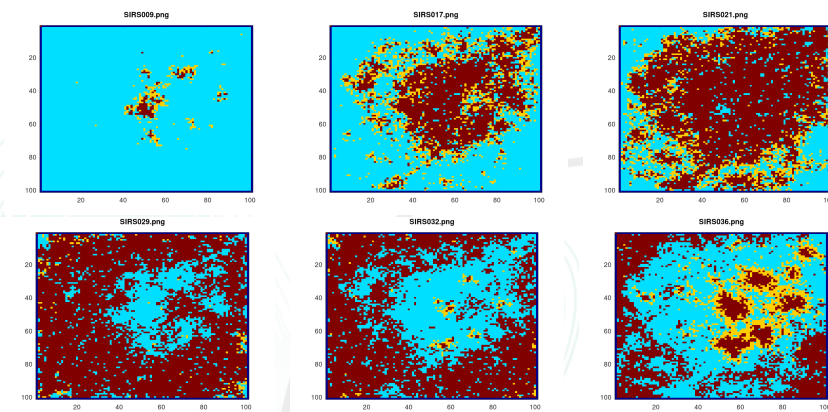


Figure 6.2: Progressão SIRS - iterações 9, 17, 21, 29, 32, 36. Tempo em semanas. Células em azul são suscetíveis, em amarelo, infectados e, em marrom, recuperados. Probabilidade de contágio por contato $p = 0.2$ para $t < 30$ e $p = 0.4$ para $t \geq 30$, saltos: $k_1 = 3$, $\|r_1\|_\infty = 3$, $k_2 = 0.4$, $\|r_2\|_\infty = 25$

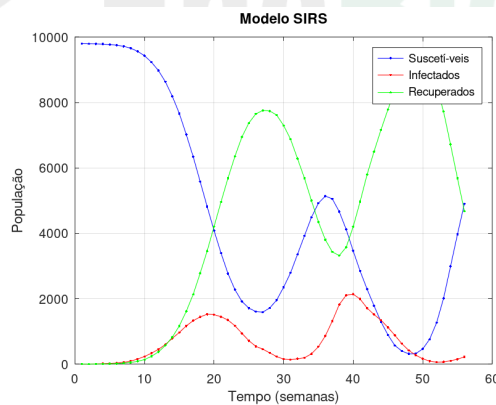


Figure 6.3: evolução temporal de um modelo SIRS via autômatos celulares epidêmicos - simulação da introdução da variante *gamma*

O modelo tenta absorver a dinâmica de movimentação que há somente nas populações humanas. Para simularmos a movimentação local, introduzimos um salto curto, $\|r\|_\infty = 3$, e um salto longo de $\|r\|_\infty = 25$ para viagens maiores, ambos aleatórios. Como resultado, obtivemos que, na dinâmica

espacial, houve a propagação de vários de focos de contaminação em simultâneo, Figura 6.2, gerando um padrão temporal heterogêneo, típico das curvas reais, Figura 6.3. Ajustando o modelo aos dados de tempo de infecção, recuperação e surgimento da variante *gamma*, encontramos ondas com picos condizentes com os tempos epidemiológicos reais e uma segunda onda maior que a primeira. O modelo, então, apesar de ainda não ajustar dados populacionais, parece simular bem a estrutura geral de propagação do vírus.

Referências

- [1] BOCCARA, N., K. CHEONG. Automata network SIR models for the spread of infectious diseases in populations of moving individuals. *Journal of Physics A: Mathematical and General* 25.9, 2447, 1992.
- [2] WOLDOMETERS. Coronavirus incubation period. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period/>. Accessed: February 23, 2023.
- [3] DOS SANTOS, L. A., GÓIS FILHO, P. G., SILVA, A. M. F., SANTOS, J. V. G., SANTOS, D. S., AQUINO, M. M., DE JESUS, R. M., ALMEIDA, M. L. D., DA SILVA, J. S., ALTMANN, D. M., et al. Recurrent covid-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty brazilian healthcare workers. *Journal of Infection*, 82(3):399–406, 2021.
- [4] FARIA, N. R., MELLAN, T. A., WHITTAKER, C., CLARO, I. M., CANDIDO, D. S., MISHRA, S., CRISPIN, M. A. E., SALES, F. C. S., HAWRYLUK, I., MCCRONE, T., Genomics and epidemiology of the p. 1 sars-cov-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544):815–821, 2021.
- [5] SCHÖNFISCH, B. Propagation of fronts in cellular automata. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 80.4 433-450, 1995.

EncBioMat

Dinâmica de perseguição para atividade de macrófagos em processos de biodegradação

Augusto Moura Rodrigues¹, Hermes de Souza Costa², Thiago Gomes de Mattos³

^{1,3}Departamento de Física, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Engenharia de Materiais, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Estudamos os aspectos dinâmicos da atividade de macrófagos em processos de biodegradação de biomateriais poliméricos e propomos um modelo matemático computacional de dinâmica presa-predador visando sua qualificação a partir de resultados de simulações computacionais sob condições específicas. Baseamo-nos em artigos sobre degradação de biomateriais bem como modelos matemáticos computacionais de dinâmica presa-predador.

Degradação é o processo químico de clivagem de ligações covalentes, de acordo com Ratner *et al.*[4]. Como consequência, fragmentos do biomaterial polimérico, desencadeadores de processos de inflamação, são liberados em tecidos adjacentes. Quanto mais intenso o processo de inflamação, isto é, quanto mais duradoura a atividade do sistema imunológico do corpo, maior será a probabilidade de falha na implantação do biomaterial. Gombotz e Pettit [2] descreveram os mecanismos de degradação polimérica que induzem o sistema imunológico a minimizar o impacto da presença dos fragmentos liberados. Dessa forma, contextualiza-se o macrófago e a partícula de biodegradação como, respectivamente, o predador e a presa em dinâmica de perseguição.

Angelani [1] utilizou um modelo matemático computacional baseado em forças de atração e de repulsão entre presas e predadores, motivando o estudo a desenvolver um modelo matemático de atração para o predador (macrófago) e repulsão para a presa (partícula de biodegradação), de modo que a caminhada do predador seja dependente da caminhada da presa. Modelamos, então, uma dinâmica para tais caminhantes como ilustrado na Figura 6.4.

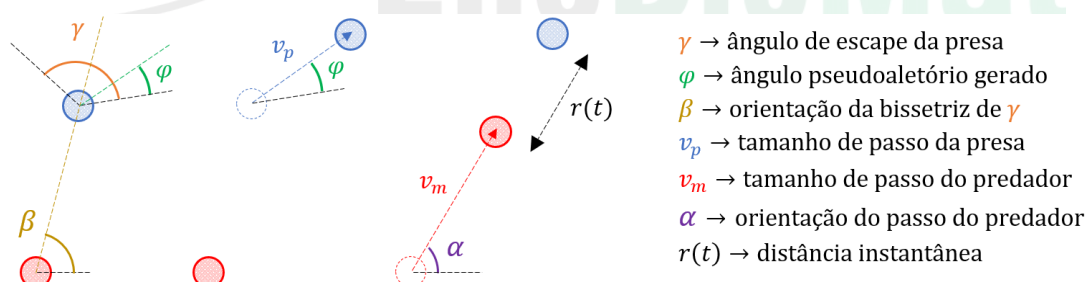


Figure 6.4: Dinâmica dos caminhantes.

No modelo, a presa tenta escapar com um tamanho de passo v_p num campo restrito por γ com a geração de um ângulo pseudoaleatório φ . Após a presa, o macrófago movimenta-se com um passo de tamanho v_m e orientado por α , ou seja, balisticamente. Num plano cartesiano, os

¹augustomourafisica@gmail.com

²hermes@cefetmg.br

³tgmatos@cefetmg.br

pares ordenados para as novas posições da presa ($x_p(t)$, $y_p(t)$) e do macrófago ($x_m(t)$, $y_m(t)$) são calculados, respectivamente, a partir das equações (6.4) e (6.4), ambas considerando as posições no instante anterior $t - 1$.

$$\begin{cases} x_p(t) = x_p(t-1) + v_p \cos(\varphi + \beta - \frac{\gamma}{2}) \\ y_p(t) = y_p(t-1) + v_p \sin(\varphi + \beta - \frac{\gamma}{2}) \end{cases} \quad (6.3)$$

$$\begin{cases} x_m(t) = x_m(t-1) + v_m \cos \alpha \\ y_m(t) = y_m(t-1) + v_m \sin \alpha \end{cases} \quad (6.4)$$

Tais equações foram implementadas em linguagem de programação C. A partir do algoritmo elaborado pelos autores, foi possível a obtenção da distância instantânea $r(t)$ após cada passo dos caminhantes em cada um dos passos de tempo de 10^6 simulações para cada condição de escape para a presa. Monitoramos o comportamento da distância instantânea média em 10^6 simulações em condições específicas para $0 < \gamma < 2\pi$ em cada instante de tempo, assim como ilustrado pelo gráfico da Figura 6.5.

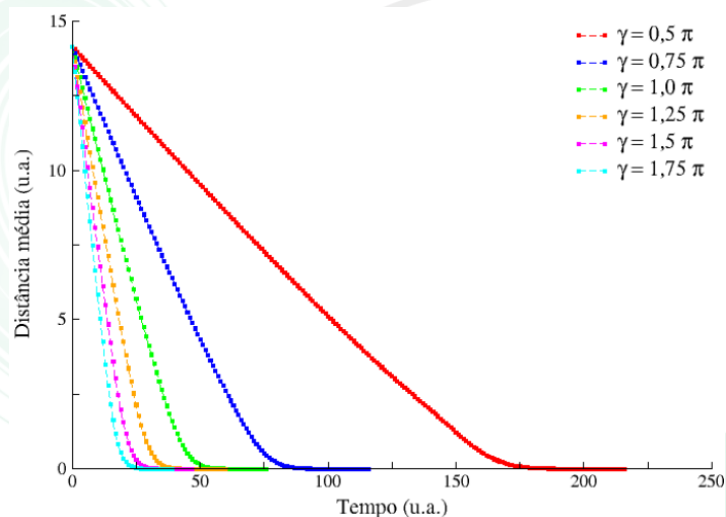


Figure 6.5: Distância média em função do passo de tempo em relação a γ .

Conclui-se pela interpretação do gráfico que quando $\gamma \rightarrow 2\pi \text{ rad}$, o movimento da presa é menos restrito como uma superfície de um biomaterial, onde a predação tende a acontecer mais rapidamente; quando $\gamma \rightarrow 0$, seu campo de fuga é mais reduzido, indicando que está se movendo em um local mais estreito, como o interior de um vaso sanguíneo, onde a predação tende a acontecer, relativamente, num período maior.

Referências

- [1] ANGELANI, L. Collective predation and escape strategies. *Physical review letters*, v. 109, n. 11, p. 118-104, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.109.118104>.
- [2] GOMBOTZ, W. R., PETTIT, D. K. Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery. *Bio-conjugate chemistry*, v. 6, n. 4, p. 332-351, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1021/bc00034a002>.
- [3] RATNER, B. D., HOFFMAN, A. S., SCHOEN, F. J., LEMONS, J. E. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. Elsevier, 2004.

Modelo matemático para a dinâmica de oviposição do *Aedes* spp. em ambientes aquáticos e secos sob influência de variáveis climáticas

Alessandra Angelita Carneiro Alves¹, José Luiz Acebal Fernandes², Lillia dos Santos Barsante Silva³

¹Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Matemática, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³SEMED/Prefeitura Municipal de Sabará, Sabará, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de arboviroses transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes* aumentou drasticamente nas últimas décadas, onde a maior parte dos casos são causados pelo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, com maior incidência em áreas tropicais e subtropicais em todo o planeta. O aumento de doenças também está associado às mudanças climáticas como aumento da temperatura e chuvas, que favorecem a proliferação de vetores. Constantes flutuações no clima estão correlacionadas a variações na abundância das populações de mosquitos. A precipitação é um fator preditor principal na grande quantidade de ovos favorecendo o crescimento populacional do vetor [3]. O ciclo de vida do *Aedes* spp. (toda e qualquer espécie e subespécie do gênero *Aedes*) é dividido em duas fases: imatura (ovos, larva e pupas) e alada (mosquito adulto). A fêmea adulta pós-repasto sanguíneo segue em busca de um habitat adequado para efetuar a postura de ovos, que poderá ocorrer em ambientes aquáticos e secos, com a possível eclosão dos ovos dependente de condições climáticas. A temperatura e a umidade exercem grande influência no número de ovos e na quantidade de fêmeas que colocam esses ovos [2]. Altas temperaturas afetam a sobrevivência, o desenvolvimento, a mortalidade e a disseminação do vetor, enquanto a alta umidade está associada ao aumento de sobrevivência e desenvolvimento de ovos do mosquito.

Modelos matemáticos entomológicos e/ou epidemiológicos relacionados à variáveis climáticas associadas ao ciclo de vida do mosquito, são desenvolvidos para auxiliar na prevenção e controle do vetor. Neste sentido, realizamos um estudo teórico-numérico e esperamos aprimorar o modelo aumentando seu poder de descrição das populações via ajuste dos dados experimentais de Índice Médio de Fêmeas *Aedes*-IMFA, obtidos pelo monitoramento entomológico da cidade de Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil. O modelo é composto por três equações diferenciais não lineares e não autônomo, pois parte de seus coeficientes dependem de variáveis climáticas que, por sua vez, dependem do tempo. As variáveis climáticas serão substituídas por valores semanais da cidade em estudo e estas relações são exatas em cada período que os parâmetros permanecerem constantes, assim, consideramos o sistema autônomo a cada semana. As populações de ovos foram divididas em ambientes aquáticos e secos com a intenção de se observar o efeito de um reservatório de ovos quiescentes que poderiam, com o aparecimento de chuvas, provocar um disparo na forma de pico de infestação de adultos. Espera-se, portanto, que os ovos reservados através da oviposição em ambientes secos, possam gerar um impulso na produção de indivíduos quando houver ocorrência de chuvas.

O modelo composto por três compartimentos descreve a população de ovos em ambientes aquáticos $E_W(t)$, ambientes secos $E_D(t)$ e fêmeas pós-repasto sanguíneo $F(t)$ com parâmetros dependentes da

¹alessandraangelita@gmail.com

²acebal@cefetmg.br

³lilliabarsante@gmail.com

temperatura e pluviosidade:

$$\begin{aligned}\frac{dE_W}{dt} &= \phi_W(p, T) \left(1 - \frac{E_W}{C}\right) F - (\mu_{E_W}(p, T) + \alpha(p, T)) E_W, \\ \frac{dE_D}{dt} &= \phi_D(p, T) \left(1 - \frac{E_D}{C}\right) F - (\mu_{E_D}(p, T) + \alpha(p, T)) E_D, \\ \frac{dF}{dt} &= \alpha(p, T) (E_W + E_D) - \mu_F(p, T) F.\end{aligned}\tag{6.5}$$

Os parâmetros entomológicos relacionados às taxas de mortalidade natural per capita dos ovos em ambientes aquáticos e secos e das fêmeas pós-repasto sanguíneo respectivamente são μ_{E_W} , μ_{E_D} e μ_F . As taxas de oviposição em ambientes aquáticos e secos são ϕ_W e ϕ_D e a taxa de desenvolvimento da fase aquática inteira é descrita por α .

Uma lei de potência [1] foi atribuída à dependência das taxas de oviposição, desenvolvimento e mortalidade do vetor devido a sensibilidade do ciclo de vida do mosquito em relação a pluviosidade. O valor da potência $r \in [0, 01 \quad 2, 0]$ foi estimado pelo erro quadrático médio existente entre os dados simulados de fêmeas pós-repasto sanguíneo e dados amostrais de IMFA.

As simulações foram obtidas numericamente pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem no software MATLAB®. O modelo foi validado comparando os dados obtidos pela simulação computacional, com os dados reais de IMFA e da temperatura e pluviosidade por semana epidemiológica (SE), relativos a SE (12 - 52) de 2009 a SE (1 - 52) de 2010 da cidade de Sete Lagoas, com média móvel de 7 dias nos dados climáticos. Através da análise qualitativa, deduz-se que as curvas reproduzidas pelo modelo 6.5 da população de fêmeas pós-repasto sanguíneo, seguiram a tendência da evolução de IMFA com um atraso médio (Lag) entre os picos e vales de duas semanas com o valor máximo da correlação equivalente a 0,83851, cuja magnitude do coeficiente de correlação M foi considerada forte, conforme ilustrado nas Figuras 6.6, 6.7 e 6.8.

A implementação do modelo (6.5) e seus resultados, correspondem às expectativas de que o modelo tem um comportamento semelhante ao esperado para a evolução no desenvolvimento do vetor. Com isso o modelo poderá especificar a população, contribuindo para relatar as flutuações sazonais no ciclo de vida do mosquito. Em trabalhos futuros acrescentaremos parâmetros distintos no modelo como capacidade de suporte, taxa de transição da fase aquática inteira, fração de ovos viáveis e fração de fêmeas.

Referências

- [1] ALVES, A. A. C. Modelo matemático para populações de *Aedes* spp. com oviposição em ambientes aquáticos e secos, Dissertação de Mestrado, CEFET-MG, 2022.
- [2] COSTA, E. A. P. D. A., SANTOS, E. M. D. M., CORREIA, J. C., ALBUQUERQUE, C. M. R. D. Impact of small variations in temperature and humidity on the reproductive activity and survival of *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae), *Revista Brasileira de Entomologia*, SciELO Brasil, 54(3):488–493, 2010. DOI: 10.1590/S0085-56262010000300021.
- [3] SANTOS, I. C. D. S., BRAGA, C., DE SOUZA, W. V., DE OLIVEIRA, A. L. S., REGIS, L. N. The influence of meteorological variables on the oviposition dynamics of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in four environmentally distinct areas in northeast Brazil, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, volume 115, 2020. DOI: 10.1590/0074-02760200046.

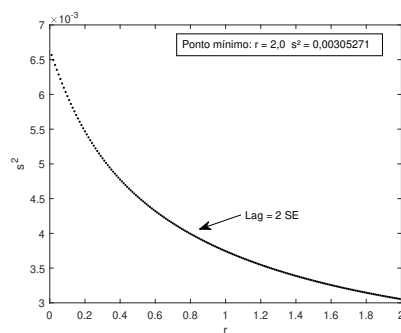


Figure 6.6: Dependência do erro quadrático médio s^2 e da defasagem (Lag), com a potência r .

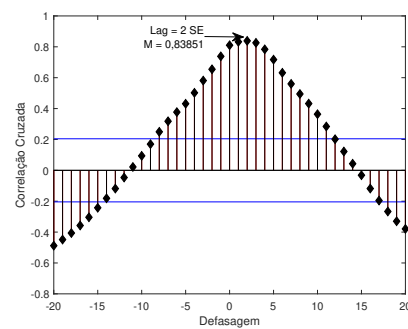


Figure 6.7: Correlação cruzada entre o IMFA e a população de fêmeas pós-repasto sanguíneo $F(t)$.

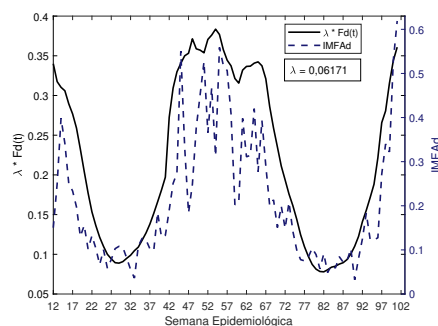


Figure 6.8: Comparação entre o IMFA e fêmeas pós-repasto sanguíneo $F(t)$ após ajuste de escala λ .

Uso de modelos hamiltonianos termostatizados na modelagem de ondas de infecção em epidemias

Haifa Alrebdi¹, André Steklain², Edgard Amorim³, Euaggelos Zotos⁴

¹Departamento de Matemática, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

²Departamento de Física, Universidade do Estado de Santa Catarina, Joinville, 89219-710, SC, Brazil

³Department of Physics, School of Science, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki 541 24, Greece

⁴Department of Physics, College of Science, Princess Nourah bint Abdulrahman University, P.O. Box 84428, Riyadh 11671, Saudi Arabia

Resumo

A evolução das epidemias com base no modelo Suscetível-Infectado-Suscetível (SIS) depende da densidade de indivíduos infectados ρ [1], conforme a equação (6.6)

$$\frac{d}{dt}\rho(t) = \alpha\rho(1-\rho) - \gamma\rho, \quad (6.6)$$

sendo α a taxa de transmissão e γ a taxa de recuperação. Recentemente, Nakamura e Martinez [2] mostraram que usando cadeias de Markov, equações similares podem ser obtidas para a densidade média $\langle\rho\rangle$ e sua variância σ^2 . Além disso, estas quantidades podem ser consideradas como variáveis canônicas e obedecem às equações de Hamilton. Alguns casos para diferentes valores de $\rho_0 = 1 - \gamma/\alpha$ estão mostrados na Figura 6.9.

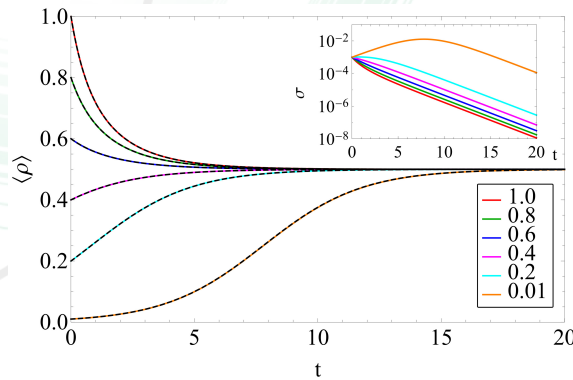


Figure 6.9: Evolução do $\langle\rho\rangle$ e sua variável conjugada σ no modelo de Nakamura e Martinez (linhas sólidas) e ρ no modelo SIS (linhas tracejadas) com as densidades iniciais $\rho(0) = 1.0$ (vermelho), 0.8 (verde), 0.6 (azul), 0.4 (magenta), 0.2 (ciano) e 0.01 (laranja). Note que $\langle\rho\rangle$ converge para ρ_0 sem oscilações.

Usando a formulação hamiltoniana, estudamos o sistema SIS acoplado a um banho térmico de Nosé [3,4,5] conforme a equação (6.7),

$$-\mathcal{H}_1^I = \frac{1}{2m} \left(\frac{P_1}{s} + \rho_0 Q_1 \right)^2 - \frac{\rho_0^2 Q_1^2}{2m} - \frac{1}{Q_1^2} + kT \ln s + \frac{p_s^2}{2Q}, \quad (6.7)$$

¹hialrebdi@pnu.edu.sa

²steklain@utfpr.edu.br

³edgard.amorim@udesc.br

⁴evzotos@physics.auth.gr

sendo Q e T variáveis relacionadas ao banho térmico. Ao contrário dos modelos epidemiológicos clássicos, o banho termal modifica o comportamento dinâmico do sistema ao introduzir flutuações, como as observadas em algumas ondas infecciosas. Estudamos a estabilidade e mostramos que $\langle \rho \rangle$ tende a ser metade do valor previsto pelo modelo SIS original como pode ser visualizado na Figura 6.10.

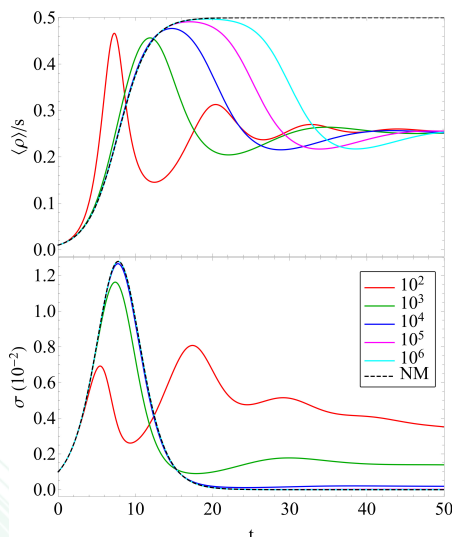


Figure 6.10: Evolução de $\langle \rho \rangle$ (topo) e sua variável conjugada σ (baixo) no modelo SIS termostatizado (linhas contínuas) com $Q = 10^n$ para $n = 2$ (vermelho), 3 (verde), 4 (azul), 5 (magenta) e o modelo NM (linhas tracejadas). Ondas de infecção surgem naturalmente do modelo termostatizado. Assumindo $kT \ll Q$, para $Q \rightarrow \infty$, $\langle \rho \rangle \rightarrow \rho_0$ recuperamos o modelo de Nakamura e Martinez e para Q finito, $\langle \rho \rangle \rightarrow \rho_0/2$ após um tempo transitório maior à medida que Q cresce.

O comportamento das trajetórias epidêmicas é substancialmente diferente, dando lugar para que ondas de contágio surjam naturalmente a partir da interação entre a população e o banho de calor. Os parâmetros Q e kT podem ser reinterpretadas em termos da duração da primeira onda e do período das ondas subsequentes. Esses parâmetros podem ser úteis para prever o comportamento regular das epidemias.

Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Universidade Princess Nourah bint Abdulrahman, projeto número (PNURSP2022R106).

Referências

- [1] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Sci.*, 115, 1927. DOI: 10.1098/rspa.1927.0118.
- [2] NAKAMURA, G. M., MARTINEZ, A. S. Hamiltonian dynamics of the SIS epidemic model with stochastic fluctuations. *Sci. Rep.* 9, 15841, 2019. DOI:10.1038/s41598-019-52351-x.
- [3] NOSÉ, S. A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Mol. Phys.* 100, 191, 2002. DOI:10.1080/00268970110089108.
- [4] HOOVER, W. G. Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions. *Phys. Rev. A.* 31, 1695, 1985. DOI:10.1103/PhysRevA.31.1695.
- [5] POSCH, H. A., HOOVER, W. G. e VESELY, F. J. Canonical dynamics of the Nosé oscillator: Stability, order, and chaos. *Phys. Rev. A.* 33, 4253, 1986. DOI:10.1103/PhysRevA.33.4253.

Dinâmica de crescimento tumoral sob tratamento com quimioterapia: uma análise matemática com concentração periódica de fármacos

Duver Madroñero Madroñero¹, Cristian Camilo Espitia Morillo², Beatriz Laiate³

¹Universidad de Nariño, San Juan de Pasto, Colombia.

²Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia.

³Instituto Federal do Espírito Santo, Serra-ES, Brasil.

Resumo

Ainda hoje o tratamento quimioterápico segue sendo uma das principais escolhas para o tratamento do crescimento tumoral. Em particular, a administração periódica de fármacos cumpre um papel fundamental na modelagem tumoral, já que representa a prática clínica das sessões de quimioterapia espaçadas por um intervalo de tempo $T > 0$. Este trabalho se propõe a estudar a dinâmica tumoral por meio de um modelo não-linear, introduzido em [3], o qual considera três diferentes populações - células normais, tumorais e concentração do fármaco na corrente sanguínea. Para isso, representamos a terapia por meio de uma função definida por partes. Por meio de resultados numéricos, quatro cenários distintos da evolução do quadro clínico dos indivíduos são apresentados, e algumas considerações sobre o intervalo de tempo da administração dos fármacos são feitas.

Um tratamento oncológico amplamente adotado é a quimioterapia, que consiste na administração de um ou mais fármacos para atuar contra as células tumorais. As células cancerígenas tendem a formar novas células mais rapidamente, tornando mais fácil para as drogas quimioterápicas agirem em seu controle. Ainda assim, os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico não são ignoráveis na maior parte dos casos clínicos. Um estudo aprofundado considerando os efeitos da administração periódica no tratamento dos tumores pode ser visto em [1]. Denotando a contagem de células normais e tumorais no tecido celular, e a concentração do fármaco na corrente sanguínea no momento $t > 0$ por $N = N(t)$, $T = T(t)$ e $Q = Q(t)$, respectivamente, Madroñero et al. [3] propuseram o seguinte modelo para a dinâmica tumoral:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N \left(1 - \frac{N}{k_1} \right) - \frac{\gamma NT}{b + T} - \mu_1 QN \quad (6.8)$$

$$\frac{dT}{dt} = \beta T \left(1 - \frac{T}{k_2} \right) - \mu_2 QT \quad (6.9)$$

$$\frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q, \quad (6.10)$$

onde $q : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função definida por partes representando a administração periódica dos fármacos via sessões de quimioterapia, e cuja representação gráfica é dada pela Figura 6.11. Considerando um intervalo de tempo $T > 0$ entre as sessões clínicas, gera-se um limiar teórico de concentração máxima do fármaco. É importante ressaltar que este limiar não é atingido, dado que o tratamento é administrado num tempo finito.

Consideramos que as células normais e as tumorais crescem logisticamente. Além disso, a população de células normais é afetada pelas células tumorais usando uma dinâmica de Michelis-Menten, que mostra o crescimento tumoral limitado por saturação, como foi feito em [2]. o efeito do fármaco nas células tumorais e os efeitos colaterais da quimioterapia sobre as células normais estão modelados pela dinâmica de ação das massas. Ao simular numericamente diferentes intervalos de tempo entre as sessões de quimioterapia, inferimos que intervalos menores geram menores concentrações de células tumorais com o tempo. A Figura 6.12 representa um tratamento administrado num período total de 126 dias, e um intervalo de $T = 21$ dias entre administrações farmacológicas subsequentes.

¹duvermadro1998@gmail.com

²cristian.espitia@unillanos.edu.co

³beatrizlaiate@gmail.com

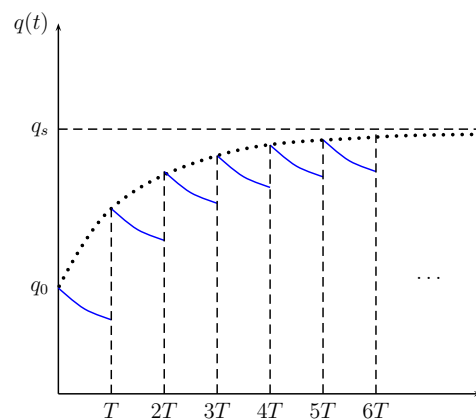


Figure 6.11: Representação gráfica da administração farmacológica periódica dada pela função $q : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$. Note que o limiar q_s não é atingido na prática. Fonte: [3].

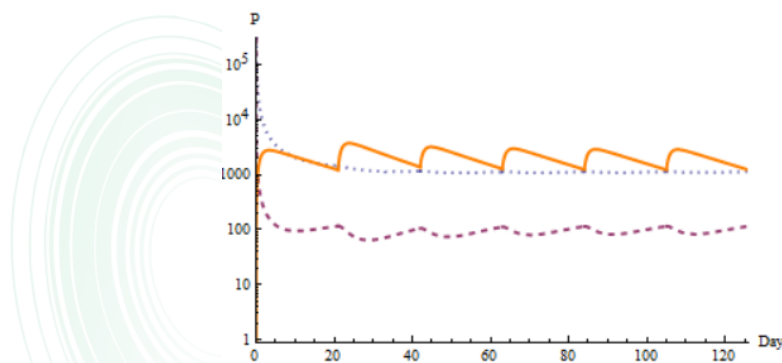


Figure 6.12: Simulação numérica da contagem das populações N , T e Q para $T = 21$ dias. As células normais, tumorais e a concentração farmacológica são representadas pelas linhas tracejada roxa, tracejada rosa e a linha contínua laranja, respectivamente.

Referências

- [1] RODRIGUES, D. S., MANCERA, P. F., PINHO, S. T.. “Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução.” *Notas em Matemática Aplicada*, e-ISSN, 2236-5915, 2011.
- [2] DE PILLIS, L. G., FISTER, K. R., GU, W., HEAD, T., MAPLES, K., NEAL, T., KOZAI, K.. “Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors”. *Journal of Biological systems*, 16(01), 51-80, 2008. DOI: 10.1142/S0218339008002435.
- [3] MADROÑERO, D. D., ESPITIA, C. C., LAIATE, B. “Dinámica de crecimiento tumoral bajo tratamiento de quimioterapia, Un análisis matemático con concentración periódica de medicamentos” *Ciencia en Desarrollo*, submetido para publicação, 2023.

O processo de Moran em metapopulações sob o regime de baixa migração

Evandro Pereira de Souza¹, Armando Gil Magalhães Neves²

¹Departamento de Matemática, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Matemática, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brasil

Resumo

O processo de Moran [5] é um modelo estocástico que descreve a evolução temporal da composição genética de uma população de tamanho finito, composta por dois ou mais tipos de indivíduos com reprodução assexuada sem possibilidade de mutações. Podemos pensar que o tipo de um indivíduo é determinado por uma das formas alternativas de um mesmo gene que ocorre na população. No modelo de Moran, supõe-se que a cada unidade de tempo discreto um indivíduo da população é sorteado para se reproduzir e um indivíduo para morrer. O descendente do indivíduo que se reproduziu tem mesmo tipo que seu ancestral (hipótese de não haver mutações) e substitui o indivíduo que morreu. Pela regra de reprodução e morte, o tamanho da população permanece constante ao longo do tempo, mas as frequências dos tipos de indivíduos na população variam e levam, com probabilidade 1, à fixação de um único dentro os tipos na população. Esse fenômeno é conhecido como *deriva genética*, ou *genetic drift* em inglês. A quantidade que nos interessa calcular é a probabilidade de fixação dos tipos de indivíduos na população. Em populações homogêneas, isto é, não-estruturadas, onde há apenas dois tipos de indivíduos com aptidões constantes, é possível obter uma fórmula explícita para a probabilidade de fixação [5]. Se a população possui três ou mais tipos de indivíduos, a probabilidade de fixação não pode ser expressa por uma fórmula explícita, mas ainda é possível obtê-la resolvendo-se um sistema de equações lineares [3].

Lieberman et al. [4] estenderam o processo de Moran ao caso de populações estruturadas por grafos. No processo de Moran em grafos, os indivíduos da população são representados pelos vértices de um grafo cujas arestas influenciam na regra de reprodução e morte: o descendente do indivíduo que se reproduz somente pode substituir outro que esteja ligado por uma aresta ao indivíduo reprodutor.[4, 6]. Em princípio, a probabilidade de fixação no processo de Moran em grafos depende do grafo que está sendo usado para modelar o processo e da ordem entre os sorteios de reprodução e morte. No caso de populações com apenas dois tipos indivíduos, é possível provar [1] que a probabilidade de fixação no processo de Moran em grafos pode ser obtida como solução de um sistema de 2^N equações lineares, onde N é a quantidade de vértices do grafo, o que inviabiliza na prática soluções numéricas. Neste sentido, uma abordagem por vezes frutífera consiste em explorar as simetrias do grafo com o intuito de reduzir o tamanho do sistema [1, 2]. Porém, em geral, não existe um método fácil de determinar expressões analíticas para a probabilidade de fixação.

Mais geralmente, podemos considerar o processo de Moran em metapopulações cujas subpopulações são representadas pelos vértices de um grafo. No caso particular de metapopulações onde há apenas dois tipos de indivíduos com aptidões constantes, Yagoobi e Traulsen [8] definiram a chamada *aproximação de baixa migração* (ABM), com a qual conseguem boas aproximações para

¹epereiradeso@outlook.com

²aneves@mat.ufmg.br

a probabilidade de fixação de um único indivíduo de um tipo.

Neste trabalho, que está sendo desenvolvido como parte de uma tese de doutorado, pretendemos discorrer de forma mais geral sobre o processo de Moran em grafos em metapopulações sob o regime de baixa migração. Se N é o tamanho da população e M o número de metapopulações, o número de equações lineares a serem resolvidas para determinar a probabilidade de fixação de um dentre dois tipos, na ABM, é 2^M . Existem exemplos biologicamente interessantes com baixos valores de M em que é possível usar a simetria e calcular exatamente, na ABM, as probabilidades de fixação. Por exemplo, um caso particular de interesse biológico é quando $M = 2$, isto é, duas subpopulações separadas geograficamente [7]. Neste sentido, vamos apresentar alguns resultados iniciais que vão um pouco além de [8]. Outra questão importante que será discutida é determinar se o fato de a população estar dividida em partes estruturadas por um grafo aumenta ou diminui, com relação a uma população não-estruturada, a probabilidade de fixação de um mutante.

Agradecimentos

Com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Parcialmente apoiado pelo Edital Universal da Fapemig APQ-01784-22.

Referências

- [1] BROOM, M., RYCHTÁR, J. An analysis of the fixation probability of a mutant on special classes of non-directed graphs. *Proc. R. Soc. A*, 464, 2609–2627, 2008.
- [2] BROOM, M., HADJICHRYSANTHOU, C., RYCHTÁR, J., STADLER, B. T. Two results on evolutionary processes on general non-directed graphs. *Proc. R. Soc. A*, 466, 2795–2798, 2010.
- [3] FERREIRA, E. M., NEVES, A. G. M. Fixation probabilities for the Moran process with three or more strategies: general and coupling results. *J. Math. Biol.*, 81, 277–314, 2020.
- [4] LIEBERMAN, E., HAUERT, C. e NOWAK, M. A. Evolutionary dynamics on graphs. *Nature*, 433, 312–316, 2005.
- [5] MORAN, P. A. P. Random processes in genetics. *P. Camb. Philos. Soc.*, 57(1), 60–71, 1958.
- [6] NOWAK, M. A. Evolutionary Dynamics: exploring the equations of life. The Belknap Press of Harvard University Press, 2006.
- [7] KOLONDY, O., FELMAN, M.W. A parsimonious neutral model suggests Neanderthal replacement was determined by migration and random species drift. *Nat Commun* 8, 1040, 2017. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01043-z>.
- [8] YAGOOBI, S. e TRAULSEN, A. Fixation probabilities in network structured meta-populations. *Scientific Reports*, 11, 17979, 2021.

Modelo de difusão-reação da interação entre o mosquito *Aedes aegypti* e o ser humano para o controle da dengue

Josenildo Silva de Lima¹, Amália Soares Vieira de Vasconcelos², Rodrigo Tomás Nogueira Cardoso³

^{1,2}Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³Departamento de Matemática, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

O *Aedes aegypti* é um mosquito de origem africana que transmite diversas doenças gerando crescente preocupação internacional nos últimos anos. Muitas das doenças transmitidas pelo mosquito ainda carecem de tratamento ou vacina. Diante disso, técnicas de controle do *Aedes aegypti* estão sendo desenvolvidas e aprimoradas como, controle mecânico utilizando inseticidas, larvicidas e controle biológico por meio da *Wolbachia*. Este trabalho considera um modelo epidemiológico de difusão-reação bidimensional que descrevem a dispersão e interação do *Aedes aegypti* com humanos. Em seguida, formulou-se um problema de controle ótimo para minimizar as variáveis de controle e a população adulta de fêmeas. Obteve-se a solução numérica do modelo pelo método da decomposição de operadores e utilizou-se os métodos de diferenças finitas, Runge-Kutta de quarta ordem, o Algoritmo *Backward-Forward Sweep* para as demais simulações computacionais. Os resultados numéricos sugerem que o controle bem executado reduz a população do *Aedes aegypti* e os custos envolvidos no combate do vetor.

Nesta seção, desenvolve-se um modelo matemático (6.34) que descrevem a interação e dispersão de populações de mosquitos e humanos bidimensional. O modelo matemático considera quatro variedades de humanos e duas de mosquitos: S representa humanos suscetíveis a um sorotipo do vírus de dengue; M, I representam humanos infecciosos assintomáticos e sintomáticos com um sorotipo do vírus da dengue, respectivamente; R representa o número médio de pessoas recuperadas imunes com um sorotipo do vírus da dengue; A e F representam as populações do *Ae. aegypti* na fase imatura e adulta de fêmeas, respectivamente.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial S(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_1 \left(\frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 S}{\partial y^2} \right) + \mu N - (\xi \beta F) \frac{S}{N} - \mu S \\ \frac{\partial M(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_2 \left(\frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M}{\partial y^2} \right) + (1 - \eta)(\xi \beta F) \frac{S}{N} - \theta M - \mu M \\ \frac{\partial I(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_3 \left(\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right) + \eta(\xi \beta F) \frac{S}{N} - \theta I - \mu I \\ \frac{\partial R(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_4 \left(\frac{\partial^2 R}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 R}{\partial y^2} \right) + \theta(I + M) - \mu R \\ \frac{\partial A(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_5 \left(\frac{\partial^2 A}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 A}{\partial y^2} \right) + \varepsilon \phi \left(1 - \frac{A}{C} \right) F - (\alpha + \mu_A + u_A)A \\ \frac{\partial F(x,y,t)}{\partial t} = \kappa_6 \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial y^2} \right) + \gamma \alpha A - (\mu_F + u_F)F, \end{array} \right. \quad (6.11)$$

¹nildo2802@gmail.com

²amaliasv@hotmail.com

³rodrigocardoso@cefetmg.br

com condições de contorno de Neumann e condições iniciais dadas por $g_i(x, y)$ com $i = 1, \dots, 6$. Os coeficientes de difusão são $\kappa_{i(i=1 \dots 4)} = 0,5$, $\kappa_5 = 2,7 \times 10^{-9}$ e $\kappa_6 = 2,7 \times 10^{-6}$. Os parâmetros utilizados são descritos na Tabela 6.1.

Table 6.1: Parâmetros do modelo

Parâmetros	Descrição	Valor	Unidade	Referência
N	População total de humanos	1000	-	estimado
μ	Taxa de mortalidade natural de humanos	0,006	dia ⁻¹	[GHOSH]
ξ	Taxa de humanos picados diariamente	0,80	dia ⁻¹	[GHOSH]
β	Probabilidade de transmissão do mosquito para humano quando picado	0,75	dia ⁻¹	[GHOSH]
η	Fração de humanos infectados sintomáticos	0,25	dia ⁻¹	[GHOSH]
θ	Taxa de recuperação de humanos	0,083	dia ⁻¹	[GHOSH]
ε	Fração de eclosão de ovos	0,5	dia ⁻¹	[VASCONCELOS]
ϕ	Taxa de oviposição	4,67	dia ⁻¹	[YANG2017]
C	Capacidade Suporte	200	adimensional	[VASCONCELOS]
γ	Fração de mosquitos fêmeas	0,5	dia ⁻¹	[YANG2017]
α	Taxa de desenvolvimento da fase imatura para adulta	0,16	dia ⁻¹	[YANG2017]
μ_A	Taxa de mortalidade natural de ovos, larvas e pupas	0,01	dia ⁻¹	[YANG2017]
μ_F	Taxa de mortalidade natural de mosquitos fêmeas	0,02	dia ⁻¹	[YANG2017]

Apresenta-se de forma sucinta o problema de controle ótimo do modelo (6.34) referente ao *Ae. aegypti*, utilizando o Princípio Máximo de Pontryagin. O objetivo é minimizar o número de mosquitos infectados, mantendo o menor custo na estratégia de controle. As constantes, $C_1 = 10$ é o custo relativo de controle na fase imatura; $C_2 = 100$ é o custo relativo de controle na fase adulta [1]; $C_3 = 0,01$ é o custo relacionado ao número de mosquitos fêmeas [3].

$$\min_{u_A, u_F, F} J(u) = \int_0^T \frac{1}{2} [C_1 u_1^2(t) + C_2 u_2^2(t) + C_3 F^2(t)] dt, \quad (6.12)$$

Considera-se uma quantidade constante de controle $u_A = 0.46$ e $u_F = 0.2$ para as fases aquática e adulta de fêmeas. Esses valores foram extraídos do problema de controle ótimo (6.12). A Figura 6.13 mostra a população de humanos infectados sintomáticos sem controle (a) e sintomáticos com controle (b). Com aplicação de controle, nota-se uma redução de 33% referente ao número de humanos infectados sintomáticos com dengue.

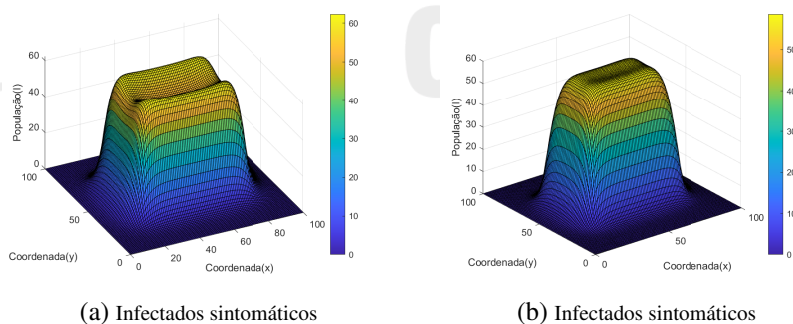


Figure 6.13: População de humanos infectados sintomático sem controle e com controle

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, CEFET-MG, CNPq, e FAPEMIG pelo suporte financeiro.

Referências

- [1] CARDONA, S., DAIVER et al. *Wolbachia*-based biocontrol for dengue reduction using dynamic optimization approach. *Applied Mathematical Modelling*, v. 82, 125-149, 2020.

- [2] GHOSH, I., TIWARI, P. K., CHATTOPADHYAY, J. Effect of active case finding on dengue control: Implications from a mathematical model. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, 464, 50-62, 2019.
- [3] VASCONCELOS, A. S. et al. Optimal control of *Aedes aegypti* using rainfall and temperature data. *Computational and Applied Mathematics*, v. 41, n. 3, 1-24, 2022.
- [4] YANG, H. M. The transovarial transmission in the dynamics of dengue infection: Epidemiological implications and thresholds. *Mathematical Biosciences*, v. 286, 1-15, 2017.



Problema de distâncias parciais com aplicação aos dados de covid-19 de Petrolina-PE e Juazeiro-BA

Alison Marcelo Van Der Laan Melo¹, Matheus Correia dos Santos²,

¹Colegiado de Administração, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, Brasil

²Departamento de Matemática Pura e Aplicada, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Resumo

Recentemente os modelos matemáticos foram amplamente utilizados diante da pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus, iniciada em 2019 na China. Desde o início da pandemia tais modelos matemáticos guiaram decisões políticas e estratégicas diante do problema de saúde pública decorrente da pandemia.

O presente trabalho, baseado em [1], traz resultados teóricos que foram motivados pela situação das cidades de Petrolina-PE e Juazeiro-BA. São duas cidades vizinhas no nordeste do Brasil. Apesar da proximidade geográfica, as duas cidades adotaram diferentes políticas de saúde pública. Em particular, em alguns períodos Petrolina fazia proporcionalmente duas vezes mais testes do que Juazeiro. Assim, os dados sobre o contágio de Covid-19 na população de Petrolina seriam mais confiáveis. Gostaríamos portanto de estimar a possível subnotificação de casos de infecção por Covid-19 em Juazeiro a partir dos dados sobre Petrolina.

Para tratar o problema enunciado acima usamos o modelo SEIRD (suscetíveis, expostos, infectados, recuperados e mortos) com dois grupos populacionais (Grupo 1 e Grupo 2). Tal modelo é correspondente ao seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} S'_1 = -(\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 \\ E'_1 = (\beta_{11}I_1 + \beta_{12}I_2)S_1 - \alpha_1 E_1 \\ I'_1 = \alpha_1 E_1 - (\gamma_1 + \mu_1)I_1 \\ R'_1 = \gamma_1 I_1 \\ D'_1 = \mu_1 I_1 \end{cases}, \quad \begin{cases} S'_2 = -(\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 \\ E'_2 = (\beta_{21}I_1 + \beta_{22}I_2)S_2 - \alpha_2 E_2 \\ I'_2 = \alpha_2 E_2 - (\gamma_2 + \mu_2)I_2 \\ R'_2 = \gamma_2 I_2 \\ D'_2 = \mu_2 I_2 \end{cases} \quad (6.13)$$

com condições iniciais:

$$S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0, D(0) = D_0 \in \mathbb{R}_+^2,$$

Partimos do pressuposto de que a disseminação da doença em questão se dá de acordo com o modelo (6.13), i.e., existe uma solução $(S_1, S_2, E_1, E_2, I_1, I_2, R_1, R_2)$ de um sistema do tipo (6.13) que descreve exatamente a dinâmica propagação da doença.

Suponha agora que temos uma solução aproximante $(\tilde{S}_1, \tilde{S}_2, \tilde{E}_1, \tilde{E}_2, \tilde{I}_1, \tilde{I}_2, \tilde{R}_1, \tilde{R}_2, \tilde{D}_1, \tilde{D}_2)$. Em nosso principal resultado teórico, o Teorema 6.0.1, mostramos que se $|\tilde{S}_1 - S_1|$, $|\tilde{E}_1 - E_1|$, $|\tilde{I}_1 - I_1|$, $|\tilde{R}_1 - R_1|$ e $|\tilde{D}_1 - D_1|$ e mais $|\tilde{D}_2 - D_2|$ são conhecidos, é possível estimar $|\tilde{S}_2 - S_2|$, $|\tilde{E}_2 - E_2|$ e $|\tilde{I}_2 - I_2|$, $|\tilde{R}_2 - R_2|$.

¹alison.melo@univasf.edu.br

²matheus.santos@ufrgs.br

Teorema 6.0.1 — 1. Sejam $(\tilde{S}_1, \tilde{S}_2, \tilde{E}_1, \tilde{E}_2, \tilde{I}_1, \tilde{I}_2, \tilde{R}_1, \tilde{R}_2, \tilde{D}_1, \tilde{D}_2)$ e $(S_1, S_2, E_1, E_2, I_1, I_2, R_1, R_2)$ duas soluções para (6.13) correspondendo a dois conjuntos de parâmetros $\tilde{\alpha}, \tilde{\beta}, \tilde{\gamma}, \tilde{\mu}$ and $\alpha, \beta, \gamma, \mu$ respectivamente, com mesma condição inicial. Se

$$\|(\tilde{S}_1, \tilde{E}_1, \tilde{I}_1, \tilde{R}_1, \tilde{D}_1) - (S_1, E_1, I_1, R_1, D_1)\| \leq \varepsilon \quad (6.14)$$

e

1. $\frac{\tilde{\beta}_{2i} - \tilde{\beta}_{1i}}{\tilde{\mu}_i} = \frac{\beta_{2i} - \beta_{1i}}{\mu_i}$, for $i = 1, 2$;
2. $\frac{\tilde{\alpha}_1}{\tilde{\alpha}_2} = \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$;
3. $\tilde{\gamma}_1 - \tilde{\gamma}_2 = \gamma_1 - \gamma_2$;
4. $\tilde{\mu}_1 - \tilde{\mu}_2 = \mu_1 - \mu_2$;
5. $\|D_2 - \tilde{D}_2\| < \varepsilon$

então

$$\|(\tilde{S}_2, \tilde{E}_2, \tilde{I}_2, \tilde{R}_2) - (S_2, E_2, I_2, R_2)\| < K(\varepsilon)\varepsilon,$$

onde $K(\varepsilon)$ é limitada quando $\varepsilon \rightarrow 0$. Além disso, se $\tilde{\beta}_{22} - \tilde{\beta}_{12} = \beta_{22} - \beta_{12}$, então a hipótese(5) é desnecessária.

Assim, a partir da estimativa dada pelo Teorema 6.0.1, dado o valor do erro na aproximação correspondente ao Grupo 1 (Petrolina), podemos determinar uma faixa de valores onde devem estar os valores das variáveis correspondentes ao Grupo 2 (Juazeiro). Aplicando deste resultado ao caso de Petrolina e Juazeiro obtivemos o seguinte gráfico:

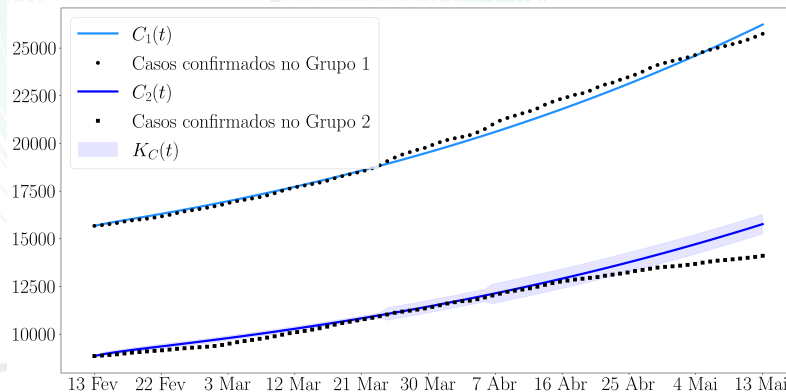


Figure 6.14: Casos confirmados. Grupo 1: Petrolina. Grupo 2: Juazeiro. Fonte: os autores.

Na Figura 7.9, a faixa azul em torno da curva de casos do Grupo 2 (Juazeiro) mostra onde os dados de Juazeiro deveriam estar para que fossem compatíveis com a evolução de casos observada no Grupo 1 (Petrolina). Uma vez que os dados do Grupo 2 estão abaixo desta faixa, isto indica que deve haver subnotificação de casos em Juazeiro no período considerado.

A partir dos resultados apresentados podemos concluir que é possível obter uma indicação de que houve subnotificação de casos de COVID-19 de Juazeiro com base nos dados de Petrolina e dos dados de mortalidade de Juazeiro. Tal método poderia ser aplicado a situações semelhantes mas há muito espaço para melhorias no método, sendo este trabalho uma abordagem inicial do problema.

Referências

- [1] MELO, A. M. V. D. L., SANTOS, M. C. Final Size and Partial Distance Estimate for a Two Group SEIRD Model. To appear in *Journal of Mathematical Biology*.

- [2] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, WALKER, G. T. A contribution to Mathematical Epidemiology. *Conteining Papers of a Mathematical and Physical Character*, 115(772), 700-722, 1927.
- [3] ROSS, R., HUDSON, H. P. An Application of theory of probabilities to the studies of a priori pathometry. Part ii. *Proccedings of the Royal Society of London. Series A*, Conteining Papers of a Mathematical and Physical Character, 93(650), 212-225, 1917.



Controle ótimo impulsivo de pragas na lavoura usando evolução diferencial

Jônathas Douglas Santos de Oliveira¹, Dênis Emanuel da Costa Vargas²,

^{1,2}Departamento de Matemática, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG), Brasil.

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo estudar o problema de controle ótimo de pragas, considerando que a aplicação do controle é discreta no tempo e a dinâmica de crescimento da praga contínua entre os intervalos de aplicação. Ao invés de considerar o controle contínuo, pode-se considerá-lo discreto no tempo, onde as variáveis de estado sofrem influência instantaneamente. Essa forma de controle é denominada controle impulsivo.

A equação (6.15) descreve o problema de otimização estudado em [2] e abordado nesse trabalho, com as seguintes diferenças: considerou-se aqui manter a população de pragas abaixo do patamar que não causa danos a lavoura como restrição do problema de otimização, ou seja, $X(\tau_k) \leq X_{max}$, além do uso do algoritmo da Evolução Diferencial (ED) [3] para resolver o problema numericamente. O problema de otimização foi definido como

$$\min_{U[0], \dots, U[k-1]} J(U) = c_1 \sum_{k=0}^{N-1} \int_{\tau_k^+}^{\tau_{k+1}} (X(T) - X_{max})^2 dt + c_2 \sum_{k=0}^{N-1} U[k]^2 + c_3 \sum_{k=0}^{N-1} \int_{\tau_k^+}^{\tau_{k+1}} X(T) dt \quad (6.15)$$

s.a

$$\begin{cases} \frac{dX}{dT} = X(1 - X - Y) \\ \frac{dY}{dT} = \frac{1}{a}Y(-b + \beta KX) \\ t \in [\tau_k, \tau_{k+1}] \\ X(\tau_k^+) = X(\tau_k) \leq X_{max} \\ Y(\tau_k^+) = Y(\tau_k) + U[k] \\ k = 0, 1, \dots, N-1 \\ X(0) = X_0 \\ Y(0) = Y_0 \\ 0 \leq U[k] \leq U_{max} \end{cases}$$

onde o sistema que modela a interação entre a praga e o predador natural é um sistema do tipo presa-predador, com competição intra-específica, adimensionalizado, afim de reduzir os parâmetros. As constantes a, b, β e K , representam, respectivamente, a taxa de crescimento intrínseca das pragas, a taxa de mortalidade do predador natural na ausência de presas, e a taxa de conversão do alimento em predador e a capacidade suporte das presas.

¹jonathasoliveira@cefetmg.br

²denis.vargas@cefetmg.br

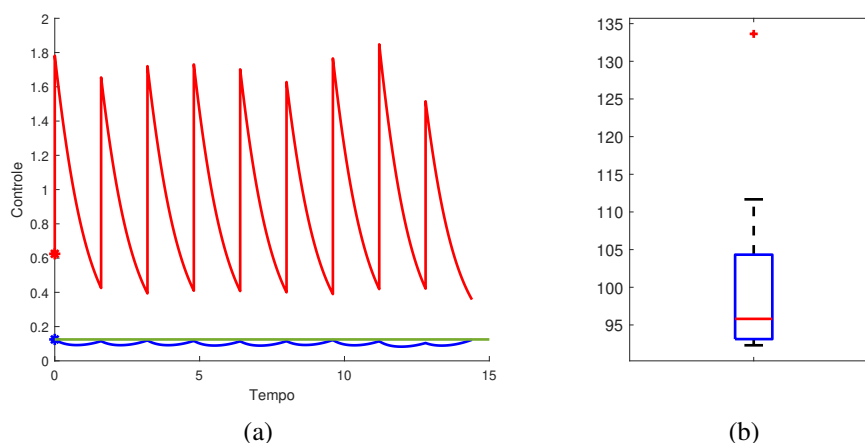


Figure 6.15: (a): A curva em vermelho representa a densidade populacional de predadores, a azul, da praga e a verde é o gráfico da reta Controle = 0.125, valor adotado para X_{max} . (b): Boxplot dos valores obtidos para as funções objetivos nas 30 execuções do algoritmo ED, com mediana igual a 95.8048.

Esse problema sem a restrição $X(\tau_k) \leq X_{max}$ foi resolvido em [2] utilizando Algoritmo Genético (AG) combinado com a técnica *Variable Neighborhood Search* (VNS). Com a finalidade de procurar uma solução para o problema de controle impulsivo de pragas, adotou-se os mesmos parâmetros de [2] para o problema. O algoritmo da ED foi executado 30 vezes com uma população com 500 indivíduos e 300 gerações em cada execução.

É desejável que, durante toda a dinâmica, a densidade populacional da praga não ultrapasse o limiar que não cause danos à lavoura. Nesse caso, estipulou-se 20 lagartas grandes por m^2 , que equivale a 0.125 no modelo adimensionalizado (valor adotado para X_{max}). O melhor resultado das 30 execuções obtido pela ED está exibido na Tabela 6.5, juntamente com o resultado exibido em [2] para fins de comparação, o qual foi obtido utilizando AG combinado com a técnica VNS no problema sem a restrição $X(\tau_k) \leq X_{max}$. A média dos valores obtidos para as funções objetivos nas 30 execuções do algoritmo ED foi de 99.7813, com desvio padrão de 9.0232. A Figura 6.15(a) mostra o gráfico das populações presa/predador da melhor solução obtida, enquanto a Figura 6.15(b) exibe o boxplot dos valores obtidos para as funções objetivos nas 30 execuções da ED.

Table 6.2: Custo com o controle e valor ótimo do funcional.

U^*									$\sum U_k^*$	$J(U^*)$
1.1564	1.2292	1.3269	1.3212	1.2944	1.2280	1.3760	1.4289	1.0937	11.4546	92.2999
Resultado em [2]									11.6648	104.9664

Conclui-se que resolver o problema da equação (6.15) com ED se mostrou promissor, obtendo melhor resultado quando comparado ao exibido em [2]. Para trabalhos futuros, pretende-se resolvê-lo com AG combinado com a técnica VNS em 30 execuções e realizar uma comparação estatística com os resultados que foram apresentados nesse trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CEFET-MG e a FAPEMIG (APQ-00408-21) pelo apoio.

Referências

- [1] BASSANEZI, R. C., FERREIRA, W. C. *Equações Diferenciais com Aplicações*. Ed. Harbra Ltda, São Paulo, 1988.
- [2] OLIVEIRA, J. D. S. Sobre Cálculo variacional e controle ótimo fuzzy com aplicações, Tese (Doutorado em Matemática Aplicada), UNICAMP, 2018.
- [3] STORN, R., PRICE, K. Differential Evolution – A Simple and Efficient Heuristic for global Optimization over Continuous Spaces, *Journal of Global Optimization*, v. 11, 341–359, 1997. DOI: 10.1023/A:1008202821328.



O número básico de reprodutibilidade como soma de outros limiares

Evandro Estevão Marquesone¹, Luiz Fernando de Souza Freitas²

¹Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Cornélio Procopio, Cornélio Procopio, PR

²Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus Paranaíba, Paranaíba, MS

Resumo

Para modelos epidemiológicos utilizando equações diferenciais, de um modo geral, é esperado que o *número básico de reprodutibilidade* de uma doença, R_0 , seja o limiar biológico e matemático para o modelo. O R_0 representa o número médio de infecções secundárias que um único caso infectado gera em uma população totalmente suscetível [2]. Para que a doença avance, é preciso que $R_0 > 1$, o que não ocorre se $R_0 < 1$. É comum nesses tipos de modelos de se obter R_0 como uma expressão analítica. Essa expressão analítica vai determinar a estabilidade (local e global) dos pontos de equilíbrio do modelo, que em geral são o livre da doença (trivial), e o equilíbrio endêmico (não trivial). Neste trabalho pretendemos abordar casos em que o limiar para a estabilidade é obtido como a soma de outros limiares, dependendo da característica do fenômeno biológico modelado. Isso vai gerar mais de um limiar para a estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo. E é chamar a atenção desse fenômeno, o objetivo desse trabalho.

Consideremos inicialmente o modelo estudado em [4], uma versão para o estudo da herpes, é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \beta IS - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} = \beta IS - E(\gamma + \mu), \\ \frac{dI}{dt} = \gamma E - I(\nu + \delta + \mu) + \eta R, \\ \frac{dR}{dt} = \nu I - (\eta + \mu)R. \end{cases} \quad (6.16)$$

Aqui S representa o número de indivíduos suscetíveis; E o número de indivíduos expostos; I o número de indivíduos infectados e R o número de indivíduos recuperados, de modo que $S + E + I + R = N$, onde N é a população total. Todos os parâmetros são positivos, sendo μ a taxa de mortalidade natural; β a taxa de infecção; γ a taxa com que indivíduos da categoria expostos passam para a categoria de infectados; ν a taxa de recuperação; δ a taxa de mortalidade causada pela doença; e η a taxa com que indivíduos da categoria de recuperados passam a ter um novo episódio da doença, uma recaída.

Uma das maneiras de determinar a expressão analítica de R_0 é durante o estudo da análise de estabilidade do ponto de equilíbrio trivial, ao verificar as condições de Routh-Hurwitz. Uma das condições é que o termo independente deste polinômio, a_0 , seja maior do que zero. Isto é, $a_0 > 0$. Ao aplicar então, a matriz jacobiana do sistema (6.16) no ponto de equilíbrio trivial, $P_0 = (N, 0, 0, 0)$, obtemos o seguinte,

$$\begin{aligned} a_0 &= \mu((\gamma + \mu)[(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu) - \nu\eta] - N\beta\gamma(\eta + \mu)) \\ &= \mu(\gamma + \mu)(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu) \left(1 - \frac{\nu\eta}{(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu)} - \frac{N\beta\gamma}{(\gamma + \mu)(\nu + \delta + \mu)} \right). \end{aligned} \quad (6.17)$$

¹marquesone@utfpr.edu.br

²luiz_freitas@ufms.br

Temos então:

$$R_g = R_0 + R_f, \quad (6.18)$$

onde,

$$R_0 = \frac{\beta N \gamma}{(\gamma + \mu)(\nu + \delta + \mu)} \quad \text{e} \quad R_f = \frac{\nu \eta}{(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu)}. \quad (6.19)$$

Vejam na equação (6.17) que $a_0 > 0$ quando $R_g < 1$. Temos então a expressão analítica de R_g , que para esse modelo pode ser compreendido como “ R_0 geral”, obtido pela soma do R_0 com R_f . O fator R_0 representa a transmissão da doença em si, e o fator R_f representa a contribuição do fluxo entre os compartimentos I e R na transmissão da doença. Isto é, o fato de após algum período ser possível que indivíduos da categoria R (recuperados), voltem a manifestar os sintomas e a transmitir a doença. Observemos ainda que R_f não satisfaz a definição de R_0 , dada no início do texto.

Esse fato, de que o limiar para a existência (ou não) da doença, e a estabilidade dos pontos de equilíbrio, seja obtido como a soma de outros limiares, é possível de se obter em inúmeros modelos. Isso é ocasionado por algum fluxo do modelo, que surgiu ao considerar algum fenômeno, no processo de modelagem. Temos por exemplo a migração, sendo incorporada na modelagem da febre amarela [1], na hepatite B [3], e na dengue com transmissão transovariana [5]. Nesses respectivos trabalhos, o R_0 de cada modelo (ou no nosso caso, o R_g) foi obtido como a soma de outros limiares. Dependendo de como a_0 é organizado, podemos obter um outro limiar. Ou seja,

$$\begin{aligned} a_0 &= \mu((\gamma + \mu)[(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu) - \nu \eta] - N\beta\gamma(\eta + \mu)) \\ &= \mu(\gamma + \mu)[(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu) - \nu \eta] \left(1 - \frac{N\beta\gamma(\eta + \mu)}{(\gamma + \mu)[(\nu + \delta + \mu)(\eta + \mu) - \nu \eta]} \right). \end{aligned} \quad (6.20)$$

Esse limiar obtido vamos denotar por χ_0^{-1} , onde χ_0 está relacionada com a fração de suscetíveis do modelo. Por meio do *Método da Matriz da Próxima Geração*, para determinar R_0 (no presente caso, R_g), é possível utilizar formulações específicas do método para obter tais limiares [5]. Ou seja, há uma formulação onde se obtém o número básico de reprodutibilidade no nosso caso R_g , e uma outra formulação onde se obtém o limiar relacionado à fração de suscetíveis do modelo, χ_0^{-1} . Dessa forma, ao utilizar este método é possível distinguir qual limiar foi determinado, o que não acontece com o método da matriz jacobiana. Basta comparar os R_g e χ_0^{-1} , obtidos em (6.17) e (6.20), respectivamente.

Além do mais, com procedimentos algébricos adequados é possível obter de (6.20) que $\chi_0 = \frac{1}{R_0} - \frac{R_f}{R_0}$. Consequentemente, temos $\chi_0^{-1} < 1 \Leftrightarrow R_g < 1$. Portanto, apesar de terem significados biológicos distintos, quanto ao estudo da estabilidade, tais limiares são equivalentes.

Referências

- [1] ESTEVA, L., VARGAS, C., YANG, H.M., A model for yellow fever with migration. *Computational and Mathematical Methods*, 1.6, e1059, 2019.
- [2] EDELSTEIN-KESHET, L.. *Mathematical Models in Biology*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005.
- [3] KHAN, M. A., ISLAM, S., ARIF, M., Transmission model of hepatitis B virus with the migration effect, *BioMed research international*, v. 2013, 2013.

- [4] SHUAI, Z., VAN DEN DRIESSCHE, P., Global stability of infectious disease models using Lyapunov functions, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73.4, 1513-1532, 2013.
- [5] YANG, H. M., The transovarial transmission in the dynamics of dengue infection: Epidemiological implications and thresholds, *Mathematical biosciences*, v.286, 1-15, 2017.



Modelagem matemática de um modelo epidemiológico da malária

Vitor Hugo Muniz Oliveira¹, André Luiz dos Santos², Davi Vieira Ramos de Oliveira³, João Frederico da C. A. Meyer⁴

^{1,2,3,4}Departamento de Matemática Aplicada, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

O trabalho apresentado trata-se de uma modelagem matemática de um modelo epidemiológico da malária. A malária é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e é transmitida aos seres humanos por fêmeas infectadas do mosquito *Anopheles*. Seus sintomas são febre, calafrios, cefaleia, vômito, fadiga, anorexia, diarreia e anemia. Pode-se encontrar informações mais detalhadas sobre a doença malária em [1, 2, e 4].

Nosso modelo se baseia no trabalho de [3], no qual temos um sistema com seis compartimentos para os humanos e três para os mosquitos, onde temos a população de humanos (N), humanos suscetíveis (S), humanos vacinados (V), humanos infectados (I), humanos vacinados infectados (Y) e humanos tratados (T); (N_m) é a população dos mosquitos, mosquitos suscetíveis (S_m) e mosquitos infectados (I_m). Como estamos pensando em uma modelagem de curta duração, não teremos termos de retardo nas equações, mas ainda será mantido uma taxa de inclusão de indivíduos no sistema tanto por nascimento quanto migração, sendo suscetíveis ou infectados no caso das migrações. Temos que a vacina não garante uma proteção completa, mas tem um fator de redução da chance de mortalidade e no tempo de recuperação. Além disso, em qualquer estado do sistema temos uma taxa de mortalidade intrínseca à população.

A transmissão da malária se dá pela picada do mosquito infectado com o *Plasmodium*, logo consideramos medidas de proteção individual quando calculamos a chance de encontro entre o mosquito e o ser humano (f_h, f_m), podemos pensar nessa proteção, como por exemplo, o uso de telas em janelas ou mosquiteiros. Assim, obtemos a seguinte modelagem para o sistema de equações diferenciais e seus respectivos parâmetros com os valores utilizados na implementação no software GNU Octave e seu resultados gráficos da evolução da população de humanos e mosquitos, respectivamente.

¹v264980@dac.unicamp.br

²a194116@dac.unicamp.br

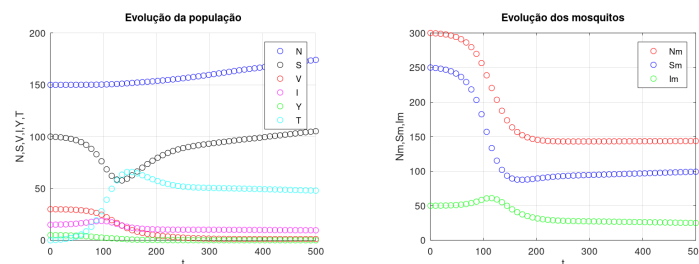
³d264876@dac.unicamp.br

⁴jmeyer@unicamp.br

$$\begin{cases}
\frac{dN}{dt} = m_i + m_s - \alpha_h(I + (1 - \theta_2)Y + (1 - \nu)T) - \mu_h N, & \frac{dN_m}{dt} = n_i - \alpha_m I_m - \mu_m N_m, \\
\frac{dS}{dt} = (1 - p)m_s - f_h S + r_h(I + \theta_1 Y + \delta T) + \sigma V - \mu_h S, & \frac{dS_m}{dt} = n_i - f_m S_m - \mu_m S_m, \\
\frac{dV}{dt} = pm_s - f_h(1 - \gamma)V - (\sigma + \mu_h)V, & \frac{dI_m}{dt} = f_m S_m e^{-\mu_m \tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m, \\
\frac{dI}{dt} = f_h S e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + r_h + \alpha_h + \mu_h)I + m_i, & f_h = \beta_h c(1 - bz) \frac{I_m}{N}, \\
\frac{dY}{dt} = f_h(1 - \gamma)V e^{-\mu_h \tau_h} - (\kappa + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_h + \mu_h)Y, & f_m = \beta_m c(1 - bz) \frac{I + (1 - \varepsilon)Y + (1 - \eta)T}{N}, \\
\frac{dT}{dt} = \kappa(I + Y) - (\delta r_h + (1 - \nu)\alpha_h + \mu_h)T, &
\end{cases}$$

Table 6.3: Parâmetros, seus valores e descrições do significado biológico.

Parâmetros	Valores	Descrição
m_i	0.01	Entrada de humanos infectados por migração;
m_s	0.05	Entrada de humanos não infectados por nasc./migração;
α_h	0.0004	Taxa de morte induzida;
θ_2	0.06	Taxa de doença ou morte de hum. vacinados;
ν	0.02	Taxa de doença ou morte de humanos tratados;
μ_h	$3.91e - 5$	Taxa de mortalidade natural do ser humano;
p	0.4	Proporção de vacinados;
f_h	—	Taxa de infecção dos humanos;
r_h	0.05	Taxa de recuperação;
θ_1	4.1	Taxa de recuperação dos humanos vacinados;
δ	8.04	Taxa de recuperação de humanos tratados;
σ	0.009	Taxa de perda da imunidade da vacina;
γ	0.64	Eficácia da vacina pré-eritrocítica;
τ_h	14	Período de latência, em dias, p/ os humanos suscetíveis;
κ	0.2	Taxa de tratamento;
n_i	6	Taxa de nascimento dos mosquitos;
α_m	0.01	Taxa de mort. dos mosquitos pela presença de parasita;
μ_m	0.04	Taxa de mortalidade natural dos mosquitos;
f_m	—	Taxa de infecção dos mosquitos;
τ_m	12	Período de latência, em dias, dos mosquitos;
β_h	0.5	probabilidade de transmissão de infecção p/ os humanos;
c	0.5	Taxa de picadas das fêmeas;
b	0.8	Eficácia de proteção pessoal;
z	0.6	Cumprimento da proteção pessoal;
β_m	0.83	Probabilidade de transmissão de infecção p/ mosquitos;
ε	0.86	Eficácia da vacina na qual bloqueia a transmissão;
η	0.86	Eficácia da droga na redução da infectiosidade.

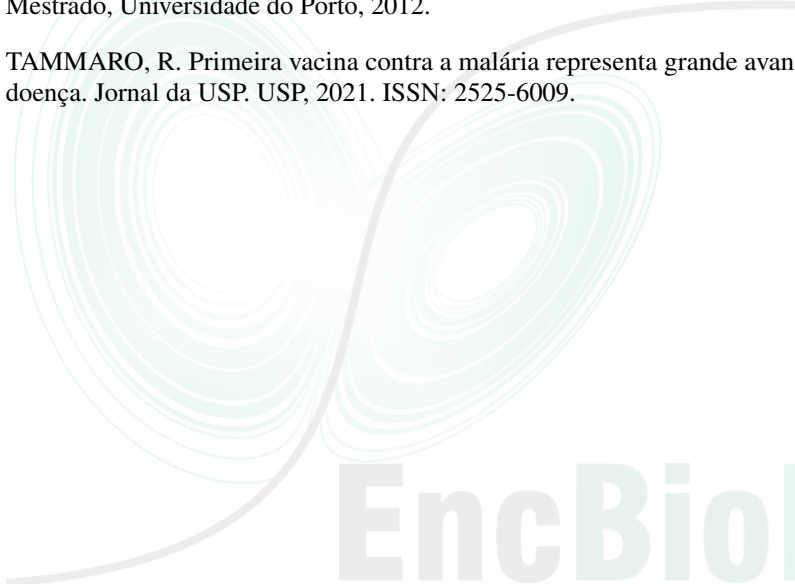
Figure 6.16: Evolução das populações de humanos (N, S, V, I, Y, T) e de mosquitos (N_m, S_m, I_m) com $t = 500$ iterações.

Foi observado o fato de que as epidemias tendem a se desenvolver mais rapidamente quando a densidade de humanos suscetíveis é alta e a taxa de recuperação é baixa e, por conta do desconhecimento das pessoas sobre a doença e a precariedade dos cuidados médicos. Por outro lado, surtos ocorrem de forma limitada quando as boas condições sociais acarretam menores densidades de

suscetíveis, e quando as taxas de recuperação são altas por causa de boa vigilância e controle por parte dos serviços de saúde pública. Com o modelo apresentado, conseguimos uma melhor aproximação do modelo em [3], a partir desse modelo de epidemiologia matemática, entre populações heterogêneas, foi observado que humanos infectados também podem migrar para os recuperados. A limitação maior do estudo foi a falta de dados reais para comparar com os resultados dos modelos teóricos. Por isso, partiu-se de um modelo conhecido na literatura existente de uma doença já conhecida e foram introduzidas informações relevantes.

Referências

- [1] BRAZ, R. M.; ANDREOZZI, V. L.; KALE, P. L. Detecção precoce de epidemias de malária no Brasil: uma proposta de automação. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. SCIELO, v. 15, n. 2, Brasília, jun., 2006. ISSN: 2237-9622.
- [2] FRANÇA, T. C. C.; DOS SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. *Química Nova*. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. SCIELO, 2008. DOI: 10.1590/S0100-40422008000500060.
- [3] ROCHA, D. I. C. *MODELOS MATEMÁTICOS APLICADOS À EPIDEMIOLOGIA*. Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto, 2012.
- [4] TAMMARO, R. Primeira vacina contra a malária representa grande avanço na tentativa de conter a doença. *Jornal da USP*. USP, 2021. ISSN: 2525-6009.

The logo for EncBioMat features a stylized, light green graphic of two overlapping, concentric, teardrop-like shapes. Below this graphic, the text "EncBioMat" is written in a large, bold, light green sans-serif font.

EncBioMat

O impacto de termos advectivos e difusivos em um modelo do tipo Lotka-Volterra com populações distribuídas espacialmente

Graciele Paraguaia Silveira¹, Raphael de Oliveira Garcia²

¹Departamento de Física, Química e Matemática, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, Brasil

²Departamento de Ciências Atuariais, Universidade Federal de São Paulo, Osasco, Brasil

Resumo

O propósito deste trabalho foi investigar o impacto de termos advectivos e difusivos na dinâmica populacional de presas e predadores, descritos por um modelo do tipo Lotka-Volterra [2], cujas populações estão distribuídas espacialmente em diferentes localidades. Isso permite estudar situações práticas, à partir de cenários que incluem características de mobilidade espacial das populações, deslocamentos das espécies devido às condições climáticas do ambiente, entre outros [1].

O sistema de equações diferenciais parciais considerado é o seguinte:

$$\begin{cases} \frac{\partial P_1}{\partial t} + a_1 \frac{\partial P_1}{\partial x} = b_1 \frac{\partial^2 P_1}{\partial x^2} + \alpha P_1 - \beta P_1 P_2 \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} + a_2 \frac{\partial P_2}{\partial x} = b_2 \frac{\partial^2 P_2}{\partial x^2} - \gamma P_2 + \delta P_1 P_2 \end{cases}, \quad (6.21)$$

em que $P_1 = P_1(x, t)$ é a distribuição da população de presas em um ambiente no qual há condições suficientes para o crescimento; $P_2 = P_2(x, t)$ é a distribuição da população de predadores que se alimentam de P_1 e se beneficiam do encontro entre P_1 e P_2 , representado por $P_1 P_2$, limitando o crescimento de P_1 . Os coeficientes advectivos a_1 e a_2 descrevem, respectivamente, o deslocamento das populações no domínio espacial e os coeficientes difusivos b_1 e b_2 o espalhamento das populações. O parâmetro α é a taxa de crescimento das presas na ausência de predadores, β é a taxa de mortes no encontro de P_1 e P_2 , γ é a taxa de mortalidade dos predadores e δ é a taxa com que o alimento influencia no crescimento de P_2 .

As discretizações das equações foram realizadas via esquemas de diferenças finitas (EDF), a saber, o método *Upwind* para o termo advectivo, um EDF centrado para o termo difusivo e um EDF avançado para a derivada temporal. Nos testes computacionais implementados em *Python*, supôs-se por exemplo $x \in [0, 20]$ e $t \in [0, 20]$, com $\Delta x = 0,1$ e $\Delta t = 0,01$. Tais escolhas satisfazem os critérios de estabilidade de Courant, Friedrichs e Lewy (CFL) e o critério do termo difusivo [3].

Tomando como base valores da literatura [1], para os parâmetros relacionados à interação entre as espécies foram adotados $\alpha = 0,4$, $\beta = 0,8$, $\gamma = 0,1$, $\delta = 0,8$ e para as condições iniciais, $P_1(x, 0) = e^{-2(x-10)^2}$ e $P_2(x, 0) = e^{-2(x-5)^2}$, com $a_1 = -0,1$, $a_2 = 0,2$ e $b_1 = b_2 = 0,01$.

A seguir são apresentados alguns resultados. Na Figura 7.9 à esquerda, é possível verificar que a população de presas cresce enquanto não sofre a interferência da população de predadores, o que ocorre até $t = 4$. A partir de $t = 6$, os predadores alcançam as presas e consequentemente modificam a dinâmica, o que é observado na continuidade das simulações executadas (Figura 7.9 à direita).

¹graciele@ufscar.br

²rogarcia@unifesp.br

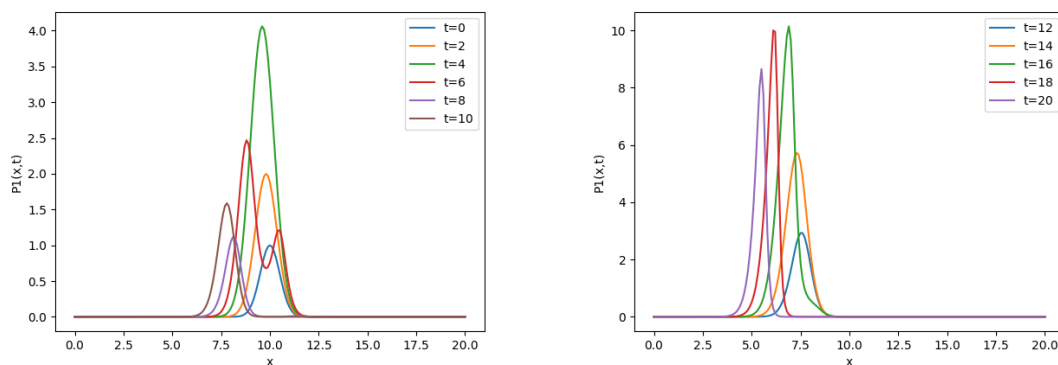


Figure 6.17: Evolução temporal da distribuição da população de presas - P_1 . À esquerda tem-se o perfil obtido de $t = 0$ à $t = 10$ e à direita, para $t = 12$ à $t = 20$.

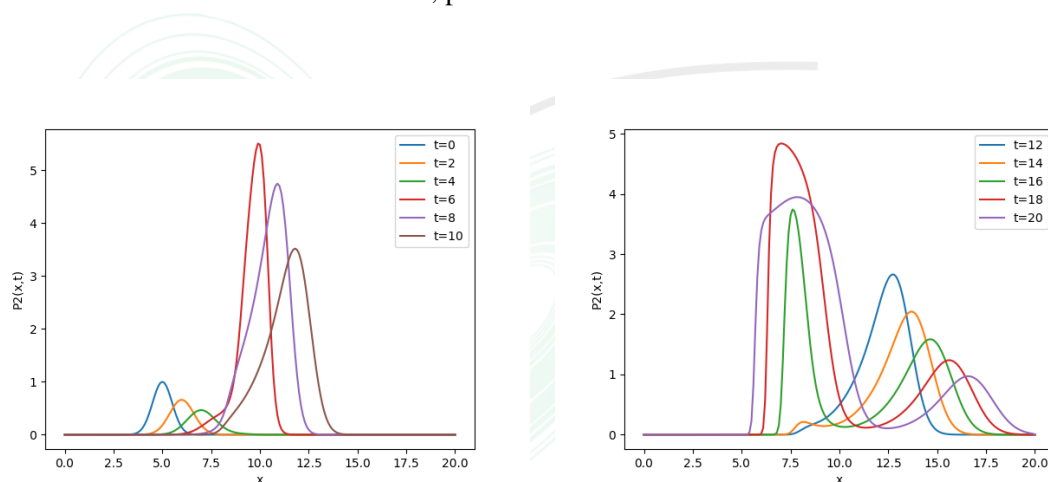


Figure 6.18: Evolução temporal da distribuição da população de predadores - P_2 . À esquerda tem-se o perfil obtido de $t = 0$ à $t = 10$ e à direita, para $t = 12$ à $t = 20$.

Por outro lado, constata-se na Figura 6.18 à esquerda que, inicialmente, a população de predadores decai pela falta de alimento suficiente, de $t = 0$ à $t = 4$. Contudo, quando as populações se encontram, os predadores são beneficiados e, portanto, aumentam o número de indivíduos ($t = 6$ à $t = 10$). Já nos gráficos exibidos na Figura 6.18 à direita, parte da população de predadores que não está em contato com as presas morre e a outra parte sobrevive devido à interação com a população de presas.

Portanto, os resultados evidenciaram que a inclusão dos termos advectivos e difusivos viabiliza a modelagem do deslocamento das espécies, mostrando as diferentes dinâmicas que acontecem, em regiões onde os encontros interespecíficos ocorrem ou não.

Referências

- [1] LIU, P.-P. An analysis of a predator–prey model with both diffusion and migration, *Mathematical and Computer Modelling*, 51, 1064-1070, 2010. DOI: 10.1016/j.mcm.2009.12.010.
- [2] MURRAY, J. D. *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Springer-Verlag, New York, 2002.
- [3] THOMAS, J. W. *Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*. Springer-Verlag, New York, 1995.

Controlabilidade local para um modelo de competição de espécies

Francis Felix Cordova Puma¹

¹Departamento de Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Blumenau, Santa Catarina, Brasil

Resumo

Na literatura existem muitos estudos para a estabilidade de sistemas dinâmicos na biologia [4], via pontos de equilíbrio, neste trabalho acrescentamos um problema matemático de controle que basicamente é um problema de existência ($\mathbf{u}=?$) para que as soluções cheguem a um estado previamente estabelecido no instante de tempo T .

Consideramos uma competição de duas espécies, que disputam algum recurso vital limitado, de tal modo que a presença de uma das espécies inibe o crescimento da outra (Predador-presa) [4]. Esses recursos são, mais comumente, território ou alimento. Dessa forma chegamos ao conhecido modelo de Lotka-Volterra perturbado, uma vez que o sistema apresenta a função desconhecida $\mathbf{u}$ (controle externo).

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left[1 - \frac{N_1}{K_1} - b_{12} \frac{N_2}{K_1} \right] + \mathbf{u} \quad (6.22)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left[1 - \frac{N_2}{K_2} - b_{21} \frac{N_1}{K_2} \right]. \quad (6.23)$$

As constantes $r_1, r_2, K_1, K_2, b_{12}$ e b_{21} são todas positivas, r_1 e r_2 são taxas de nascimentos, b_{12} e b_{21} são as medidas de competitividade e K_1 e K_2 são as capacidades de suporte. Adimensionando o modelo obtemos

$$\frac{dx_1}{d\tau} = x_1 [1 - x_1 - a_{12}x_2] + \beta_1 \mathbf{u} \quad := f_1(x_1, x_2, \mathbf{u}, \tau) \quad (6.24)$$

$$\frac{dx_2}{d\tau} = \rho x_2 [1 - x_2 - a_{21}x_1] \quad := f_2(x_1, x_2, \tau) \quad (6.25)$$

Denotando $\mathbf{z} = (x_1, x_2)^T$ e $F = (f_1, f_2)^T$, o sistema (3)-(4) com dado inicial z_0 pode ser reescrito como:

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = F(\mathbf{z}, \mathbf{u}, t), \quad \mathbf{z}(0) = z_0. \quad (6.26)$$

A controlabilidade exata consiste em encontrar um controle $\mathbf{u}$ para garantir que a solução de (5) atinja um valor específico $\mathbf{z}_1$ no instante de tempo T ($z(T) = z_1$), para todo $z_1 \in \mathbb{R}^2$. Nesse caso o sistema é chamado de **Sistema exatamente controlável**.

No caso linear, ou seja, quando $F(\mathbf{z}, \mathbf{u}, t) = A\mathbf{z} + B\mathbf{u}$ a controlabilidade exata é caracterizada pelo Teorema de Kalman [3]. Como o Sistema (3)-(4) é não linear estudaremos a controlabilidade local em torno de um ponto de equilíbrio, que diferente da controlabilidade exata consiste em estudar a controlabilidade numa bola de raio δ com centro num ponto de equilíbrio z^* do sistema.

Dizemos que z^* é um ponto de equilíbrio do sistema (5) se $F(z^*, 0) = 0$.

¹francis.cordova@ufsc.br

Definição Seja um tempo $T > 0$ e z^* um ponto de equilíbrio de (5). Dizemos que (5) é **localmente controlável** em torno do ponto z^* se $\exists \delta > 0$; $\forall z_0, z_1 \in B_\delta(z^*)$, existe u , um controle, de modo que a solução de (5) satisfaz $z(T) = z_1$ [2].

O seguinte Teorema caracteriza a controlabilidade local em torno do ponto de equilíbrio para o sistema que modela a competição de espécies.

Teorema O sistema de controle (3)-(4) é localmente controlável em torno a um ponto de equilíbrio z^* se o sistema linearizado aproximado (6) for controlável,

$$\frac{dz}{dt} = \underbrace{\frac{\partial F}{\partial z}(z^*, 0)}_{=A} z + \underbrace{\frac{\partial F}{\partial u}(z^*, 0)}_{=B} u \quad (6.27)$$

Para a demonstração aplicamos um resultado associado à controlabilidade por órbitas [2]. Nossa contribuição é apresentar mais aplicações do controle matemático e modelagem matemática em problemas de crescimento populacional de espécies diferentes num determinado ecossistema.

Referências

- [1] BAUMEINSTER, J., LEITÃO, A. *Introdução à teoria de controle e programação dinâmica*. IMPA, Rio de Janeiro, 2008.
- [2] CORON, J. M. *Control and nonlinearity*. American Mathematical Society, Providence, 2007.
- [3] KALMAN, R. E. On the general theory of control systems, *Proceedings First International Conference on Automatic Control*, 1960. DOI: 10.1016/S1474-6670(17)70094-8.
- [4] SALVADOR, J. A., ARENALES, S. *Modelagem Matemática Ambiental*. EdUFSCar, São Carlos, 2022.

Entropia de informação em sincronização de osciladores em redes complexas

Moisés Filgueira de Oliveira¹, J. L. Acebal²

¹Programa de Pós-Graduação Em Modelagem Matemática e Computacional, Centro Federal de Educação Tecnológica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Departamento de Matemática, Centro Federal de Educação Tecnológica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Resumo

Sincronização de conjuntos de osciladores acoplados é um fenômeno emergência de organização, presente em sistemas complexos de diversas naturezas, como por exemplo, sistemas biológicos, físicos, naturais e tecnológicos. Uma das abordagens mais utilizadas para descrever o processo de sincronização coletivo em sistemas complexos é fornecida pelo modelo de Kuramoto. Neste trabalho considerou-se o modelo de Kuramoto em redes complexas circulantes com um número N de osciladores acoplados. As variações nas condições iniciais do modelo são exploradas a fim verificar os efeitos na sincronização do sistema. Para analisar o processo de sincronização do sistema, é proposto um método de estudo por meio da entropia de informação de Shannon para caracterização do estado dos estados do processo transiente do sistema durante a sincronização.

Vários sistemas de natureza oscilatória observados no mundo real exibem uma característica de convergência coletiva para um ritmo de oscilação em comum. Este fenômeno chamado sincronização é observado, por exemplo, em vários sistemas biológicos como os vaga-lumes piscando, entre as células marcapasso do coração na atividade rítmica no cérebro devido ao disparo sincronizado de um grande número de neurônios. A sincronização também é relevante em outras áreas tais como na Física tecnológica. Um exemplo são os lasers cuja eficiência depende de se garantir que as emissões estejam sincronizados. Bem como, constitui-se de grande interesse tecnológico na pesquisa do fenômeno da sincronização nas oscilações de tensão de Josephson em associações de semicondutores são sincronizadas. Devido a esta gama de aplicações, o estudo sobre o processo de sincronização tornou-se uma área de intensa pesquisa, em que para descrever o processo de sincronização, osciladores de fase acoplada são amplamente utilizados [2].

O modelo de Kuramoto caracterizado por um conjunto de N equações que descrevem osciladores de fase idênticos acoplados entre si em uma rede com interações não direcionada e força unitária são [3] pelo seguinte modelo

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad i = 1, \dots, N. \quad (6.28)$$

No modelo (6.28), a variável de estado do i -ésimo oscilador é dada por $\theta_i(t) \in [0, 2\pi)$. A matriz A_{ij} é a matriz de adjacência, responsável pela codificação das conexões da rede, de forma que as entradas $A_{ij} = A_{ji} = 1$, se os nós i e j estiverem conectados, caso contrário, $A_{ij} = A_{ji} = 0$ essa versão do modelo é chamado de modelo homogêneo de Kuramoto.

Entre as diversas interpretações possíveis para a entropia de informação, uma bastante adequada para problema de sincronização, é a quantidade de informação que pode ser codificada nas configurações de um sistema oculto com múltiplos estados. Nesta interpretação, os números de ocupação

¹moisesfmat@gmail.com

²acebal@dppg.cefetmg.br

p_n não nulos do estado ou região do espaço de estados n podem ser vistos como frequências de repetições de 'caracteres' (estados das partículas) para 'codificação' (configuração das partículas) de 'palavras' (estado global do conjunto de partículas), ou informação. Para atender a este princípio, a entropia de Shannon é definida como [1]:

$$S(p) = - \sum_{v: p_v \neq 0} p_v \log_2(p_v). \quad (6.29)$$

Associamos o estado p às ocupações relativas de regiões definidas por partições homogêneas $\mathcal{R}_v$ no espaço de estados, ou das fases do oscilador de Kuramoto $[0, 2\pi)$. Por simplicidade de análise, para uma rede circulante com N osciladores, podemos definir as regiões como a sucessão de intervalos adjacentes com comprimento $|\mathcal{R}_v| = \frac{2\pi}{N}$. Deste modo, a probabilidade $p_v = \frac{n_v}{N}$ corresponde à fração de indivíduos no estado ou intervalo $\mathcal{R}_v$. Tal abordagem permite estudar o comportamento no processo de sincronização. Na 6.19 é feito um conjunto de simulações com 1000 repetições, em uma rede de osciladores com $N = 32$ e com condições iniciais aleatórias.

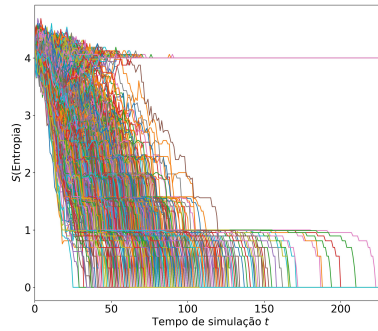


Figure 6.19: Cascatas de entropia na sincronização de redes circulantes com $N = 32$, $\mu = 0.2903$ e com condições iniciais aleatória com 1000 repetições. A figura mostra estados (níveis) persistentes, casos sincronizantes $S = 0$ e casos não sincronizantes em $S = 4$.

Observa-se na Figura 6.19 que a maioria das repetições evoluiu no sentido da sincronização, exceto um conjunto de 17 repetições em que não sincronizou no horizonte de tempo de observação. A forma como esse processo ocorre é bastante rica em complexidade. O processo de sincronização mostra relaxação na forma de 'cascatas de entropia' com marcada variabilidade nos regimes, dependendo da configuração particular da rede. Pode-se perceber de níveis de entropia recorrentes associados a estados persistentes Fig. 6.19. O método de análise pela entropia pode ser útil para análise de processos de sincronização de estruturas biológicas tais como grupos neuronais, desde que o espaço de estados dos osciladores seja cuidadosamente definido.

Referências

- [1] MISHRA, S., AYYUB, B. M. Shannon entropy for quantifying uncertainty and risk in economic disparity, *Risk Analysis*, Wiley Online Library. v. 39, n. 10, 2160–2181, 2019.
- [2] TOWNSEND, A., STILLMAN, M., STROGATZ, S. H. Dense networks that do not synchronize and sparse ones that do, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2020. DOI: 10.1063/5.0018322.
- [3] YONEDA, R., TATSUKAWA, T., TERAMAE, J. The lower bound of the network connectivity guaranteeing in-phase synchronization. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP Publishing LLC, v. 31, n. 6, 063124, 2021. DOI: 10.1063/5.0054271.

Cálculo do vetor para o tamanho final de uma epidemia em um modelo SIR estocástico

Michelle Lau de Almeida¹, Zochil González Arenas²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Computacionais, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

²Departamento de Matemática Aplicada, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

A modelagem epidemiológica é útil para examinar a disseminação de doenças e identificar estratégias para controlá-las. Através do uso de modelos epidemiológicos estocásticos, é possível incorporar certa aleatoriedade nos parâmetros e obter a distribuição de probabilidade dos possíveis resultados da evolução da doença. Essa abordagem permite explorar vários cenários para a dinâmica evolutiva da doença, ponderados por suas probabilidades. Assim, uma modelagem mais realista é realizada quando são considerados fenômenos sobre os quais não há conhecimento suficiente ou que podem ser aleatórios. A probabilidade de ocorrência de um surto, a duração esperada, assim como a distribuição de probabilidade do tamanho final de uma epidemia são algumas propriedades exclusivas dos modelos epidemiológicos estocásticos [1].

Neste trabalho, considera-se uma versão estocástica do modelo (S)uscetível-(I)nfetado-(R)ecuperado, conhecido como modelo SIR [5], usando Cadeias de Markov de Tempo Contínuo (SIR CTMC). Os modelos epidemiológicos estocásticos formulados a partir de Cadeias de Markov são de grande utilidade pois incorporam o aspecto de aleatoriedade que é de vital importância para a modelagem precisa de muitos processos, ao mesmo tempo que são manipuláveis graças à propriedade de Markov [6]. Para muitos modelos, a simulação estocástica tem sido a única maneira de calcular as propriedades antes referidas, mas isso tem a desvantagem de exigir uma análise estatística sobre muitas realizações. Com o aumento dos recursos computacionais, métodos numéricos de solução são hoje uma proposta atraente para esse tipo de modelo [2,4]. No entanto, o elevado custo computacional continua a ser uma dificuldade para ampliar o seu uso. Dessa forma, o desenvolvimento ou aprimoramento de estratégias para melhorar a eficiência computacional, bem como a precisão, são um fator primordial nesta área de pesquisa.

Em epidemiologia, uma propriedade muito importante a ser estabelecida, tanto para inferência sobre uma epidemia, quanto para a tomada de decisões aplicadas à saúde pública, refere-se ao tamanho final da epidemia. O tamanho final é o número total de indivíduos que contraíram a doença ao longo do tempo de duração da epidemia. A estimação do tamanho final é um assunto de pesquisa atual e de amplo interesse, enfrentado através de diversas abordagens [2-4]. Usando cadeias de Markov, pode-se encontrar a distribuição do tamanho final, detalhando a probabilidade de cada um dos resultados possíveis de uma epidemia.

Para calcular a distribuição de probabilidade do tamanho final no modelo SIR CTMC, determinamos a Matriz de Transição da Cadeia de Markov Incorporada, também denominada *Embedded Markov Chain* (EMC). A matriz de transição, denominada $P_N = (\tilde{p}_{kl})$ é uma matriz estocástica e quadrada de dimensão $(N+1)(N+2)/2$, onde N é o tamanho total da população e os parâmetros k e l variam de 1 a $(N+1)(N+2)/2$. O tamanho final representa a força da epidemia, ou seja, quantos indivíduos foram infectados no total. Em geral, para qualquer população de tamanho N , começando com um indivíduo infectado, o número máximo de transições até ocorrer a absorção,

¹michelle.lau@ime.uerj.br

²zochil@ime.uerj.br

ou seja, quando não há mais indivíduos infectados, é $2N - 1$. Além disso, o conjunto das probabilidades de estado, no instante t , é denotado pelo vetor $p(t) = (p_1(t), \dots, p_{(N+1)(N+2)/2}(t))$. Portanto, é possível encontrar o vetor com as probabilidades de absorção usando a matriz de transição P_N . Em particular,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} p(t) = p(2N - 1) = (P_N)^{2N-1} p(0). \quad (6.30)$$

O resultado do cálculo da Eq.6.30 nos dá o vetor referente à distribuição de probabilidade do tamanho final da epidemia. Através do cálculo das potências da matriz P_N tem-se acesso as dinâmicas temporais do sistema. Entretanto, pode-se notar que para tamanhos de população muito grandes, a matriz de transição vai ser, correspondentemente, de grande porte. Além disso, será necessário calcular potências de uma ordem muito alta, gerando um elevado custo computacional. Isso inviabiliza o uso desta modelagem no estudo epidemiológico para populações muito grandes, ao tempo que torna como um objeto de estudo a procura de métodos de cálculo eficientes.

Devido a esta limitação, deduzimos a forma fechada para o vetor de tamanho final da epidemia para um modelo SIR CTMC. A expressão obtida permite acessar esta informação sem a necessidade do cálculo de potências de alta ordem de matrizes de grande porte, que é um método bem estabelecido para o cálculo desta propriedade para modelos descritos por Cadeias de Markov.

A partir da análise do vetor final para diversos tamanhos de população, encontramos um padrão que permite identificar cada elemento deste vetor, de acordo com o valor de N .

Seja k o índice que identifica a posição de um dado elemento no vetor final. O primeiro elemento do vetor final coincide sempre com a probabilidade

$$\tilde{p}_{N-1} \quad (6.31)$$

que corresponde a $\tilde{p}_{N-k}$ para $k = 1$.

O segundo elemento do vetor final, ou seja, para $k = 2$, é dado por

$$\tilde{p}_{N-2}^2 (1 - \tilde{p}_{N-1}). \quad (6.32)$$

Este elemento é obtido ao substituir o valor $k = 2$ na forma geral $\tilde{p}_{N-k}^2 (1 - \tilde{p}_{N-k+1})$.

O valor do k -ésimo elemento, para $2 < k \leq N$, é obtido através da expressão

$$\tilde{p}_{N-k}^2 \left(\sum_{i_1=N-k}^{N-(k-1)} \tilde{p}_{i_1} \left(\sum_{i_2=i_1}^{N-(k-2)} \tilde{p}_{i_2} \left(\cdots \left(\sum_{i_{k-2}=i_{k-3}}^{N-(k-(k-2))} \tilde{p}_{i_{k-2}} \right) \right) \right) \right) \left(\prod_{i=(N-k)+1}^{N-1} (1 - \tilde{p}_i) \right). \quad (6.33)$$

Com as expressões (6.31), (6.32) e (6.33) temos acesso ao vetor final, que fornece a distribuição de probabilidade do tamanho final da epidemia, sem a necessidade de calcularmos a potência $2N - 1$ da matriz P_N . A expressão encontrada para este vetor em forma fechada é um resultado inédito.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da FAPERJ e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] ALLEN, L. J. S. An Introduction to Stochastic Epidemic Models. *Mathematical Epidemiology*, Springer, 3, 81-130, 2008.

- [2] BLACK, A. J., ROSS, J. V. Computation of epidemic final size distributions. *Journal of theoretical biology*, 367, 159-165, 2015.
- [3] BRAUER, F. A final size relation for epidemic models of vector-transmitted diseases. *Infectious Disease Modelling*, 2, 1, 12-20, 2017.
- [4] HOUSE, T., ROSS, J. V., SIRL, D. How big is an outbreak likely to be? Methods for epidemic final-size calculation. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 469, 2150, 20120436, 2013.
- [5] KERMACK, W. O., MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, The Royal Society London, v. 115, chap. 23, 700-721, 1927.
- [6] NORRIS, J. R. *Markov chains*. Cambridge University Press, 1998.



Melanoma maligno e imunoterapia de células CAR-T: um modelo matemático

Guilherme Rodrigues¹, Jairo G. Silva², Daniela S. Santurio³, Paulo F. A. Mancera⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Biometria, IBB/UNESP, Botucatu, SP

² IFMT, Barra do Garças, MT

³ LNCC, Petrópolis, RJ

⁴ IBB/UNESP, Botucatu, SP

Resumo

O câncer de pele do tipo melanoma é um dos tipos mais agressivos de câncer. Embora possua baixa incidência na população de modo geral, ele possui alto potencial para provocar metástases, fato que reduz de maneira drástica a sobrevida do paciente, caso seja descoberto tardiamente. Suas características imunogênicas, que incluem a capacidade de recrutamento de células do sistema imune, principalmente macrófagos associados tumores (TAM, *tumour-associated macrophages*), tem impacto negativo nas terapias comumente utilizadas, elevando a necessidade do desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais eficazes. Neste sentido, a imunoterapia com células CAR-T (CAR, *chimeric antigen receptor*) consiste em uma nova abordagem imunoterapêutica que, embora tenha exibido resultados promissores contra malignidades hematológicas, ainda não obteve bons resultados contra cânceres sólidos, necessitando de investigações acerca dos mecanismos de falha [2,5].

Neste trabalho, desenvolvemos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para descrever a dinâmica do melanoma em estágio avançado (T) munido de um microambiente tumoral imunossupressor devido à presença de TAM (M), e um tratamento imunoterápico com células CAR-T (C) [1,3,4]. O modelo matemático proposto é expresso como segue:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \alpha_1 T \left(1 - \frac{T}{K_1}\right) (1 + \beta_1 M) - \mu_1 CT, \\ \frac{dM}{dt} = \alpha_2 MT \left(1 - \frac{M}{K_2}\right) - \kappa_2 M, \\ \frac{dC}{dt} = \frac{\alpha_3 CT}{K_3 + T} - \frac{\gamma_3 CT}{K_4 + C} - \theta_3 MC - \kappa_3 C. \end{cases} \quad (6.34)$$

Com relação aos parâmetros associados ao modelo, α_1 representa a taxa de proliferação das células tumorais até uma capacidade de suporte K_1 , β_1 representa a taxa de proliferação tumoral devido à ação pró-tumoral dos macrófagos, μ_1 representa a taxa de mortalidade de células tumorais devido ação citotóxica das células CAR-T, α_2 descreve a taxa de recrutamento de macrófagos promovida pelo tumor até uma capacidade de suporte K_2 , κ_2 refere-se a taxa de apoptose dos macrófagos, α_3 e γ_3 representam, respectivamente, a taxa de proliferação e exaustão das células CAR-T devido às células tumorais, K_3 e K_4 representam, respectivamente as taxas de saturação

¹g.rodrigues2@unesp.br

²jairo.gomes@ifmt.edu.br

³danielassanturio@gmail.com

⁴paulo.mancera@unesp.br

de expansão e inibição das células CAR-T, κ_3 representa a taxa de apoptose das células CAR-T e, finalmente, θ_3 representa a taxa de inibição das células CAR-T devido à interação com macrófagos.

Os pontos de equilíbrio associados ao modelo (6.34) e estabilidade linear são expressos na Tabela 6.4, a seguir:

Table 6.4: Resumo dos pontos de equilíbrio associados ao modelo proposto e estabilidade linear.

Pontos de Equilíbrio	Condições de Existência e Observações	Estabilidade
$E_0 = (0, 0, 0)$	Ponto de equilíbrio trivial	Instável
$E_1 = (K_1, 0, 0)$	Sempre existe	LAE ¹
$E_2 = \left(\tilde{T}^*, 0, \frac{\alpha_1}{\mu_1} \left(1 - \frac{\tilde{T}^*}{K_1} \right) \right)$	$\tilde{T}^* \leq K_1$	Espiral estável
$E_3 = \left(K_1, \frac{K_2(K_1\alpha_2 - \kappa_2)}{\alpha_2 K_1}, 0 \right)$	$\alpha_2 \geq \frac{\kappa_2}{K_1}$	LAE
$E_1^c = \left(T_1^*, M_1^*, \frac{-T_1^{*2}\gamma_3 + (-\gamma_3 K_3 - K_4(\theta_3 M_1^* - \alpha_3 + \kappa_3))T_1^* - K_3 K_4(\theta_3 M_1^* + \kappa_3)}{(\theta_3 M_1^* - \alpha_3 + \kappa_3)T_1^* + K_3(\theta_3 M_1^* + \kappa_3)} \right)$	$T_1^* = \frac{((K_1(\beta_1 K_2 + 1)\alpha_2 + K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 - C^*K_1\alpha_2\mu_1) + \sqrt{\Delta}}{2(\alpha_1\alpha_2(\beta_1 K_2 + 1))}$ $M_1^* = \frac{K_2(-\sqrt{\Delta} + ((-K_2\beta_1 - 1)K_1\alpha_2 - K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 + C_1^*K_1\alpha_2\mu_1)}{-\sqrt{\Delta} + ((-K_2\beta_1 - 1)K_1\alpha_2 - K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 + C_1^*K_1\alpha_2\mu_1}$	Avaliado numericamente
$E_2^c = \left(T_2^*, M_2^*, \frac{-T_2^{*2}\gamma_3 + (-\gamma_3 K_3 - K_4(\theta_3 M_2^* - \alpha_3 + \kappa_3))T_2^* - K_3 K_4(\theta_3 M_2^* + \kappa_3)}{(\theta_3 M_2^* - \alpha_3 + \kappa_3)T_2^* + K_3(\theta_3 M_2^* + \kappa_3)} \right)$	$T_2^* = \frac{((K_1(\beta_1 K_2 + 1)\alpha_2 + K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 - C^*K_1\alpha_2\mu_1) - \sqrt{\Delta}}{2(\alpha_1\alpha_2(\beta_1 K_2 + 1))}$ $M_2^* = \frac{K_2(\sqrt{\Delta} + ((-K_2\beta_1 - 1)K_1\alpha_2 - K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 + C_2^*K_1\alpha_2\mu_1)}{\sqrt{\Delta} + ((-K_2\beta_1 - 1)K_1\alpha_2 - K_2\beta_1\kappa_2)\alpha_1 + C_2^*K_1\alpha_2\mu_1}$	Avaliado numericamente

¹LAE: Linearmente assintoticamente estável para um dado conjunto de parâmetros.

Através da escolha apropriada de parâmetros oriundos da literatura, realizamos simulações computacionais considerando alguns cenários de relevância clínica para compreender o papel dos TAM nos mecanismos de falha do tratamento imunoterapêutico. Além disso, devido às incertezas intrínsecas aos parâmetros do modelo, realizamos uma análise de sensibilidade dos parâmetros.

Dentre os principais resultados obtidos, o modelo proposto conseguiu descrever as fases cinéticas das células CAR-T, características a sua dinâmica, além de observar que os macrófagos possuem grande relevância em cenários de fracasso do tratamento, sendo que a modulação das doses iniciais bem como o emprego de imunoterapia em ciclos podem aumentar o tempo de controle tumoral mesmo sob condições de imunossupressão.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] EFTIMIE, R., HAMAM, H. Modelling and investigation of the CD4+ T cells — Macrophages paradox in melanoma immunotherapies, *J. Theor. Biol.*, 2017. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.02.022.
- [2] INCA. Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde. *Brasil - estimativa dos casos novos: Estimativas para o ano de 2023*. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>. Acesso em: 3 dez 2022.
- [3] LEÓN-TRIANA, O., PÉREZ-MARTÍNEZ, A., RAMÍREZ-ORELLANA, M., *et al.* Dual-target CAR-Ts with on-and off-tumour activity may override immune suppression in solid cancers: A mathematical proof of concept, *Cancers*, 2021. DOI: 10.3390/cancers13040703.
- [4] SAHOO, P., YANG, X., ABLER, D., *et al.* Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data, *J. R. Soc. Interface*, 2020. DOI: 10.1098/rsif.2019.0734.
- [5] SOLTANTOYEH, T., AKBARI, B., KARIMI, A., *et al.* Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for Metastatic Melanoma: challenges and Road Ahead, *Cells*, 2021. DOI: 10.3390/cells10061450.

Population dynamics in the triplet annihilation model with a mutating reproduction rate

Ronald Dickman¹

Departamento de Física and National Institute of Science and Technology for Complex Systems, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Resumo

I study a population model in which the reproduction rate λ is inherited with mutation, favoring fast reproducers in the short term, but conflicting with a process that eliminates agglomerations of individuals. The principal motivation for this study is to determine under which conditions a population evolving toward ever-higher reproduction rates (which in a uniform system would go extinct) can nevertheless evade extinction due to fluctuations. The model analysed here is a variant of the *triplet annihilation model* [1], a spatial stochastic model or interacting particle system [2] in which organisms (“particles”) reproduce and diffuse on a lattice, subject to annihilation when (and only when) occupying three consecutive sites. For diffusion rates below a certain value, the population possesses two “survival strategies”: (i) rare reproduction ($0 < \lambda < \lambda_{c,1}$), in which a low density of diffusing particles renders triplets exceedingly rare, and (ii) frequent reproduction ($\lambda > \lambda_{c,2}$). For λ between $\lambda_{c,1}$ and $\lambda_{c,2}$ there is no active steady state, i.e., a population with a fixed reproduction rate will go extinct. These conclusions are based on stochastic simulations on a one-dimensional lattice and approximate, mean-field-like analyses.

In the present study, each time a new organism appears, it inherits the reproduction rate of the parent plus a noise with zero-mean and finite variance (a uniform random variable centered at zero.) In the rare-reproduction regime, a mutating λ leads to stochastic boom-and-bust cycles in which the reproduction rate fluctuates upward in certain regions, only to lead to extinction as the local value of λ becomes excessive. The global population can nevertheless survive due to the presence of other regions, with reproduction rates that have yet to drift upward [3]. These findings are based on stochastic simulations. Mean-field analyses are currently under development.

Acknowledgment

This work was supported by CNPq, Brazil, under grant No. 303766/2016-6.

Referências

- [1] DICKMAN, R. *Phys. Rev. B*, 40, 7005, 1989.
- [2] LIGGETT, T. *Interacting Particle Systems*, Springer-Verlag, New York, 1985.
- [3] DICKMAN, R. *Physica A*, 576, 126066, 2021.

¹dickman@fisica.ufmg.br

Um modelo para a propagação da epidemia de covid-19 em Jequié-BA

José Eduardo Jesus da Silva¹, João Frederico da Costa Azevedo Meyer², Claudia Mazza Dias³

¹DCT, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil

²IMMEC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

³DTL, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

Neste trabalho se propõe um modelo compartimental para o estudo do espalhamento da epidemia da Covid-19, considerando um parâmetro para representar eficiência de eventuais estratégias não farmacológicas de mitigação da doença. A propagação da Covid-19 no Município de Jequié-BA foi então estudada, evidenciando a importância da adoção de medidas não farmacológicas no controle da doença na região.

Este trabalho é parte inicial de um esforço bem maior que visa simular como tomadas de decisão de contingenciamento e enfrentamento de uma epidemia numa cidade maior (centro regional) afetam o comportamento dessa enfermidade na região circunvizinha, onde as cidades, em geral bem menores, dependem desse centro regional. Assim, o presente modelo representa a primeira abordagem do problema, considerando apenas a dinâmica da propagação da Covid-19 na cidade de Jequié, considerada um importante centro regional do sudoeste da Bahia. O modelo proposto por Choi e Ki [2], foi adaptado para considerar fenômenos importantes na propagação da Covid-19, como a perda de imunidade, por exemplo; considera a transmissão por hospitalizados, e ainda introduz o efeito da adoção de medidas não farmacológicas. Assim, no modelo proposto têm-se a variação no tempo t dos seguintes estados da população: S - indivíduos suscetíveis, E - indivíduos expostos ou latentes, I - indivíduos infecciosos, H - indivíduos infecciosos hospitalizados e R - indivíduos recuperados, sendo então descrito pelo sistema não linear de equações diferenciais ordinárias,

$$\begin{cases} \dot{S} = -S \frac{(\psi\beta I + \alpha H)}{N} + bN + \nu R - \mu_N S \\ \dot{E} = S \frac{(\psi\beta I + \alpha H)}{N} - (\sigma + \mu_N) E \\ \dot{I} = \sigma E - (\delta + \gamma_1 + \mu_N + \mu_D) I \\ \dot{H} = \delta I - (\gamma_2 + \mu_N + \mu_H) H \\ \dot{R} = \gamma_1 I + \gamma_2 H - (\mu_N + \nu) R \end{cases} \quad (6.35)$$

sujeitas às suas condições iniciais, e onde $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + H(t) + R(t)$ expressa a população no tempo t . μ_N , μ_D e μ_H representam taxas de mortalidade natural, induzida pela doença para indivíduos infecciosos não hospitalizados, e induzida para a doença para indivíduos infecciosos hospitalizados, respectivamente. As taxas γ_1 e γ_2 são taxas de recuperação para indivíduos infecciosos não hospitalizados e hospitalizados, respectivamente. Enquanto que β e α representam transmissibilidade da doença por indivíduos infecciosos não hospitalizados e hospitalizados, respectivamente, e também são funções dependentes do tempo. Representa-se por b a taxa de natalidade. Esta se faz presente no modelo (6.35) para permitir futuras simulações a médio e longo prazos, inclusive por se visualizar o futuro caráter endêmico da doença. Considera-se σ^{-1} o período de latência da doença. No modelo, δ representa a hospitalização e é considerada

¹j261231@dac.unicamp.br

²jmeyer@unicamp.br

³mazzaclaudia@gmail.com

uma função temporal. Além disso, utiliza-se $\psi(t)$ como um fator de redução na transmissibilidade em consequência de eventuais estratégias não farmacológicas de mitigação da doença adotadas por parte das autoridades sanitárias e pela própria população. Para o ajuste dos casos ativos notificados utilizou-se o método de mínimos quadrados, obtendo-se funções temporais da Tabela 6.5 (Figura 6.20). Foi realizada a análise qualitativa do modelo (6.35), com a determinação

Table 6.5: Funções temporais $\psi(t)$, $\beta(t)$, $\delta(t)$ e $\alpha(t)$.

$\psi(t)$	$\beta(t)$	$\delta(t)$	$\alpha(t)$	Intervalo
1	1.555×10^{-1}	6.300×10^{-3}	0.01	em $t = 0$
5.449×10^{-1}	2.906×10^{-1}	1.073×10^{-2}	0.20	$0 < t \leq 120$
2.395×10^{-1}	2.106×10^{-1}	2.300×10^{-2}	0.10	$120 < t < 145$
1.0022×10^{-4}	1.002×10^{-4}	1.000×10^{-5}	0.10	$145 \leq t \leq 180$

de seus pontos de equilíbrio. Através do critério de estabilidade de Routh-Hurwitz, foi estudada a estabilidade do equilíbrio livre da doença e do equilíbrio endêmico. O Número básico de reprodução foi determinado através do método da próxima geração. Os resultados numéricos com 180 dias foram obtidos considerando-se casos ativos para a primeira onda da Covid-19 no Município de Jequié-BA (23/03/20 como t_0). Na análise utilizou-se ainda os seguintes parâmetros estimados: $\mu_D = 1.0000766 \times 10^{-5} \text{ dia}^{-1}$ e $\mu_H = 1.000925 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$. Os resultados (Figura 6.20) ressaltam a importância de uma efetiva adoção de medidas não farmacológicas, o que pode ter ocasionado o decaimento da transmissão da doença; principalmente, entre o 5º e o 6º mês do início da epidemia. Conclusão obtida ao se comparar o forte decaimento dos parâmetros β e ψ do modelo ajustado para os casos ativos notificados da doença, observando-se que após o 145º dia os efeitos da adoção de medidas sanitárias na região se tornaram consistentes.

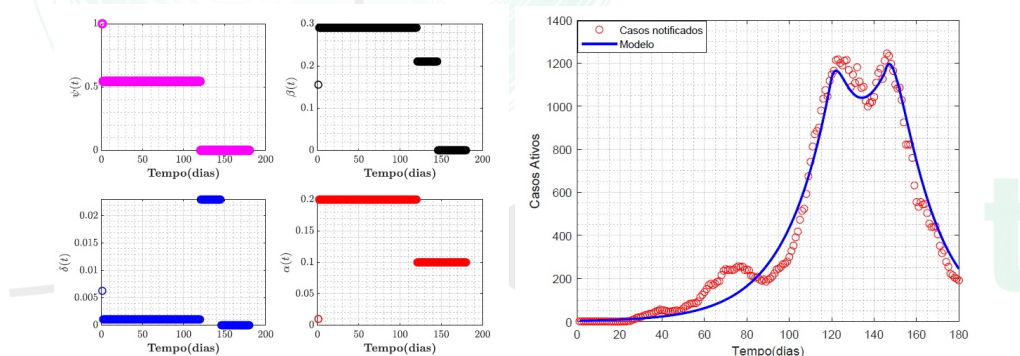


Figure 6.20: À esquerda, as funções $\psi(t)$, $\beta(t)$, $\delta(t)$ e $\alpha(t)$. À direita, os casos ativos da Covid-19 no Município de Jequié-BA, com: $\gamma_1 = 7.143 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$ [2], $\gamma_2 = 1 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$ [1], $b = 1.742 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$ (adotado), $\sigma = 1.9231 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$ [3], $v = 5.556 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$ [3], $S_0 = S(0) = 156.000$, $E_0 = E(0) = 5$, $I_0 = I(0) = 1$, $H_0 = H(0) = 0$ e $R_0 = R(0) = 0$.

Referências

- [1] AMAKU, M., COVAS, D. T., COUTINHO, F. A. B., AZEVEDO NETO, R. S. A., STRUCHINER, C., WILDER-SMITH, A., MASSAD, E. Modelling the test, trace and quarantine strategy to control the COVID-19 epidemic in the state of São Paulo, Brazil. *Infectious Disease Modelling*, v. 6, 46-55, 2021.
- [2] CHOI, S., KI, M. Estimating the reproductive number and the outbreak size of Covid-19 in Korea. *Epidemiology and health*, v. 42, e2020011, 2020.

- [3] XIANG, Y., JIA, Y., CHEN, L., GUO, L., SHU, B., LONG, E. COVID-19 epidemic prediction and the impact of public health interventions: A review of COVID-19 epidemic models. *Infectious Disease Modelling*, v. 6, 324-342, 2021.



Modelagem matemática e computacional da farmacocinética do paracetamol e o estudo de sua toxicidade

Larissa Cristine França de Albuquerque¹, Carlos Mauricio Rabello de Sant'Anna², Claudia Mazza Dias³

¹Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil

²Departamento de Química Fundamental, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil

³Departamento de Tecnologias e Linguagens, Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

O acetaminofeno, popularmente conhecido como paracetamol, é um medicamento vastamente utilizado, considerado o analgésico e antipirético de maior adesão no mundo inteiro [4]. Devido ao seu baixo custo e à facilidade de aquisição, há uma tendência à automedicação, o que pode gerar a hepatotoxicidade [6]. Após a ingestão de uma dose elevada, ocorre a formação de um metabólito tóxico N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI) capaz de gerar um stress oxidativo e levar à necrose dos tecidos, não só no fígado mas também nos rins. Em casos mais graves, a intoxicação pode levar à falência hepática aguda, e até mesmo à morte [5]. O antídoto atualmente utilizado nas intoxicações por paracetamol é a N-acetilcisteína (NAC), atuando no restabelecimento da glutathione no organismo. Como a NAC possui baixa biodisponibilidade, se faz necessário a administração de doses elevadas para realizar a neutralização da intoxicação, o que pode causar reações adversas no paciente [7,9]. Diante desta problemática, o objetivo deste estudo é reunir as descobertas científicas sobre a hepatotoxicidade do uso indiscriminado do paracetamol, e apresentar uma modelagem matemática dos processos envolvidos na farmacocinética do paracetamol, realizada através de um sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve, para cada fase do processo, a variação temporal das substâncias envolvidas, que permite estudar a evolução no tratamento da intoxicação por paracetamol através do uso do antídoto. Para tanto, é realizada uma adaptação do modelo apresentado em [1,8] para a dinâmica do paracetamol, de modo a incluir o efeito da NAC.

O modelo matemático é composto por um sistema de 8 equações diferenciais ordinárias que descrevem o processo de farmacocinética desde o fígado, considerando os tecidos adiposo, os tecidos bem irrigados e pouco irrigados, e variação da concentração no sangue. Tanto do paracetamol inalterado como de seus subprodutos, paracetamol glucuronido e sulfato de paracetamol.

O modelo matemático original foi modificado de modo a possibilitar a análise do efeito da medicação neutralizante em um cenário onde o paciente ingeriu uma dose considerada tóxica. Segundo Colbi e co-autores [3], "a superdosagem pode ocorrer após uma ingestão única e aguda de uma grande quantidade de paracetamol ou medicamentos que contêm paracetamol, ou por ingestão repetida de uma quantidade que excede a posologia recomendada". A admissão da NAC é o procedimento mais utilizado nesses casos, atuando no restabelecimento da glutathione no organismo. A NAC é o antioxidante principal para o funcionamento regular de todo o corpo, e também responsável por evitar sobrecargas de toxinas e infecções, assim beneficiando o metabolismo, a

¹lcfa.ufrrj@outlook.com

²santanna@ufrrj.br

³mazza@ufrrj.br

construção de músculos, força e o sistema imunológico [5]. Como antídoto para a superdosagem de paracetamol, estudos indicam que sua administração pode diminuir entre 21% e 28 % da mortalidade em caso de insuficiência hepática, quando ministrado em até 8-10 horas após a ingestão. No entanto, seu uso pode acarretar em reações alérgicas e do trato intestinal [2].

Até o presente momento, foi desenvolvido um código computacional de RK4 em Scilab, capaz de representar o sistema de equações que descrevem a metabolização do paracetamol no organismo, possibilitando a análise da concentração do fármaco e seus compostos gerados, ao longo do tempo, nos principais órgãos envolvidos. Tem-se como perspectiva para o futuro desta pesquisa, inserir o cenário de neutralização da intoxicação por paracetamol através da administração da NAC, para viabilizar a análise da eficiência do tratamento em diferentes momentos após a intoxicação, evidenciando que após 10h da ingestão da dosagem tóxica, o efeito da NAC pode não ser significativo, e em contrapartida, que a ingestão precoce da NAC apresenta-se como medida mais eficiente para neutralizar os efeitos tóxicos do paracetamol.

Referências

- [1] CASTRO, P. L. P. Farmacocinética do Paracetamol. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto - PT, 2014.
- [2] CIATOX. Apostila Intoxicação por Paracetamol, Centro de Informação e Assistência Toxicológica, Governo do Espírito Santo, Secretaria de Estado de Saúde. 2021. Disponível em: <https://ciatox.es.gov.br/Media/toxcen/Aulas/Paracetamol%20CIATox-ES%202021.pdf>. Acesso: 10/02/2023.
- [3] COLBI, D. K., NEWTON, A., Superdosagem de paracetamol, <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/337>. Acesso: 17/02/2023.
- [4] ISHITSUKA, Y., KONDO, Y., KADOWAK, D. Toxicological Property of Acetaminophen: The Dark Side of a Safe Antipyretic/Analgesic Drug?, *Biol. Pharm. Bull.*, V. 43, N. 2, 195-206, 2020. doi: 10.1248/bpb.b19-00722.
- [5] KNOLLMANN, B., BRUNTON, L., HILAL-DANDAN, R., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Education, 13rd Ed, 2018. ISBN: 978-1-25-958474-9.
- [6] LEE, W. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: Lowering the Risks of Hepatic Failure., *Hepatology*, V. 40, N. 1, 2004. DOI: 10.1002/hep.20293.
- [7] LEISE, M., POTERUCHA, J., TALWALKAR, J., Drug-Induced Liver Injury, *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, V. 89, N. 1, :95-10, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.016>.
- [8] PERY, A. R. R., BROCHOT, C., ZEMAN, F. A., MOMBELLI, E., DESMOTS, S., PAVAN, M., FIORAVANZO, E., ZALDIVAR, J. M. Prediction of dose-hepatotoxic response in humans based on toxicokinetic/toxicodynamic modeling with or without in vivo data: a case study with acetaminophen., *Toxicol Lett.*, V. 220, 2013. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.03.032.
- [9] STRAVITZ, R., LEE, W. Acute liver failure., *The Lancet*, V. 394, N. 10201, 869-881, 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.

Modelo matemático para o controle de brocas do gênero *Diatraea* em cana de açúcar com a vespa *Cotesia flavipes*

Angie Sandalie Enriquez-Jaramillo¹, Carlos Andrés Trujillo-Salazar²

¹Maestría en Biomatemáticas, Universidad del Quindío, Armenia-Quindío, Colombia

² Universidad del Quindío, Armenia-Quindío, Colombia

Resumo

O cultivo e produção da cana de açúcar é uma agroindústria muito importante na Colômbia depois do café, pois dessa produção derivam-se diferentes produtos, como por exemplo, o açúcar (*Saccharum officinarum*) e os biocombustíveis: álcool carburante, biodiesel, cogeração de energia, entre outros. Além disso, essa produção proporciona alta geração de renda e empregos, por exemplo, em 2020 foram produzidas 24.3 milhões de toneladas de cana [5]; infelizmente, essa agroindústria é afetada por pragas; na cana, as pragas são catalogadas devido ao dano produzido, como são as brocas (inseto da família dos besouros) e a semente especialmente do gênero *Diatraea*; essas brocas perfuram os colmos dos talhos da cana e uma vez no seu interior, depositam seus ovos, dos quais emergem as larvas que se alimentam da planta, impedindo o desenvolvimento natural da cana, reduzindo o conteúdo de sacarose e diminuindo a quantidade e pureza do suco extraído da mesma [4,5,10]. Na figura 6.21a) lado esquerdo, é possível apreciar uma broca do gênero *Diatraea* atacando a cana de açúcar.



Figure 6.21: a) Cana de açúcar afetada por *Diatraea indigenella* [3] lado esquerdo, b) Parasitismo da vespa *Cotesia flavipes* lado direito [9].

Ao longo dos anos, estudos que ajudem na mitigação dessas pragas têm atraído grande atenção dos pesquisadores, os quais envolvem análise do comportamento, aspectos de controle biológicos, entre outros; enquanto aos controles biológicos, temos a *Cotesia flavipes*, que é uma vespinha de 4mm do tipo parasitoide [1], como mostrado na figura 6.21b) lado direito. Esta vespa consegue controlar a praga e tem sido efetiva graças ao seu tamanho e rapidez com que consegue matá-las [2]. Além disso, é atraída pelo cheiro do excremento das larvas da praga e não apresenta nenhuma preferência por alguma espécie de brocas [6-9].

Nessa pesquisa, propõe-se o seguinte modelo matemático representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares, que descreve a dinâmica populacional entre a broca da cana de açúcar do gênero *Diatraea* (hospedeiro) e a vespa parasitoide *Cotesia flavipes*.

¹asenriquez@uniquindio.edu.co

²catrujillo@uniquindio.edu.co

$$\begin{aligned}
\frac{dB_H}{dt} &= \phi B_A(t) \left(1 - \frac{B_H(t) + B_L(t) + B_P(t)}{k} \right) - (\alpha_1 + \varepsilon_1) B_H(t) \\
\frac{dB_L}{dt} &= \alpha_1 B_H(t) - \gamma C_A(t) B_L(t) - (\alpha_2 + \varepsilon_2) B_L(t) \\
\frac{dB_P}{dt} &= \alpha_2 B_L(t) - (\alpha_3 + \varepsilon_3) B_P(t) \\
\frac{dB_A}{dt} &= \alpha_3 B_P(t) - \varepsilon_4 B_A(t) \\
\frac{dC_A}{dt} &= \theta C_I(t) - \sigma C_A(t) \\
\frac{dC_I}{dt} &= \gamma C_A(t) B_L(t) - (\theta + \delta) C_I(t)
\end{aligned} \tag{6.36}$$

Neste modelo populacional, a estabilidade de alguns pontos de equilíbrio é analisada e interpretada em termos do efeito da vespa quando utilizada como controle biológico dos barrenadores da cana de açúcar. São feitas simulações numéricas para ilustrar os resultados da estabilidade e para observar o parasitismo da vespa *Cotesia flavipes* sobre as brocas do género *Diatraea*. Como resultado, é mostrado o limiar ecológico e é demonstrado que um dos pontos de equilíbrio é local e assintoticamente estável, quando o limiar é inferior a 1. O objectivo desta palestra é apresentar o progresso e alguns resultados da pesquisa.

Referências

- [1] ARBOLEDA, B., VARGAS, G. Efficacy of *Cotesia flavipes* (Hymenoptera: Braconidae) in Reducing *Diatraea tabernella* (Lepidoptera: Crambidae) Injury in Sugar Cane. *BioOne complete*, 519–525, 2019.
- [2] ASTOLA, S., NARREA, M. Biología y comportamiento de *Cotesia flavipes* Cameron (BRACONIDAE) parasitoide de *Diatraea saccharalis* Fabricius (CRAMBIDAE). *Ecología Aplicada*, 77–83, 2019.
- [3] BUSTILLO, A. Insectos plaga y organismos benéficos del cultivo de la caña de azúcar en Colombia, Cenicaña, 2013.
- [4] BUSTILLO, A. Parasitoides, predadores y entomopatógenos que afectan las plagas de la caña de azúcar en Colombia, Cenicaña, 1-25, 2011.
- [5] Varios Autores. Sector agroindustrial de la caña, <https://www.asocana.org/publico/info.aspx?Cid=215>, 2020.
- [6] HERNANDEZ, D. Estudio de algunos aspectos biológicos de *Cotesia flavipes* Cameron (Hymenoptera: Braconidae) parasitoide de *Diatraea saccharalis* Fabricius (Lepidoptera: Crambidae). *Ontomotropica*, 69-81, 2010.
- [7] LOZANO, J. Manejo integrado del complejo barrenadores de la caña panelera en el piedemonte, 2003.
- [8] NARREA, M., ASTOLA, S. Biología y comportamiento de cotesia avipes cameron (braconidae) parasitoide de diatraea saccharalis fabricius (crambidae), *Ecología Aplicada*, 77-83, 2019.
- [9] OSORIO, P. Preferencia de cotesia flavipes (hymenoptera: Braconidae) sobre barrenadores diatraea spp. (lepidoptera: Crambidae) de caña para panela, 1-59, 2018.
- [10] SAGARPA. Ficha técnica barrenador de la caña de azúcar, 2015.

Dinâmica espaço-tempo entre células tumorais e normais e a resposta do sistema imunológico - estudo de protocolos de quimioterapia

Neyva Maria Lopes Romeiro¹, Rafaela Diogo Hresck Crespim²

¹Departamento de Matemática, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil

^{1,2}Programa de Pós Graduação em Matemática Aplicada e Computacional - PGMAC/UEL, Londrina, Paraná, Brasil

Resumo

O trabalho apresenta uma expansão do modelo matemático proposto por De Pillis e Radunskaya (2003) [1], com o objetivo de analisar a evolução do câncer de mama e sua redução, utilizando diferentes protocolos de quimioterapia em uma região retangular. Considerando que o modelo [1] é a base para várias pesquisas sobre câncer, uma avaliação espaço-tempo, para diferentes protocolos envolvendo agentes quimioterápicos, vem ao encontro com a perspectiva futura de avaliar resultados, considerando uma geometria mais realística como a mama feminina.

O modelo que envolve um sistema de equações diferenciais parciais não linear e descreve a dinâmica e as interações de células tumorais $T(x, y, t)$, normais $N(x, y, t)$ e imunológicas $I(x, y, t)$, bem como a variação da droga no organismo $Q(x, y, t)$ em relação ao espaço-tempo, é dado por:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \underbrace{K_1 \nabla^2 T}_{\text{Difusão}} + \underbrace{r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 TN - c_3 IT}_{\text{Reação}} - \underbrace{\frac{\mu T Q}{a + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (6.37)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \underbrace{K_2 \nabla^2 N}_{\text{Difusão}} + \underbrace{r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN}_{\text{Reação}} - \underbrace{\frac{\nu N Q}{b + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (6.38)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \underbrace{K_3 \nabla^2 I}_{\text{Difusão}} + s + \underbrace{\frac{\rho IT}{\chi + T} - c_1 IT - d_1 I}_{\text{Reação}} - \underbrace{\frac{\nu IQ}{b + Q}}_{\text{Tratamento}}, \quad (6.39)$$

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \underbrace{q(t) - \lambda Q}_{\text{Tratamento}}, \quad (6.40)$$

em que K_i , $i = 1, 2, 3$, representam as constantes de difusão, r_j , $j = 1, 2$ indicam as taxas de crescimento e b_j a taxa de saturação das células tumorais e normais, respectivamente. As constantes c_w , $w = 1, \dots, 4$, representam coeficientes de competição, s é a taxa de afluência na ausência de tumor, d_1 é a taxa per capita de modalidade de células imunológicas na presença de tumor, e o termo não linear $\frac{\rho IT}{\chi + T}$ modela a resposta imunológica na presença de células tu-

¹nromeiro@uel.br

²rafaelahrescak@hotmail.com

morais, sendo ρ e χ constantes positivas. Em relação à presença do agente quimioterápico Q , tem-se que as variáveis a e b determinam a saturação do efeito em resposta à droga, λ é a taxa de decaimento do agente quimioterápico, μ é a taxa de tratamento das células tumorais, e v é a taxa de mortalidade das células saudáveis devido ao tratamento. O modelo, equações (6.37)-(6.40), é resolvido sobre o domínio $\omega = [0, L] \times [0, L]$, sendo L a escala de comprimento e a densidade inicial do tumor é centrada no ponto $(L/2, L/2)$ e condições iniciais [2], dadas por $T(x, y, 0) = \xi e^{-\varpi^2/\varepsilon}$, $N(x, y, 0) = 1 - 0.5T(x, y, 0)$, $I(x, y, 0) = 0.5T(x, y, 0)$ e $Q(x, y, 0) = q_a$, $\varpi = \sqrt{(x - L/2)^2 + (y - L/2)^2}$, sendo ξ e ε constantes positivas. As condições de fronteira são do tipo *Dirichet*, para T e Q , e *Neumann*, para N e I .

Considerando $\mathbf{u} = [T(x, y, t) \ N(x, y, t) \ I(x, y, t)]^T$, as equações (6.37)-(6.39) tornam-se $\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = K_i \nabla^2 \mathbf{u} + g(\mathbf{u})$ e g corresponde ao vetor da soma dos termos de reação e de tratamento.

Discretizando as equações do modelo, no qual as derivadas temporais foram aproximadas pelo método de Crank-Nicolson e as espaciais por diferenças centrais, tem-se $\frac{\mathbf{u}_{i,j}^{n+1} - \mathbf{u}_{i,j}^n}{\Delta t} = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{u}_{i,j}^n + \nabla \mathbf{u}_{i,j}^{n+1}) + \frac{1}{2}(g(\mathbf{u}_i^n) + g(\mathbf{u}_i^{n+1}))$ e $\frac{Q_{i,j}^{n+1} - Q_{i,j}^n}{\Delta t} = q(t_\tau) - \lambda \frac{1}{2}(Q_i^n + Q_i^{n+1})$, onde τ representa o dia/tempo da aplicação. Para fins de comparação, analisa-se o comportamento das células sem a presença da quimioterapia, $q(t_\tau) = 0$, e dois protocolos de tratamento com drogas quimioterápicas $q(t_\tau) = 370$ e $q(t_\tau) = 600$ mg, aplicados em ciclos de 21 dias, ou seja $t_\tau = 21c$, $c = 0 \dots 3$. Avalia-se ainda, as variações das densidades, considerando resultados nos quais os coeficientes de difusão do modelo são nulos e $K_1 = 2.5 \times 10^{-7}$ e $K_2 = K_3 = 2.5 \times 10^{-6}$.

A Figura 1 apresenta as soluções do modelo bidimensional onde o comando cell2mat do Matlab gera as soluções das densidades das células para t e para (x, t) .

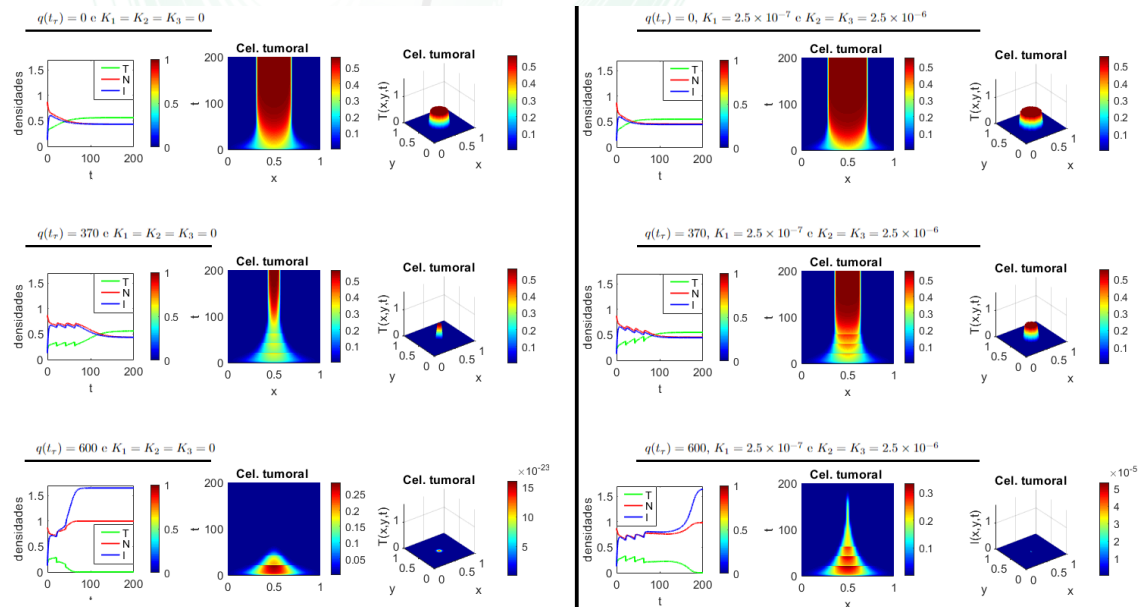


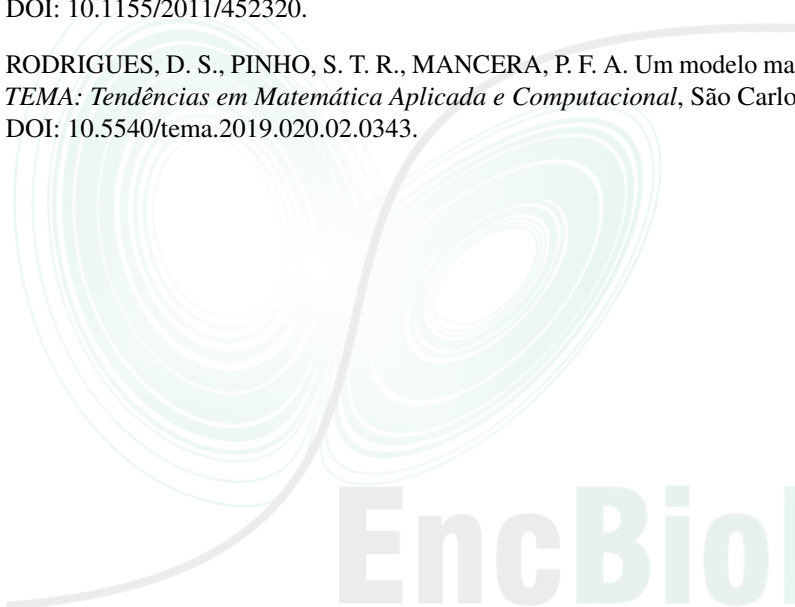
Figure 6.22: Resultados do modelo para $t_f = 200$, $q(t_\tau) = 0, 370$ e 600 mg. Considera-se nas simulações $K_i = 0$, $i = 1, 2, 3$ (lado esquerdo da figura), $K_1 = 2.5 \times 10^{-7}$ e $K_2 = K_3 = 2.5 \times 10^{-6}$ (lado direito da figura).

Verifica-se que os resultados das simulações do modelo sem um tratamento, $q(t_\tau) = 0$, resultam em situações nos quais tem-se um paciente com sistema imunológico comprometido. Quanto ao modelo considerando os protocolos de tratamento, observa-se que as simulações resultam em

densidades de células que apresentam alternância entre os pontos de equilíbrio estáveis do modelo, sendo $(0.55690, 0.44474, 0.43977)$ e $(0, 1, 1.65)$ [3], $q(t_\tau) = 370$ e $q(t_\tau) = 600$ mg, respectivamente. Observa-se que o modelo para $q(t_\tau) = 600$ mg resulta em um sistema imunológico saudável para t próximo de 70 e de 200 dias, se o modelo considera difusão nula ou não, respectivamente. Nos resultados das simulações ao considerar coeficientes de difusão não nulos (lado esquerdo da Figura 1), tem-se respostas mais lentas do sistema imunológico, ilustrando que o tratamento pode ser bem aceito para algum organismo e não para outro, levando a recidiva do câncer, ou reaparecimento da doença.

Referências

- [1] DE PILLIS, L. G., RADUNSKAYA, A. The dynamics of optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 37, 1221-1244, 2003. DOI: 10.1016/S0895-7177(03)00133-X.
- [2] KOLEV, M., ZUBIK-KOWAL, B. Numerical solutions for a model of tissue invasion and migration of tumour cells. *Computational and mathematical methods in medicine*, v. 2011, Article ID 452320, 16 P. DOI: 10.1155/2011/452320.
- [3] RODRIGUES, D. S., PINHO, S. T. R., MANCERA, P. F. A. Um modelo matemático em quimioterapia, *TEMA: Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, São Carlos, v. 13, n. 1, 01–12, 2012. DOI: 10.5540/tema.2019.020.02.0343.

The logo for EncBioMat features a stylized, light green graphic of two overlapping, concentric, teardrop-like shapes. A thin, curved line sweeps across the bottom of these shapes. Below the graphic, the text "EncBioMat" is written in a large, bold, light green sans-serif font.

EncBioMat

Absorção dos Neandertais na população humana: uma visão pelo processo de Moran em grafos

Armando G. M. Neves¹, Evandro Pereira de Souza²,

^{1,2}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Resumo

Por muito tempo a comunidade científica defendeu um modelo de *Origem Única Africana* para a humanidade. Tal modelo preconiza que a espécie *Homo sapiens* teria se originado de um grupo *anatomicamente moderno* (AM) que teria emigrado da África entre cerca de 100 mil a 200 mil anos atrás e substituído – sem mistura genética [2]– outros hominídeos que habitavam o resto do mundo naquela época. O mais famoso destes outros grupos hominídeos são os Neandertais, que habitaram a Europa e o oeste da Ásia e que desapareceram cerca de 30 mil anos atrás.

A Origem Única Africana já era disputada por alguns pesquisadores [7,9] que afirmavam que era possível que os Neandertais e outros grupos poderiam ter contribuído, embora fosse inquestionável a maior participação do grupo africano AM na constituição da humanidade. O papel dos Neandertais na composição de nossa espécie foi definitivamente esclarecido pelo trabalho experimental do grupo de Svante Pääbo, que conseguiu, primeiro, realizar o sequenciamento do DNA mitocondrial de fósseis Neandertais [5] e, posteriormente, do DNA nuclear [4] destes. Este último mostrou de maneira definitiva que os Neandertais contribuíram com algo entre 1% e 4% dos genes que aparecem em humanos vivos não africanos. Pääbo foi agraciado com o Prêmio Nobel de Medicina de 2022 por esse trabalho.

Sabendo da contribuição dos Neandertais para a humanidade, uma outra questão importante é a de saber como teria sido a mistura dos dois grupos. Green et al. [4] já sugeriam que essa mistura deve ter acontecido no Oriente Médio. Bar-Yosef [1] apontava que as cavernas de Skhul e Kafzeh em Israel foram ocupadas sucessivamente pelos africanos e pelos Neandertais ao longo de 130 mil anos, trocando de um grupo para o outro várias vezes, o que leva a crer que o processo teria sido lento. Neves e Serva [8] propuseram um modelo baseado em *neutralidade* adaptativa de um grupo sobre o outro: nem Neandertais, nem africanos AM teriam vantagem evolutiva. Com isto, o processo de mistura teria sido lento e o eventual predomínio dos africanos seria uma consequência da *deriva genética*.

Kolodny e Feldman [3] levaram adiante a proposta da neutralidade com um modelo “parecido” com um processo de Moran com migração, que também incluía o *isolamento geográfico* dos dois grupos. Sejam N_1 a população inicial de africanos AM e N_2 a população inicial de Neandertais. Vamos supor que a população total $N_1 + N_2$ permaneceu constante por muito tempo. No processo de Moran neutro, mas sem isolamento geográfico, não é difícil mostrar que a probabilidade de fixação do grupo africano AM é de $\frac{N_1}{N_1 + N_2}$. Através de simulações computacionais do modelo, Kolodny e Feldman mostraram que com neutralidade e isolamento geográfico, a probabilidade de que ao final restassem somente os africanos AM era, supondo $N_1 > N_2$, substancialmente maior do que $\frac{N_1}{N_1 + N_2}$. Eles chegam a conjecturar, baseados em argumentos qualitativos, que a probabilidade seria “algo menor” que $\frac{N_1^2}{N_1^2 + N_2^2}$. Embora a probabilidade de fixação do processo de Moran possa ser calculada exatamente em vários casos [6], a inclusão do isolamento geográfico dificulta ou impossibilita a solução exata do modelo de Kolodny e Feldman.

¹aneves@mat.ufmg.br

²epereiradeso@outlook.com

A maioria dos modelos da Biologia Matemática pressupõe que as interações entre os indivíduos de uma população são “todos com todos de maneira igual”. Nos últimos anos temos nos ocupado com o estudo do efeito sobre a evolução de uma população de algum tipo de estrutura que viole a hipótese acima. O isolamento geográfico é um exemplo dessa estruturação. Embora o processo de Moran em uma população estruturada seja substancialmente mais complicado que em uma população sem estrutura [6], Yagoobi e Traulsen [10] desenvolveram uma *aproximação de baixa migração* que permite, dentro dessa aproximação, o cálculo exato de probabilidades de fixação em alguns casos.

Em nossa apresentação vamos discutir o contexto biológico do modelo de Kolodny e Feldman. Mostraremos que a aproximação de Yagoobi e Traulsen pode ser usada nesse modelo e permite o cálculo da probabilidade de que os africanos AM sejam fixados. O resultado exato – na aproximação de baixa migração – é aquele quase adivinhado por Kolodny e Feldman: $\frac{N_1^2}{N_1^2 + N_2^2}$. Portanto, sustancialmente maior que $\frac{N_1}{N_1 + N_2}$ se N_1 é muito maior que N_2 .

Resumindo o resumo, a estruturação da população causada pelo isolamento geográfico aumenta muito a probabilidade de fixação dos africanos AM com relação ao caso não-estruturado, desde que N_1 seja muito maior que N_2 .

Agradecimentos

AGMN é parcialmente apoiado pelo Edital Universal da Fapemig APQ-01784-22. EPS agradece à Capes pela bolsa de doutorado recebida.

Referências

- [1] BAR-YOSEF, O. Neandertals and modern humans in western Asia. In: Akazawa T., Aoki K., Bar-Yosef O., editors, *The Chronology of the Middle Paleolithic of the Levant*. Plenum, New York, 39-56, 1999.
- [2] CURRAT, M., EXCOFFIER, L. Modern humans did not admix with Neanderthals during their range expansion into Europe. *PLOS Biol* 2, e421, 2004. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020421
- [3] KOLODNY, O., FELDMAN, M. W., A parsimonious neutral model suggests Neanderthal replacement was determined by migration and random species drift. *Nat Commun*, 8, 1040, 2017. DOI: 10.1038/s41467-017-01043-z
- [4] GREEN, R. E., KRAUSE, J., BRIGGS, A. W., MARICIC, T., STENZEL, U., et al., A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 328, 710-722, 2010. DOI: 10.1126/science.1188021
- [5] KRINGS, M., STONE, A., SCHMITZ, R. W., KRAINITZKI, H., STONEKING, M., PÄÄBO, S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans, *Cell*, 90, 19-30, 1997. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80310-4
- [6] NOWAK, M., *Evolutionary Dynamics*. The Belknap of Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 2006.
- [7] NEVES, A. G. M., MOREIRA, C. H. C. Applications of the Galton-Watson process to human DNA evolution and demography. *Physica A* 368, 132, 2006. DOI: 10.1016/j.physa.2005.11.055
- [8] NEVES, A. G. M., SERVA, M. Extremely rare interbreeding events can explain Neanderthal DNA in modern humans. *PLoS ONE*, 7(10), e47076, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0047076
- [9] SERVA, M., Lack of self-averaging and family trees. *Physica A*, 332, 387-393, 2004. DOI: 10.1016/j.physa.2003.10.038

- [10] YAGOOBI, S., TRAULSEN, A. Fixation probabilities in network structured meta-populations. *Sci Rep* 11, 17979, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-97187-6



A sazonalidade da malária no Amazonas

Rodney Carlos Bassanezi¹, Lucy Tiemi Takahashi², Anna Lígia Oenning Soares³, Sílvia Dias de Souza⁴, Mônica Helena Ribeiro Luiz⁵, Diego Ferreira Gomes⁶

¹Instituto de Matemática e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

²Departamento de Matemática, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

³Departamento de Matemática, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

⁴Departamento de Matemática, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil

⁵Departamento de Ciências e Matemática, Instituto Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil

⁶Departamento de Ensino, Instituto Federal do Maranhão, Barra do Corda, Maranhão, Brasil

Resumo

A malária é uma doença infecciosa endêmica de grandes proporções na região amazônica, assim como em outras regiões do planeta com ambientes semelhantes. Nos estados brasileiros da região amazônica concentram-se mais de 99% dos casos notificados no Brasil. A malária é transmitida pela picada da fêmea infectada, pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, do mosquito do gênero *Anopheles*, popularmente chamado de mosquito-prego. Segundo o Ministério da Saúde brasileiro, [1], qualquer pessoa pode contrair malária cujos principais sintomas são: febre alta, calafrios, tremores, sudorese e dores de cabeça. Não foi comprovada uma imunidade para essa doença, mas estão disponíveis alguns tratamentos que dependem não só da gravidade em que se encontra o paciente e da espécie do protozoário infectante, mas também da idade e do peso do paciente entre outros fatores. E caso não seja tratado adequadamente, o indivíduo pode ser fonte de infecção por meses ou anos, de acordo com a espécie parasitária. Além do risco de evoluir para um quadro mais grave e até mesmo vir a óbito.

O estudo da malária tem projetado inúmeros trabalhos de modelagem matemática. Neste trabalho propomos modelos matemáticos com novas hipóteses como, por exemplo, a influência da sazonalidade das chuvas sobre a taxa de eclosão de mosquitos fêmeas e sobre a capacidade suporte das mesmas, ou seja, modelos com periodicidade. E também consideramos a vacinação além dos tratamentos existentes, pois em 2021 a Organização Mundial da Saúde anunciou a aprovação do primeiro imunizante: a vacina mosquirix (RTS, S/AS01). Assim por meio das análises qualitativas e numéricas desses modelos temos por objetivo acrescentar resultados que possam, eventualmente, serem utilizados para melhor entendimento e controle da doença.

Agradecimentos

LT agradece os apoios parciais da Rede Mineira (RED-00133-21) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] Ministério da Saúde, *Malária*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/malaria-1>. Acesso em: 25 fev 2023.

¹rodneyb@unicamp.br

²ltiemi@gmail.com

A Biomatemática como instrumento de retomar a aprendizagem matemática nos tempos de pós-pandemia

Lourimara Farias Barros Alves¹, João Frederico da Costa Azevedo Meyer²

¹ Departamento de Matemática, Campus Balsas, Universidade Estadual do Maranhão, Balsas, Maranhão, Brasil

² Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

Recentemente foi aceito para publicação pela ZDM-Math Education, um survey paper de título (numa tradução livre dos autores), “Será que conseguiremos voltar a ensinar matemática como fazíamos antes da pandemia?” (“Will we ever teach mathematics again in the way we used to before the pandemic?”) de Johann Engelbrecht, Marcelo C. Borba e Gabriele Kaiser [3]. Nesse artigo, os autores fazem um estudo inclusivo considerando não apenas os efeitos sociais da pandemia de Covid-19 em praticamente todo o mundo, afetando as implicações sociais: o cotidiano, a economia, as relações sociais, citando apenas algumas implicações, mas, sobretudo, o ensino remoto e a aprendizagem de estudantes, o impacto nos sistemas escolares e as atuações de professores, a mudança de ambientes escolares, atividades de verificação, de avaliação, de trabalhos coletivos. O trabalho, em sua parte final, levanta temas para futuras possibilidades de pesquisa em educação matemática. A leitura deste artigo vale a pena, com certeza. E mostra o tema da epidemiologia matemática como catalisador de mudanças necessárias e urgentes no ensino e na aprendizagem de Matemática, de uma Matemática da Necessidade [4].

No presente trabalho, os autores se propõem a mostrar como a Biomatemática (mais especialmente no ensino superior) deve figurar em aulas e atividades do aprender matemática, dada a presença imediata de fenômenos fisiológicos, sociais e naturais no cotidiano de alunos, comunidades, escolas, a começar pela própria pandemia, como defendem Blum e Niss, em [6]. Neste mesmo periódico científico, um dos autores do presente trabalho foi participante num artigo exibindo algumas possibilidades de modelagem matemática (e numérica) das dinâmicas evolutivas da Covid-19, criticando e modificando diferentes modelos em função daquilo que aconteceu na sociedade com vistas a entender o que de fato ocorreu e ainda está ocorrendo [5].

A Biomatemática se faz necessária sobretudo pela visão sistêmica de problemas na matematização de fenômenos, nas interpretações e compreensão de dados, na relativização desses dados, na compreensão de magnitudes, junto com a Matemática Discreta e Computacional com o uso Equações de Diferenças, Equações Diferenciais Ordinárias, Parciais, com Retardo, Equações Íntegro-diferenciais, enfim, na modelagem de fenômenos que hoje frequentam a ansiedade coletiva, os meios de comunicação e a consciência social. Até esforços logísticos na implementação de ações coletivas de solidariedade, sua distribuição e armazenamento: tudo isto se junta com a necessidade de aprender (ou, em geral, uma necessidade do reaprender criticamente) técnicas de Modelagem Matemática, de Métodos Numéricos, de diferentes linguagens de computadores e softwares, de recursos de visualizações gráficas qualitativas de resultados [2].

Ora isto não se coloca apenas nas escolas junto com o aprender uma matemática crítica, mas também na atuação de profissionais dos poderes públicos e de organizações sociais. Em outras

¹lourimaraalves@professor.uema.br

²jmeier@unicamp.br

palavras, a Biomatemática se faz presente de modo inequivocamente necessário tanto na escola quanto no exercício de um convívio social, nos exercícios profissionais [1].

Da mesma forma, desastres naturais de enorme impactos ambiental e de dramáticas consequências sociais junto com a necessidade, também neste aspecto, de avaliar criticamente certas políticas públicas em muitos aspectos, exigem a capacidade de se usar de modo eficiente instrumentos matemáticos, a maior parte dos quais se aprende “fazendo” Matemática. E mais: este uso instrumental da Matemática tem que estar na escola e na formação em todos os níveis.

Neste ano de 2023 tivemos, já, exemplos estarrecedores da falta que faz a necessidade de compreensão das consequências de atitudes sociais, coletivas, governamentais, de grupos políticos: a inconformidade com a matemática da votação, as consequências a curto, médio e longo prazos no uso indiscriminado de terras para urbanização, o aumento da presença da dengue nas cidades, a importância da vacinação...

Um exemplo, que pode ser motivador desde o final do ensino médio até o ensino superior, pode ser aqui citado ilustrativamente: como é a dinâmica do impacto ambiental num determinado trecho de rio em que ocorrem descartes de poluentes? Esta situação-problema pode ser abordada em muitos níveis de dificuldade, bastando assumir hipóteses de simplificação do problema mais ou menos restritivas. Para o ensino médio, por exemplo, podem ser considerados trechos desse rio como compartimentos que recebem, via fluxo o montante do compartimento anterior, com uma quantidade de poluente que é levado para compartimentos a jusante, acrescido a esse total do poluente que é lançado ao rio no trecho (ou compartimento) em consideração. Podem-se incluir, ainda, ações de degradação desse poluente seja, por exemplo a fotodegradação, a biodegradação, interações com o ar e com o sedimento no fundo do rio entre outras. Considerando o rio dividido, por exemplo, em 3 compartimentos denominados de A , B e C em sucessivas semanas, teremos, identificando como $A(n)$ a quantidade de poluente no compartimento A na semana n (e, analogamente $B(n)$ e $C(n)$). Define-se, então, um vetor $P(n)$ cujas componentes são os valores respectivos do impacto na semana n . O fluxo no trecho considerado do rio é dado pelo parâmetro f enquanto que d indica a quantidade de poluente que se degrada e q_A , q_B e q_C dão as quantidades de poluente descartados em cada um dos compartimentos, formando as componentes do vetor q . Assim, tem-se um sistema de equações dado por:

$$\begin{cases} A(n+1) = A(n) \sim f.A(n) \sim d.A(n) + q_A \\ B(n+1) = B(n) + f.A(n) \sim f(B(n) \sim d.B(n) + q_B \\ C(n+1) = C(n) + f.B(n) \sim f.C(n) \sim d.C(n) + q_C \end{cases} \quad (6.41)$$

O sistema 6.41, em linguagem matricial, pode ser expresso como: $P(n+1) = MP(n) + q$, com M dada implicitamente no sistema acima (indicamos aqui apenas $M(1,1) = 1 \sim f \sim d$ e $M(2,1) = f.A(n)$, e os demais termos se seguem). Na apresentação, iremos exibir graficamente a dinâmica dos conteúdos poluentes em cada compartimento, ou em cada trecho do rio. Isto poderá permitir que alunos “brinquem”, por exemplo, de redistribuir os descartes de poluentes.

A autora e o autor deste trabalho creem firmemente na necessidade da Biomatemática ser, na escola, indissociada de outras disciplinas, assumindo-se como um fator transdisciplinar (ou até, numa brincadeira linguística, “antidisciplinar”) em programas escolares desde o próprio início da escolaridade, com conceitos, por exemplo, de “maior” e “menor”. A Biomatemática, neste contexto, é promotora da reativação, em alunos e professores, da “idade dos porquês”. E esta prática necessária tem que continuar até a pós-graduação, junto com a percepção de que aprendemos, fazemos, construímos e avaliamos uma Matemática que “serve” a algum fim, seja esse fim o da própria Matemática (que se convencionou chamar de “pura”) [6], seja esse fim o de aprender a viver e conviver: a Biomatemática.

Referências

- [1] ARAÚJO, J., AVELAR, P. R. N. Modelagem matemática e o desenvolvimento do pensamento integral. *Bolema*, 36 (72), 2022.
- [2] EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*, SIAM, 2005.
- [3] ENGELBRECHT, J., BORBA, M. C., KAISER, G. Will we ever teach mathematics again in the way we used to before the pandemic? *ZDM – Mathematics Education* (aceito para publicação em 29.11.2022).
- [4] MEYER, J. F. C. A. Modelagem Matemática: O desafio de se ‘fazer’ a Matemática da necessidade. *Com a Palavra o Professor*, Vitória da Conquista (BA), v.5, n.11, 2020.
- [5] MEYER, J. F. C. A., LIMA, M. Relevant mathematical modelling efforts for understanding COVID-19 dynamics: an educational challenge. *ZDM*. DOI: 10.1007/s11858-022-01457-0. Epub, 2022.
- [6] NISS, M., BLUM, W. *The learning and teaching of Mathematical Modelling*. Editora Routledge, 2020.



A mutabilidade altera o destino do processo adaptativo

Alexandre de Aquino Soares¹, Lucas Wardil², Louis Bernard Klaczko³, Ronald Dickman⁴

^{1,2,4}Departamento de Física, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³ Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

A origem das espécies se dá basicamente por evolução darwiniana, onde a seleção natural atua sobre uma variabilidade de caracteres (ou fenótipos) herdáveis dentro das populações. Através da estocasticidade e das pressões seletivas particulares, populações diferentes tomam caminhos evolutivos distintos, e acumulam adaptações diferentes, como é o caso das espécies de tentilhões de Darwin das ilhas Galápagos.

Uma das fontes de variabilidade são as mutações. Elas consistem em alterações no perfil das informações dos caracteres herdáveis, ou genótipo. Elas podem ser deletérias, neutras ou adaptativas. Quando as mutações são magnificadas por um mesmo fator multiplicativo (com um defeito na maquinaria de reparo do material herdável – ou genético, por exemplo), chamamos a essa magnificação de *mutabilidade*.

A aptidão é uma medida relativa da probabilidade do portador de um certo genótipo deixar descendentes em relação a um genótipo tido como padrão ou selvagem. Ela pode ser designada por $w = 1 + s$, onde s é o coeficiente de seleção. Na ausência de interação de efeitos de seleção, a aptidão é multiplicativa ou aditiva. Neste último caso, o coeficiente de seleção de um conjunto de mutações é a soma das contribuições do coeficiente de seleção de cada mutação. Se todas as mutações em estudo são adaptativas com aptidão aditiva, a aptidão sempre vai crescer quando ocorrer qualquer uma dessas mutações em qualquer genótipo.

Estudamos previamente [3] um cenário em que uma população finita inicialmente selvagem poderia sofrer mutações para o tipo A , com uma taxa de mutação maior e aptidão menor que a de um tipo alternativo B . Verificamos que a população se fixa mais como tipo A ou tipo B dependendo da mutabilidade. A mutabilidade muito baixa, o tipo A em geral se fixa mais, devido a sua maior taxa de mutação levar a população a “tentar” se fixar mais como o tipo A do que o B , sem competição direta entre os tipos. E quando a mutabilidade aumenta, o tipo B , via de regra, se fixa mais porque ele surge em coexistência com o tipo A , e tendo maior aptidão, prevalece.

Esse fenômeno sugere que, quando ao invés de haver apenas duas mutações, há um conjunto finito de mutações adaptativas seguindo uma distribuição exponencial (que é a mais esperada [1]) que podem se suceder sequencialmente, os mutantes com maior coeficiente de seleção têm taxas de mutação menor, enquanto os mutantes menos aptos têm maior taxa de mutação. Assim como no nosso estudo, existe uma oposição entre seleção e mutação que poderia levar com que, num cenário de aptidão aditiva, a ordem com que as mutações acontecem fosse alterada. E de fato é isso o que verificamos em simulações posteriores.

Tal resultado nos leva imediatamente à seguinte pergunta: em redes mutacionais onde há becos-sem-saída evolutivos, a mutabilidade, além de mudar a sequência das mutações, pode mudar o genótipo que se fixa? O cenário estudado consiste em aptidão não-aditiva, com interação não-linear entre as mutações (epistasia), podendo até haver redução dela dependendo do genótipo e

¹aaqsoares@hotmail.com

²wardil@fisica.ufmg.br

³klaczko@unicamp.br

⁴dickman@fisica.ufmg.br

da mutação (epistasia de sinal). Nele, diferentes becos-sem-saída evolutivos (destinos evolutivos) com diferentes números de mutação e genótipos seriam possíveis. Se a distribuição dos efeitos de aptidão das mutações isoladas, sem levar em conta o genótipo de fundo, seguir uma exponencial (uma relação decrescente entre coeficiente de seleção e taxa de mutação), a mutabilidade, além de mudar a sequência de mutações, deve mudar também o conjunto de mutações adaptativas que irá se acumular.

Para esse fim, simulamos populações finitas com um esquema de Wright-Fisher que contempla tanto a mutação como a seleção. A aptidão é calculada como $w = 1 + \sum s_i + \eta$, onde s_i é o coeficiente de seleção de cada mutação i , sem considerar a epistasia, seguindo uma distribuição exponencial com média $s_0 = 0.01$, e η é o ruído que simula a interação ou epistasia entre as mutações. O parâmetro η segue uma distribuição gaussiana com média $\mu = 0$ e variância $\sigma^2 = 0.005$. É esse efeito que leva uma possível mutação no contexto aditivo não ocorrer neste regime de epistasia aleatória. O gerador de números aleatórios é o MT19937 [2], usado pelo GNU Scientific Library. A rede é formada conectando-se sempre um genótipo de menor aptidão a outro de maior aptidão. Os nós da rede são genótipos que se formaram a partir de uma sequência de mutações anteriores específica. Assim, um mesmo genótipo pode estar representado em diferentes nós. Para cada rede sorteada, apenas uma simulação foi realizada. Para cada mutabilidade, 2^{14} simulações foram realizadas.

Inicialmente fizemos uma caracterização das redes formadas, medindo por exemplo a frequência com que cada genótipo é um destino evolutivo, e a distribuição do número de mutações nos genótipos-alvo, para posteriormente interpretarmos a razão para que a mutabilidade afete de determinada forma a frequência com que os destino evolutivos são alcançados.

Verificamos que a distribuição com que os genótipos do destino evolutivo (ou genótipos-alvo) são alcançados muda significativamente com a mutabilidade. As frequências dos conjuntos de genótipos com n mutações também se alteram bastante com a mutabilidade. A mutabilidade menor, genótipos-alvo com $n = 1$ e $n = 2$ mutações são mais alcançados que os demais, apesar de existirem mais destinos com $n = 3$ ou mais mutações disponíveis, provavelmente porque a mutabilidade baixa, genótipos-alvo mais aptos (com mais mutações) não são alcançados. Com mutabilidades altas o último caso é mais suscetível de acontecer.

O número médio de mutações nos destinos evolutivos apresenta um mínimo para uma mutabilidade intermediária. A repetibilidade do processo adaptativo, medido pela entropia $S_T = -\sum \langle p_i \rangle \ln \langle p_i \rangle$, onde p_i é a probabilidade do destino i prevalecer, também apresenta um máximo (mínimo de entropia) para a mesma mutabilidade. Entendemos que a esta mutabilidade, a seleção natural é o fator evolutivo preponderante.

Tanto a trajetória até o destino evolutivo como a identidade do próprio destino alcançado variam com a mutabilidade. Essas são evidências de que ela se mostra portanto um fator determinante para a história evolutiva de espécies. Estudar redes experimentais, verificar se as conclusões obtidas se aplicam a populações sexuadas, e entender como a mutabilidade é estabelecida em uma população são perguntas naturais a serem feitas a seguir.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Departamento de Física da UFMG, à CAPES, ao CNPq e à FAPESP.

Referências

- [1] BARLUKOVA, A., ROUZINE, I. M. The evolutionary origin of the universal distribution of mutation fitness effect, *PLOS Computational Biology*, 17 (3), e1008822, 2021. DOI:10.1371/journal.pcbi.1008822.

- [2] MATSUMOTO, M., NISHIMURA T. Mersenne Twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator, *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation*, 8(1), 3–30, 1998.
- [3] SOARES, A. A., WARDIL, L., KLACZKO, L. B., DICKMAN, R. D. Hidden role of mutations in the evolutionary process, *Physical Review E*, 104 (4), 044413, 2021. DOI:10.1103/PhysRevE.104.044413.



Dispersão de poluentes: uma busca por parâmetros ótimos a partir da coleta de dados

André Krindges¹, Gabriela Scavazini da Silva de Oliveira², João Frederico da Costa Azevedo Meyer³

^{1,3}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil

²Instituto de Matemática Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

As consequências desastrosas que a poluição, especialmente a gerada pelas atividades antrópicas, pode causar no meio ambiente, merecem uma grande atenção da matemática aplicada, principalmente no que diz respeito à compreensão de fenômenos para a tomada de decisão.

Na tentativa de mitigar estes impactos ambientais, surgem ferramentas matemáticas que fazem uma análise computacional com relação a quantidade de materiais poluentes que são depositadas diariamente no meio ambiente. Deste modo, o presente trabalho utiliza a equação de difusão-advecção, porém com uma abordagem diferente, onde através de dados coletados faremos uma aproximação dos parâmetros que determinam o espalhamento de um poluente qualquer.

Sendo assim, a equação de difusão-advecção é uma equação diferencial parcial utilizada em modelos matemáticos de dinâmica de fluidos. De acordo com [1,3,4] a modelagem clássica do problema é da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial C}{\partial t} = \alpha \Delta C - \nabla \cdot \vec{V}C - \sigma C + f, \forall (x,y) \in \Omega, \\ \text{se } \frac{\partial C}{\partial t} = 0 \text{ (estado estacionário);} \\ \nabla \cdot \vec{V} = 0 \text{ (fluido incompressível);} \\ -\alpha \frac{\partial C}{\partial \eta} \Big|_{\Gamma_1} = \theta(x,y); \\ -\alpha \frac{\partial C}{\partial \eta} \Big|_{\Gamma_2} = k_2 C; \\ -\alpha \frac{\partial C}{\partial \eta} \Big|_{\Gamma_3} = k_3 C; \\ -\alpha \frac{\partial C}{\partial \eta} \Big|_{\Gamma_4} = k_4 C. \end{array} \right. \quad (6.42)$$

Na primeira equação temos alguns parâmetros, que definem seu comportamento, sendo eles: α representa a taxa de difusibilidade do poluente, σ está relacionado com a taxa de decaimento, $\vec{V}$ é o campo de velocidades e f indica a fonte de poluição, mas neste caso vamos considerar f igual a zero.

A partir desta equação construímos a formulação variacional e a discretização do problema, e para esta utilizamos o método de Galerkin, via elementos finitos de primeira ordem. A ideia básica do método de elementos finitos (MEF) é encontrar uma solução aproximada para a equação de

¹andre.krindges@ufmt.br

²gscavazini@ime.unicamp.br

³jmeyer@unicamp.br

difusão-advecção que satisfaça as condições de contorno e minimize o erro em relação à solução real [5].

Para este problema consideramos a seguinte situação: dado um determinado local onde sabemos a concentração de poluente ali existente, a partir disso faremos uma chute inicial de alguns parâmetros e através de um método de minimização, vamos aproximar a solução real da equação de difusão-advecção e então determinar os valores dos parâmetros. Os dados coletados são nas entradas 5000 e 10000 com os respectivos valores de poluição sendo 0.5 e 0.7.

A partir desses dados, com o auxílio de uma função determinamos os parâmetros ótimos para a equação de difusão-advecção e então obtemos a curva que melhor se ajusta ao problema inicial. Para verificar o quanto esses dados encontrados são pertinentes ao problema, calculamos o valor da sua norma. Quanto menor for este valor, mais próximos estamos de achar a solução da curva que melhor se ajusta aos dados coletados.

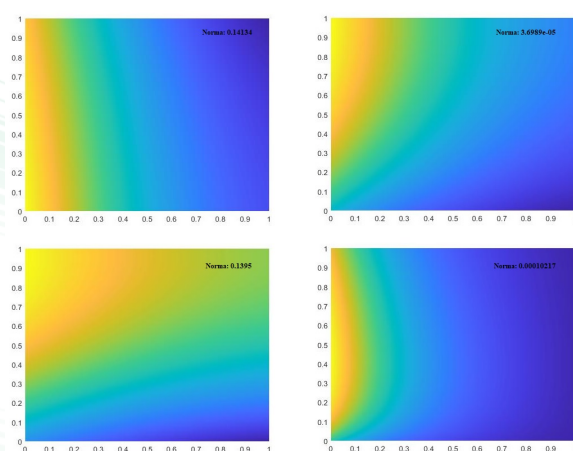


Figure 6.23: Soluções Aproximadas

Na figura 6.23 apresentada acima, podemos perceber que as duas imagens do lado esquerdo tem uma semelhança com relação a norma, porém a velocidade do poluente atua de forma diferente em cada uma, fazendo com que ele se desloque para outro sentido. Já nas duas figuras do lado direito temos um resultado em que a norma se aproxima de zero, principalmente a do lado direito superior. A partir das simulações realizadas, podemos dizer que a situação que mais se aproxima dos dados coletados é a norma cujo o resultado é $3.6989e - 05$, com os seguintes parâmetros encontrados: $\alpha = 0.15371$, $\sigma = 0.043358$, $\theta = -0.18118$, $k_2 = 0.31989$, $k_3 = 0.096624$, $k_4 = 0.0045565$, $v_1 = 0.034128$ e $v_2 = 0.0036604$.

Deste modo, ao observar os trabalhos estudados de [2] e [6] é possível perceber que os parâmetros utilizados são apenas levantamentos das bibliografias encontradas e que ainda assim há uma falta de material real, feito a partir de dados coletados. Então esperamos que com este trabalho seja factível aplicar em situações reais, e assim fazer um estudo sobre os parâmetros que são utilizados, obtendo uma maior precisão nos resultados numéricos computacionais.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] EDELSTEIN, K. L. *Mathematical models in biology*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005.
- [2] KRINDGES, A. Modelagem e Simulação Computacional de um Problema Tridimensional de Difusão-Advecção com Uso de Navier-Stokes. Tese de Doutorado, Unicamp, 2011.
- [3] MARCHUK, G. I. *Mathematical Models in Environmental Problems, Studies in Mathematical and its Applications*, vol.16. 1986.
- [4] OKUBO, A. *Diffusion and Ecological Problems: Mathematical Models*. New York:Springer-Verlag, 1980.
- [5] ODEN, J. T., BECKER, E. B., CAREY, G. F. *Finite Elements an Introduction*. Prentice-Hall: Texas:University of Texas, vol. 1, 1981.
- [6] SILVA, G. S. Modelagem, Aproximação Numérica e Simulação Computacional de Impacto Ambiental em Meio Fluvial: o Rio Tocantins no Município de Imperatriz (MA). Tese de Doutorado, Unicamp, 2022.



Técnicas computacionais para a detecção automática da doença de Alzheimer

Mário L. Vicchietti¹, Fernando M. Ramos², Luiz E. Betting³, Andriana S. L. O. Campanharo⁴

^{1,4}Departamento de Biodiversidade e Bioestatística, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

²Laboratório de Computação e Matemática Aplicada, INPE, São José dos Campos, São Paulo, Brasil

³Departamento de Neurologia, Psicologia e Psiquiatria, UNESP, Botucatu, São Paulo, Brasil

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma disfunção encefálica progressiva que ocasiona a degeneração das células neuronais, sendo classificada como a principal causa de demência no mundo. A DA afeta majoritariamente indivíduos que possuem mais que 65 anos, provocando perda de memória, falhas cognitivas e outros sintomas que decorrem da perda de conexões entre diferentes regiões do encéfalo. À medida em que a doença avança, o paciente torna-se cada vez mais debilitado e dependente, apresentando problemas de locomoção e de fala. Uma vez que a DA é irreversível, é necessário que o seu diagnóstico seja feito logo no início da doença, com o objetivo de que o paciente receba tratamentos que visam retardar o avanço dos sintomas [2].

A eletroencefalografia (EEG) é uma técnica não invasiva e de baixo custo que registra o potencial elétrico proveniente das atividades neuronais e, portanto, pode ser empregada no estudo da DA. Tal técnica é feita com a colocação de eletrodos sobre a superfície do escalpo do paciente, os quais medem periodicamente o potencial elétrico, dando origem a séries temporais que carregam informações sobre a dinâmica cerebral. Usualmente, essas séries temporais são analisadas de forma visual por profissionais treinados, o que envolve subjetividade e que demanda experiência do observador. Além disso, essas séries podem apresentar a incidência de ruídos e artefatos, os quais dificultam ainda mais as análises visuais [3].

Os sinais de EEG, que são as séries temporais oriundas desse exame, apresentam uma dinâmica complexa que envolve as atividades simultâneas de milhares de neurônios. Além disso, é conhecido que diferentes estados do cérebro estão relacionados a diferentes componentes dos sinais de EEG, as quais são chamadas de ondas β (15 - 30 Hz), α (8 - 15 Hz), θ (4 - 8 Hz) e δ (0,5 - 4 Hz). As ondas β e α são componentes de alta frequência e estão relacionadas a estados de excitação, alerta e raciocínio. Já as componentes de baixa frequência, θ e δ , estão ligadas a estados de relaxamento, meditação e sono profundo. No que diz respeito à DA, é conhecido que essa patologia causa uma redução na complexidade dos sinais de EEG, além da diminuição da sincronia temporal entre diferentes regiões do encéfalo. Mais além, sabe-se que a progressão da DA é dada, inicialmente, por uma diminuição das atividades das componentes de alta frequência, seguida pelo aumento das atividades das componentes de baixa frequência [3].

No estudo de séries temporais, diversos métodos têm sido aplicados para a quantificação de diferentes propriedades dinâmicas dessas séries. Tais métodos variam desde análises espectrais, como as Transformadas de Fourier e Wavelet, até métodos baseados em redes complexas e em fractais, como o grafo de visibilidade e a dimensão fractal, respectivamente. Em trabalhos anteriores, esses métodos foram utilizados com êxito na análise de sinais de EEG de pacientes com e sem a DA, mostrando que as propriedades quantificadas por tais métodos foram eficientes na distinção entre esses dois grupos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar a aplicação de diferentes métodos computacionais na análise de sinais de EEG de pacientes com e sem a DA, comparando a robustez desses métodos na distinção entre pacientes saudáveis e doentes. Ademais, o custo computacional de cada método também foi avaliado, visto que sinais de EEG podem possuir minutos ou até horas de duração, inviabilizando sua análise por meio de técnicas computacionalmente custosas [1].

Inicialmente, uma busca literária resultou em seis técnicas mais aplicadas em sinais de EEG de pacientes com a DA, são elas: a coerência wavelet (CW), a dimensão fractal (DF), a energia wavelet (EW), a entropia quadrática (EQ), o grafo de quantis (GQ) e o grafo de visibilidade (GV). Na sequência, todos os sinais foram

¹mario.lucas@unesp.br

²fernando.ramos@inpe.br

³luiz.betting@unesp.br

⁴andriana.campanharo@unesp.br

separados nas componentes β , α , θ e δ por meio de filtros passa-banda. Todas as técnicas foram aplicadas aos 8.740 sinais de EEG (19 eletrodos $\times$ 92 pacientes $\times$ 5 ondas) e a robustez de cada método foi avaliado por meio da área abaixo da curva ROC (AAC) e do teste t. Em seguida, as medidas obtidas por cada técnica foram submetidas a um classificador *Support Vector Machine* (SVM) com a validação *K-fold*, com $K = 10$, para que a acurácia de cada método fosse calculada. Por fim, o tempo de execução de cada técnica foi medido em função de séries temporais sintéticas, com a variação do número de pontos de $T = 1.000$ até $T = 10.000$.

Os dados analisados neste trabalho foram fornecidos por pesquisadores da Universidade Estadual da Flórida, e foram disponibilizados de maneira gratuita em um repositório online [4]. A base de dados contém exames de EEG referentes a (A) 12 pacientes sadios e (B) 80 pacientes com a DA. Durante a coleta dos exames, todos os pacientes permaneceram sentados e com os olhos fechados. Cada exame é composto por 19 sinais de EEG referentes a 19 eletrodos de escalpo (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, T5, T6, O1 e O2). Cada sinal de EEG possui frequência de amostragem de 128 Hz e foi coletado durante 8 segundos, dando origem a $T = 1.024$ pontos amostrais [2].

Os resultados mostraram que todas as técnicas apresentaram uma distinção satisfatória entre os grupos de pacientes, em especial as técnicas CW e GQ. Além disso, foi visto que todas as regiões encefálicas foram acometidas pela doença. Foi observado que as ondas δ foram as mais afetadas, visto que a maioria das técnicas obteve sua melhor performance nessas ondas. Os resultados da classificação mostraram um excelente desempenho da técnica GQ, atingindo 100% de acurácia após a validação cruzada, seguido de 97,8% para as técnicas CW e EQ. As técnicas DF, EW e GQ apresentaram, respectivamente, os custos computacionais mais baixos, terminando sua execução em aproximadamente 1 segundo. Foi possível concluir que os métodos empregados neste estudo foram capazes de distinguir pacientes em diferentes condições de saúde, sugerindo que tais métodos podem ser aplicados no diagnóstico e na detecção precoce da DA. Em trabalhos futuros, esses métodos serão utilizados em sinais de EEG de pacientes em diferentes estágios da doença, de maneira a avaliar o desempenho destes na distinção de diferentes etapas na progressão da DA.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro a este projeto.

Referências

- [1] PINEDA, A. M., RAMOS, F. M., BETTING, L. E., CAMPANHARO, A. S.. Quantile graphs for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease. *PLOS One*, 15(6), e0231169, 2020.
- [2] PRITCHARD, W. S., DUKE, D. W., COBURN, K. L., MOORE, N. C., TUCKER, K. A., JANN, M. W., HOSTETLER, R. M. EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 118– 130, 1994.
- [3] ROSSINI, P. M., DI IORIO, R., VECCHIO, F., ANFOSSI, M., BABILONI, C., BOZZALI, M., BRUINI, A. C., CAPPÀ, S. F., ESCUDERO, J., FRAGA, F. J., *et al.* Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. report from the ifcn-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131(6), 1287–1310, 2020.
- [4] VICCHIETTI, M. L., RAMOS, F. M., BETTING, L. E., CAMPANHARO, A. S. L. O. Data from: Computational methods of EEG signals analysis for Alzheimer's disease classification. <https://osf.io/2v5md/>, 2023.

IV

Pôsteres

7	Pôsteres	103
	Estudo e diagnóstico do autismo através de sinais de EEG processados por métodos computacionais	
	Controlabilidade e observabilidade matemática: um estudo em modelos biológicos	
	Modelos clássicos de transmissão de doenças infecciosas e a covid-19	
	Métodos robustos para detecção de <i>outliers</i>	
	Análise e classificação de dados na predição da extensão extra-prostática do câncer de próstata	
	Análise de estabilidade do estado estacionário livre de tumor em um modelo aplicado ao câncer	
	Simulação de testes clínicos virtuais em um modelo simplificado para tratamento de leucemia	
	Modelagem farmacocinética: aplicações num modelo de tratamento da leucemia mieloide crônica	
	Modelo matemático para descrever interação entre espécies mediante a dispersão de poluente	
	Análise dos pontos de equilíbrio de um sistema presa-predador com variável de controle biológico	
	Modelo matemático para análise da influência da vacinação contra o sarampo para o controle da doença	
	Relação interespecífica: sapos e escorpiões	
	Estudo da dispersão de fumaça industrial em Cornélio Procópio-PR	
	Análise de estabilidade e simulações numéricas via cálculo fracionário para um modelo de viroterapia oncolítica	
	Relacionando variantes do SARS-CoV-2 usando imagens de autómatos celulares	
	Um estudo sobre a dinâmica entre atuns e sardinhas em ambiente com eutrofização	
	Dinâmica não linear em um modelo de leucemia	
	Vacinação contra a covid-19 em Juiz de Fora, MG, Brasil	



7. Pôsteres

Estudo e diagnóstico do autismo através de sinais de EEG processados por métodos computacionais

Mariane V. Maximo¹, Mário L. Vicchietti², Andriana S. L. O. Campanharo³

^{1,2,3}Departamento de Biodiversidade e Bioestatística, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, São Paulo, Brasil

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que se refere a uma série de condições caracterizadas por algum grau de comprometimento no comportamento social, na comunicação e linguagem. O TEA tem seu início na infância, persistindo na adolescência e na idade adulta, manifestando-se os primeiros sintomas durante os seus 5 anos iniciais de vida. Os sinais e sintomas do TEA variam, bem como os seus efeitos e diferentes graus de manifestação (níveis 1, 2 e 3). No entanto, em toda criança que possui algum grau de autismo são observadas dificuldades em algum grau em: comunicação verbal e não verbal, relacionamento e interação social e comportamentos restritos e repetitivos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o número de casos vem aumentando drasticamente, visto que uma em cada 160 crianças são diagnosticadas com TEA, sendo cinco vezes mais comum em meninos do que em meninas [7].

Devido à sua grande heterogeneidade de sintomas, o diagnóstico do autismo se mostra uma tarefa árdua e propensa a erros humanos. Os critérios para análise clínico comportamental são estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), criado pela Associação Psiquiátrica Americana (APA) ou pela Classificação Internacional de Doenças (CID). O TEA não tem cura, e a sua estimulação precoce, com uma intervenção terapêutica eficaz, torna o desenvolvimento neurológico mais efetivo, melhorando os resultados ao longo da vida dos pacientes [4].

Os sinais de eletroencefalografia (EEG) registram a atividade elétrica cerebral, captada através de eletrodos plugados sobre o escalpo. Durante o registro do sinal de EEG é normal que aconteça a captação

¹mariane.maximo@unesp.br

²mario.lucas@unesp.br

³andriana.campanharo@unesp.br

de ruídos, o que atrapalha o olhar humano durante o processo diagnóstico, uma análise efetiva dos sinais de EEG leva tempo e experiência do observador, carregando subjetividade, tendo isso em mente, diversas técnicas computacionais de análises de sinais de EEG vem sendo propostas para auxílio de profissionais da área.

Uma série temporal consiste em um conjunto de observações ordenadas no tempo, e registradas em períodos regulares. Na literatura, existem diversas técnicas de análise de series temporais que são empregadas no estudo de sistemas dinâmicos, tais como métodos de tempo e frequência [6]. métodos provindos da Teoria da Informação, métodos baseados em fractais (Higuchi, Katz e Multi-resolução de Contagem de Caixas) [5] e métodos baseados na Teoria de Redes Complexas (como os grafos de Visibilidade) [2,3]. De tal forma, neste trabalho, diferentes métodos de quantificação de propriedades em series temporais serão aplicados em sinais de EEG de pacientes com e sem o TEA, de maneira a analisar as propriedades dinâmicas que distinguem esses dois grupos.

A base de dados utilizada neste trabalho foi fornecida pelo Hospital King Abdulaziz University (KAU) [1], Arábia Saudita, Gidá, composta por 13 participantes do grupo TEA (3 meninas e 9 meninos de 9 a 20 anos de idade) e 4 do grupo controle (todos meninos de 9 a 13 anos de idade) com nenhum histórico de desordens neurológicas. Os registros foram realizados em estado de relaxamento a partir de 16 canais de eletrodos Ag/AgCl com tampa g.tec EEG, dispostos no escalpo usando o sistema internacional 10–20. Um filtro passa-faixa com uma banda de frequência passante (0,1–60 Hz) e um filtro de fenda com uma banda de frequência (60 Hz) foram aplicados aos sinais de EEG para a remoção de ruídos. Finalmente. Os sinais de EEG foram digitalizados a uma taxa de amostragem de 256 Hz. Visto que esta é uma pesquisa em andamento, espera-se que a partir do uso de diferentes técnicas de análise de séries temporais seja possível realizar a classificação dos sinais de EEG identificando os grupo TEA e controle, também pretende-se realizar análises estatísticas sobre os dados obtidos a partir das simulações e realizar comparações entre diferentes técnicas de classificação bem como avaliação de custo computacional para tais.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)- Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] ALHADDAD, MOHAMMED J., et al., Diagnosis autism by fisher linear discriminant analysis FLDA via EEG, *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology*, volume 4, number 2, pages 45-54, 2012.
- [2] LACASA L., LUQUE B., LUQUE J., NUNO J. C., The visibility graph: A new method for estimating the hurst exponent of fractional brownian motion, *EPL (Europhysics Letters)*, volume 86, pages 3001, 2009.
- [3] LACASA L., LUQUE B., BALLESTROS F., LUQUE J., NUNO J. C., From time series to complex networks: The visibility graph, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volume 105, pages 4972-4975, 2008.
- [4] SACREY L.-A. R., BENNET J. A., ZWAIGENBAUM L., Early infant development and intervention for autism spectrum disorder *Journal of Child Neurology*, volume 30, pages 1921–1929, 2015.
- [5] SANTIAGO F. F., JAIME R. M., Comparativo de los algoritmos de dimensión fractal higuchi, katz y multiresolución de conteo de cajas en señales eeg basadas en potenciales, *EIA*, volumen 1237, páginas 73-83, 1794.
- [6] VARANIS M. V., PEDERIVA R. Detecção de correlação entre séries temporais utilizando espectro cruzado wavelet e coerência wavelet, *Conferência Brasileira de Dinâmica, Controle e Aplicações*, volume 10, SBMAC, páginas 711–714, 2011.
- [7] ZEIDAN J., FOMBONNE E., SCORAH J., IBRAHIM A., DURKIN M. S., SAXENA S., et al., Global prevalence of autism: A systematic review update. *official journal of the International Society for Autism Research*. volume 15, number 5, pages 778–90, 2022. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

Controlabilidade e observabilidade matemática: um estudo em modelos biológicos

Adriana Washington Henarejos¹, Francis Félix Córdova Puma²

^{1,2}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Blumenau, Santa Catarina, Brasil

Resumo

Para além da modelagem de fenômenos e interações biológicas, a matemática apresenta importantes ferramentas para o estudo dos modelos biológicos. Nesse sentido, a controlabilidade e a observabilidade são utilizadas para melhor delinear resultados esperados sobre um sistema, bem como compreender sua evolução histórica e temporal. Desse modo, objetiva-se estudar a controlabilidade e a observabilidade em alguns modelos biológicos, garantido-as ou não, dada a teoria e ferramentas aplicadas.

Parte-se de um estudo inicial acerca do modelo de Lotka-Volterra com controle na presa (7.1), um sistema de equações diferenciais ordinárias, não linear, que abstrai e simplifica, num ambiente, uma relação de presa-predador [2]:

$$\begin{cases} \dot{x} = ax - cyx + u(t) \\ \dot{y} = -by + dxy \end{cases} \quad (7.1)$$

em que, x é a densidade da população de presas no instante t , y é a densidade da população de predadores no instante t , a é o coeficiente de crescimento das presas, b é o coeficiente de decrescimento dos predadores, c é o coeficiente de morte das presas por predador e d é o coeficiente de predadores devido à existência de presas [2]. A perturbação do sistema é dada pela função u (controle).

No modelo de Lotka-Volterra evidencia-se o movimento cíclico gerado pela interação das espécies, conforme Figura 7.9 e, almejando atingir um valor específico x_1 e/ou y_1 para uma densidade populacional específica num instante t , é necessário o uso da teoria de controlabilidade matemática. Um cenário de estudo abordado é aquele no qual a presa é uma população de ratos e o predador uma população de cobras, assim, haverá um momento em sua interação em que a população de ratos pode ser grande a ponto de se tornar uma praga para a espécie humana, externa às interações do modelo. Logo, almeja-se controlar as presas.

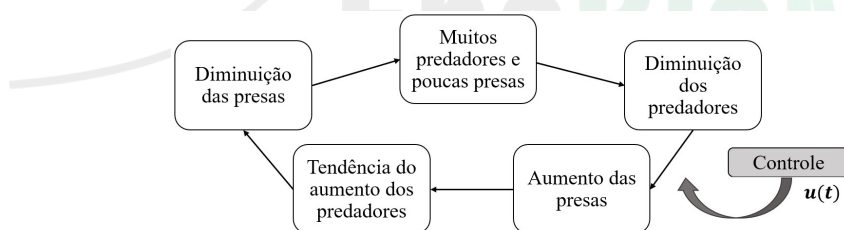


Figure 7.1: Movimento Cíclico do Modelo de Lotka-Volterra.

A teoria de controlabilidade e observabilidade estudará sistemas do tipo (7.2):

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = Az(t) + Bu(t), \\ w(t) = Cz(t) \end{cases} \quad (7.2)$$

em que, $u(t) \in U$ é a função de entrada, $z(t) \in X$ é o estado no tempo t e $w(t) \in W$ é a função de saída. Ademais, A, B e C são operadores lineares, tais que $A : X \rightarrow X, B : U \rightarrow X$ e $C : X \rightarrow W$. Para o problema de observabilidade, em específico, considera-se $B = 0$ em (7.2).

¹adriana.washington@grad.ufsc.br

²francis.cordova@ufsc.br

O problema da controlabilidade matemática trata de inserir um controle $u(t)$ para garantir que a solução de (7.2) atinja um valor z_1 em um determinado instante t , ao passo em que o problema de observabilidade é, a partir do conhecimento dos dados de saída $w(t)$, inferir sobre o estado inicial $z(0) \in X$ do sistema.

Para além das importantes definições de observabilidade e controlabilidade, são utilizadas no estudo ferramentas dadas por Kalman [4] para a garantia da existência da controlabilidade e observabilidade, bem como uma teoria acerca da controlabilidade de modelos não lineares [3], uma vez que modelos mais complexos que se aproximam mais da realidade, assim como o modelo de Lotka-Volterra, são não lineares.

Estudou-se a controlabilidade e observabilidade de modelos como o de Lotka-Volterra, de competição entre espécies [6], farmacológico [5], dentre outros, podendo-se garantir com as ferramentas estudadas a controlabilidade e observabilidade ou não dos sistemas dados, utilizando [1,3,4,7], para tal.

Dentre os resultados mais importantes obtidos, tem-se o fato de que o modelo de Lotka-Volterra é controlável, no caso em que se almeja controlar a presa, localmente em torno de um dos seus dois pontos de equilíbrio obtidos ($P = (b/d, a/c)$). Tal resultado foi obtido através de um processo de linearização do sistema, fazendo-se em sequência uso do teorema de Kalman no sistema linearizado, garantindo seu controle. Por fim, aplica-se o Teorema de Controle Local e garante-se a existência da controlabilidade local em torno do ponto de equilíbrio para o problema estipulado. Tal garantia é feita uma vez que o Teorema de Controle Local afirma que se o sistema linearizado em torno do ponto de equilíbrio é controlável, então o sistema original, não linear, será localmente controlável em torno do ponto de equilíbrio.

Em conclusão, é evidente que a área da modelagem matemática biológica é muito rica, atingindo desde o estudo do comportamento de populações de animais, até o comportamento de células humanas e de plantas. Nesse sentido, a controlabilidade coloca-se como uma ferramenta essencial para melhor delinear resultados desejados em um sistema, delimitando-os. A observabilidade, por sua vez, trata de visualizar a evolução histórica e temporal do modelo, obtendo seus dados iniciais $z(0)$ para um tempo t determinado. Além disso, importantes estudos de identificabilidade estrutural, que abordam a identificação dos parâmetros de um sistema através dos seus dados de saída, utilizam de ferramentas da observabilidade.

Referências

- [1] BERNSTEIN, D. S. *Matrix mathematics: theory, facts, and formulas*. Princeton university, New Jersey, 2 ed., 2009.
- [2] BOYCE, W. E., DIPRIMA, R. C. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC, Rio de Janeiro, 10 ed., 2015.
- [3] CORON, J. M. *Control and nonlinearity*. American Mathematical Society, Providence, 2007.
- [4] KALMAN, R. E. On the general theory of control systems, *Proceedings First International Conference on Automatic Control*, 1960. DOI: 10.1016/S1474-6670(17)70094-8.
- [5] RODRIGUES, D. S., MANCERA, P. F. A., PINHO, S. T. R. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. In *Notas em Matemática Aplicada*. SBMAC, 2011. e-ISSN: 2236-5915.
- [6] SALVADOR, J. A., ARENALES, S. *Modelagem Matemática Ambiental*. EdUFSCar, São Carlos, 2022.
- [7] TUCSNAK, M., WEISS, G. Observation and control for operator semigroups. In *Birkhäuser Advanced Texts Basler Lehrbücher*. Springer Science & Business Media, 2009. ISBN: 978-3-7643-8993-2.

Modelos clássicos de transmissão de doenças infecciosas e a covid-19

Rafael Gustavo Alves¹, Felipe Rogério Pimentel²

^{1,2}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

Resumo

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. O primeiro caso registrado da doença foi na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e, após sua rápida proliferação em diversos países do mundo, no início de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia da Covid-19.

Neste trabalho o objetivo central será o uso de uma adaptação do modelo epidemiológico clássico SIR, que descreve o comportamento dinâmico de transmissão de uma determinada doença infecciosa, no nosso caso, a Covid-19, para obtermos previsões das taxas de transmissão e de recuperação, além das previsões dos números de infectados e recuperados da doença no estado de Minas Gerais (Brasil), num contexto inicial da pandemia, em que fatores como vacina, reinfeção, dentre outros, ainda eram desconhecidos. Tal método adaptado é conhecido como *Time-dependent SIR* e está amplamente detalhado em [2]. Embora nossas simulações numéricas compreendam diferentes períodos ao longo do ano de 2020, neste resumo apresentaremos os resultados referentes ao período de 01 de junho de 2020 a 15 de julho de 2020.

Proposto por Kermack e McKendrick, o modelo SIR clássico relaciona a dinâmica entre as populações suscetível, infectada e recuperada de uma determinada doença infecciosa, representado no sistema (7.3).

$$S' = -\frac{\beta SI}{n} \quad I' = \frac{\beta SI}{n} - \gamma I \quad R' = \gamma I \quad (7.3)$$

com $S(t) + I(t) + R(t) = n$, em que n representa a população total, S' , I' e R' representam, respectivamente, as taxas de variação da quantidade de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados ao longo do tempo. Neste modelo clássico, as constantes positivas β e γ são invariantes no tempo e representam, respectivamente, a taxa de contato entre indivíduos das classes suscetível e infectado e a taxa de indivíduos infectados que se recuperam da doença [1,2]. No modelo Time-dependent SIR [2] as taxas β e γ , da mesma forma que as variáveis S , I e R , também são vistas como dependentes do tempo t .

Assim, introduzindo o parâmetro t nas taxas β e γ no sistema (7.3), apresentamos o modelo Time-dependent SIR que usaremos para estudar o comportamento da Covid-19:

$$S' = -\frac{\beta(t)S(t)I(t)}{n} \quad I' = \frac{\beta(t)S(t)I(t)}{n} - \gamma(t)I(t) \quad R' = \gamma(t)I(t) \quad (7.4)$$

De acordo com [2], a consideração de β e γ como funções do tempo é mais eficaz para entendermos o rastreamento da doença, seu controle e a previsão de seu comportamento futuro quando comparado com o modelo clássico, que negligencia a propriedade de β e γ variarem no tempo. É importante destacar também que o modelo Time-dependent SIR é aplicável para o contexto inicial da pandemia, em que podemos considerar que a população total é mantida (aproximadamente) constante (i.e. $S(t) + I(t) + R(t) \approx n, \forall t \geq 0$), que toda a população é suscetível

¹rafael.gustavo@aluno.ufop.edu.br

²fpimentel@ufop.edu.br

à doença (inicialmente $S(t) \approx n$) e que recuperados não voltarão mais para a classe de suscetíveis. Ainda neste contexto (conforme [2]), o número de óbitos é contabilizado junto com o número de recuperados já que, do ponto de vista epidemiológico, recuperação ou morte não têm muito impacto na disseminação da doença.

Utilizando o Método das Diferenças Finitas para a discretização do sistema (7.4) e, levando em conta que $S(t) \approx n$, é fácil verificar que as taxas discretizadas $\beta(t)$ e $\gamma(t)$ são dadas por

$$\gamma(t) = \frac{R(t+1) - R(t)}{I(t)}, \quad (7.5)$$

$$\beta(t) = \frac{[I(t+1) - I(t)] + [R(t+1) - R(t)]}{I(t)}. \quad (7.6)$$

Assim, de posse dos dados $\{I(t), R(t), 0 \leq t \leq T-1\}$ de um certo período de tempo T , calculamos as taxas correspondentes $\{\beta(t), \gamma(t), 0 \leq t \leq T-2\}$ usando as equações (7.5) e (7.6) e, por fim, calculamos as estimativas para as taxas $\{\beta(t), \gamma(t), t \geq T-1\}$ e para os números de infectados e recuperados $\{I(t), R(t), t \geq T\}$. Para o cálculo dessas estimativas, utilizamos o Método *Ridge Regression* [4] para resolver os seguintes problemas de otimização:

$$a_j \left\{ \sum_{t=J}^{T-2} (\beta(t) - \hat{\beta}(t))^2 + \alpha_1 \sum_{j=0}^J a_j^2 \right\} \quad (7.7)$$

$$b_k \left\{ \sum_{t=K}^{T-2} (\gamma(t) - \hat{\gamma}(t))^2 + \alpha_2 \sum_{k=0}^K b_k^2 \right\} \quad (7.8)$$

em que α_1 e α_2 são os parâmetros de regularização e

$$\hat{\beta}(t) = \sum_{j=1}^J a_j \beta(t-j) + a_0, \quad \hat{\gamma}(t) = \sum_{k=1}^K b_k \gamma(t-k) + b_0,$$

onde J, K são as ordens dos filtros FIR (com $0 < J, K < T-2$) e os números $a_j, j = 0, 1, \dots, J$ e $b_k, k = 0, 1, \dots, K$ representam os coeficientes dos problemas de otimização.

Por fim, buscamos comparar os resultados estimados, obtidos a partir de simulações numéricas utilizando o GNU/Octave (Figura 7.9), com os dados reais coletados em [3], de forma a analisar a eficácia do método.

Considerações finais: estamos em fase de elaboração de algumas variações do modelo proposto por [2] para futura publicação.

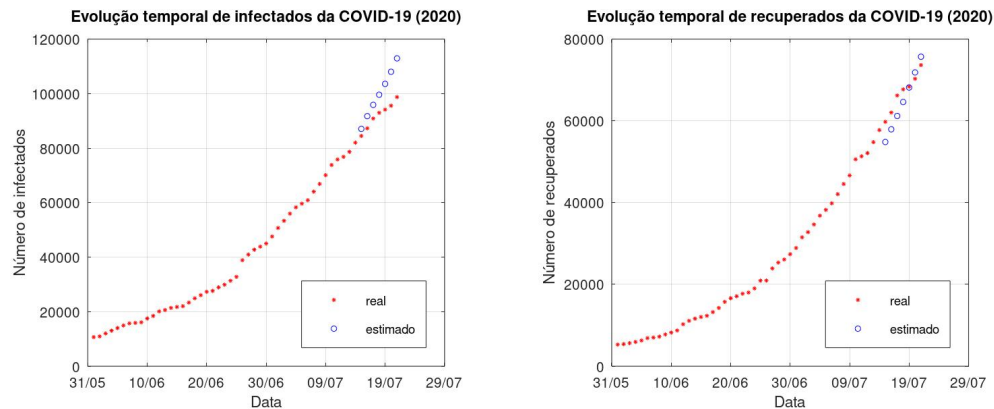


Figure 7.2: Previsão para os números de infectados e recuperados para Minas Gerais de 16 a 22 de julho de 2020.

Referências

- [1] ALVES, R. G., OLIVEIRA, M. R. A. Modelagem matemática de sistemas epidemiológicos: um modelo SEIR para o sarampo. *Revista de Matemática. RMat*, 2021. ISSN: 2237-8103.
- [2] CHEN, Y. C., LU, P. E., CHANG, C. S. e LIU, T. H. A time-dependent SIR model for Covid-19 with undetectable infected persons. *IEEE transactions on network science and engineering*, 7(4), 3279-3294, 2020.
- [3] COTA, W. Monitoring the number of Covid-19 cases and deaths in brazil at municipal and federative units level, *SciELOPreprints*, 362, 2020. DOI 10.1590/scielopreprints.362.
- [4] HASTIE, T., TIBSHIRANI, R., FRIEDMAN, J. H., FRIEDMAN, J. H. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction. Nova York, Springer, 2009.

EncBioMat

Métodos robustos para detecção de *outliers*

Zaudir Dal Cortivo¹,

¹Departamento de Matemática, Universidade Estadual do Centro-Oeste - UNICENTRO, Irati, Paraná, Brasil

Resumo

Ao aplicar métodos estatísticos na análise exploratória de dados multivariados o pesquisador pode se deparar com valores atípicos, alguns destes são classificados como *outliers*, pontos estes que podem afetar significativamente a estimação dos parâmetros populacionais. A ocorrência de outliers em conjunto de dados, tem levado os estatísticos a desenvolver uma ampla variedade de métodos para identificá-los. A distância de Mahalanobis é um método bastante utilizado para detecção destes valores, porém os estimadores de localização e de dispersão são sensíveis a ocorrência destes pontos. Uma solução para este problema é a estimação das matrizes de média (μ) e covariância (Σ), através de estimadores robustos, pois estes estimadores não são afetados pelos outliers. Neste trabalho, avaliou-se os métodos robustos para estimação dos parâmetros para o cálculo das distâncias e verificou-se as características relevantes de cada método na detecção de *outliers*.

A análise exploratória consiste em analisar conjuntos de dados sobre uma situação ou ambiente que não está bem conhecido e que muitas vezes envolve um grande número de variáveis (espécies, variáveis climáticas, morfológicas, ...). Por exemplo, deseja-se analisar a distribuição das espécies de peixes em um rio (variáveis: as várias espécies de peixes). Ao aplicar métodos estatísticos ao um conjunto de dados, geralmente pesquisador se depara com valores discrepantes (ou atípicos), alguns destes são classificados como *outliers*, valores que diferem substancialmente das outras observações, pois nem todos os pontos do conjunto têm a mesma significância na determinação das estimativas para os parâmetros da população. Normalmente, um ponto atípico é uma anomalia que ocorre devido a erros ou indica uma peculiaridade da amostra, porque o experimento observado experimenta uma variação momentânea e drástica [1]. Para identificar os *outliers*, existem duas abordagens: a testes convencionais para *outliers* e métodos robustos. Estatísticos que trabalham com métodos robustos argumentam que seus resultados são mais confiáveis do que os testes convencionais para *outliers* [2].

Os métodos multivariados clássicos são baseados na suposição de que a amostra $X(n \times p) = (x_1, \dots, x_n)^t$ é independente e identicamente distribuído (i.i.d.), onde $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})^t$ é a i -ésima observação e as p variáveis são normais, $N_p(\mu, \Sigma)$. Os estimadores para μ e Σ para a amostra X , são respectivamente, $\hat{\mu} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$ e $\hat{\Sigma}(X) = E[(X - \hat{\mu})(X - \hat{\mu})^t]$. A distância de Mahalanobis é um método clássico para detecção de *outliers* multivariados. Para dados normalmente distribuídos, a distância de Mahalanobis para $x - i$ é uma observação é definida pela equação (7.9) para uma amostra com p variáveis:

$$MD_i = \sqrt{(x_i - \hat{\mu})\hat{\Sigma}^{-1}(x_i - \hat{\mu})^t} \quad (7.9)$$

Onde $\hat{\mu}$ é o estimador da média e $\hat{\Sigma}$ é o estimador da covariância. Para dados multivariados normalmente distribuídos, a distribuição da distância de Mahalanobis é chi-quadrado $\chi_{n,\alpha}^2$ com p graus de liberdade e com α -quantil de 0,975, que é frequentemente considerado como limite para reconhecer *outliers*, sugerido por [3] que conclui que todos os *outliers*, em uma amostra de tamanho n , estão fora da região (7.10):

$$out(\alpha, \hat{\mu}, \hat{\Sigma}) \{x \in \mathbb{R}^p : (x_i - \hat{\mu})\hat{\Sigma}^{-1}(x_i - \hat{\mu})^t > \chi_{n,\alpha}^2\} \quad (7.10)$$

Para n grande, espera-se que cerca de 97,5 % das observações pertençam ao elipsóide. Os pontos que não pertencem ao elipsóide, são valores atípicos, o que pode indicar que esta observação é discrepante. Esta abordagem pode ter algumas desvantagens [4], pois os estimadores $\hat{\mu}$ e $\hat{\Sigma}$ são afetados pela existência de *outliers*. Uma solução para a estimação de μ e Σ é a utilização de estimadores robustos, pois estes

¹zaudir@unicentro.br

métodos não são afetados pelos *outliers*. Neste trabalho foram avaliados as características de alguns métodos robustos, que são: Estimador MVE (*Minimum Volume Ellipsoid*), estimador Fast MCD (*Fast Minimum Covariance Determinant*), estimador - DetMCD (*Deterministic Minimum Covariance Determinant*), estimador ortogonalizado de Gnanadesikan-Kettenring - OGK (*Orthogonalized Gnanadesikan-Kettenring*), estimador Stahel-Donoho - SDO, estimador M, estimador MM, estimador S, estimador MRCD (*Reweighted Minimum Covariance Determinant*). Para cada método foi avaliado suas características, a eficiência, a propriedade de equivariância afim, além de aspectos computacionais. A propriedade de equivariância afim garante que o conjunto permanece o mesmo após a transformação algébrica e sua matriz de covariância está adequadamente transformada. Aplicou-se a cada conjunto de dados, os métodos relacionando, para a obtenção dos estimadores de posição e de dispersão. Estes estimadores foram utilizados na equação (7.10), para detecção dos pontos atípicos.

Para execução de cada método, foram utilizados cinco conjuntos de dados amostrais: Iris, Abalone, Alcohol e Wine, conjuntos obtidos na UCI – *Machines Repository* e o conjunto Animals obtido no *software R*. Cada conjunto tem a seguinte composição: Iris (medidas das pétalas de 3 espécies da flor Iris) contém 150 observações e 4 variáveis; Abalone (espécie de molusco) contém 4177 observações e 8 variáveis; Alcohol com 44 observações e 7 variáveis, Animals (medidas do crânio e do corpo de diversos animais) 28 observações e 7 variáveis; e Wine contém 178 e 13 variáveis, estes dados são o resultado de uma análise química de vinhos cultivados em uma região da Itália, mas derivados de três diferentes cultivares. Para a detecção das observações foi utilizados os pacotes rrcov e robustbase do *software R* e o desempenho foram comparados com resultados já obtidos em outro trabalhos. Antes de aplicar cada método é importante fazer uma análise do conjunto de dados, eliminando valores não coletados ou a variável com a falta destes valores. Também é necessário observar cada uma das variáveis, se os valores coletados possuem dispersão elevada, deve-se avaliar se é melhor descartar tal variável. Também em relação as variáveis, é necessário verificar valores muito próximos de zero. Como a equação (7.10) faz o uso da inversa da matriz de covariância, esta deve ser não singular e as variáveis com valores próximos de zero, pode gerar inconsistência na determinação da inversa.

Para comparação foram utilizados a quantidade já conhecida de *outliers* para estes conjuntos, obtidos em outras pesquisas. Observou-se que o método MVE apresentou bom resultado na detecção para alguns conjuntos, mas não em outros. Este estimador pode não ter convergência em algumas situações [5]. Este algoritmo faz a busca em subconjuntos para localizar os pontos fora da região. Esta forma de busca pode não ser prática na grande maioria das situações [6]. Os estimadores MVE, DetMCD e MRCD apresentaram resultados semelhantes e próximos a quantidade esperada, exceto para o conjunto Abalone com 4177 observações. Estes métodos não apresentam bons resultados em conjuntos com número grande de observações. Este procedimento é muito rápido para pequenas amostras, mas quando n aumenta o tempo de computação aumenta por causa das n distâncias que precisam ser calculadas [7]. Como no MVE, estes métodos fazem buscas através de subconjuntos de dados, que elimina a presença e o impacto de *outliers*. O estimador Fast MCD, desenvolvido a partir do método MCD, tem desempenho melhor para grandes conjuntos, o algoritmo deste método é mais eficiente para n grande, comparado com as variações deste método. Os estimadores S, M e MM obtiveram resultados semelhantes, que era de se esperar por serem métodos semelhantes. O estimador Stahel-Donoho tem a propriedade da equivariância afim e o estimador OGK não, mas ambos apresentaram melhor resultado que os demais. Resaltando que a propriedade de equivariância é relevante para um estimador robusto. Estes resultados mostram que é aconselhável utilizar mais de um método e que sejam conhecidas as características de cada método.

Estes resultados são preliminares, porém é necessário avaliar com mais profundidade as transformações algébricas efetuadas por cada método, o algoritmo de cada método, como classificar as observações que estão fora da região de classificação e que não são *outliers*.

Referências

- [1] MARONNA, R.; MARTIN, D.; YOHAI, V. J. Robust statistics. Wiley Series in Probability and Statistics, Hoboken, New Jersey, 2006.
- [2] HEKIMOGLU, S. Do robust methods identify outliers more reliably than conventional tests for outliers?. ZfV – Zeitschrift für Geodäsie, Geoinformation und Landmanagement, v. 3, p. 174–180, 2006.

- [3] DAVIES, P.L.; GATHER, U. The identification of multiple outliers. *Journal of the American Statistical Association*, v. 88(n.423), p. 782–792, 1993.
- [4] CERIOLI, A. Multivariate outlier detection with high-breakdown estimators. *Journal of the American Statistical Association*, v. 105, p. 147–156, 2010.
- [5] FINCH, W. H. Distribution of variables by method of outlier detection. *Original Research Article*, v. 3, 2012.
- [6] ROUSSEEUW, P.; VAN AELST, S. Minimum volume ellipsoid. *WIREs-Computational Statistics*, v. 1, p. 71–82, 2009.
- [7] DEBRUYNE, M.; HUBERT, M. Minimum covariance determinant. *WIREs-Computational Statistics*, v. 2, 2010.



Análise e classificação de dados na predição da extensão extra-prostática do câncer de próstata

Natália França dos Reis¹, Laércio Luís Vendite²

^{1,2}Departamento de Matemática Aplicada, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

A mineração de dados é um processo de extração de informações relevantes e valiosas de conjuntos de dados com o objetivo de identificar padrões, relações e tendências. No campo da saúde, a mineração de dados é especialmente útil para avaliar o progresso de doenças, como o caso do câncer. Entre os tumores malignos que mais afetam o homem, o câncer de próstata é o tipo mais comum e representa um dos principais problemas de saúde pública no Brasil [6].

O objetivo deste trabalho é classificar de maneira descomplicada, através do algoritmo árvore de decisão [3], os principais atributos de um conjunto de dados de pacientes que realizaram a prostatectomia radical, de modo a prever a extensão do câncer de próstata além da cápsula prostática.

Foi feita uma análise em um banco de dados com 530 instâncias e 83 atributos cedido pelo departamento de patologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. A seleção de atributos foi realizada através da correlação de Pearson [5], teste Qui-Quadrado [4] e CFS (*Correlation-based Feature Selection*) [2]. Para lidar com os dados faltantes, os atributos extensão extra-prostática comprometida e margem da parede da vesícula seminal invadida [1] foram unidos. O número de instâncias passou para 460, e os atributos foram classificados pelo algoritmo J48, no *software* WEKA [7].

O coeficiente de Pearson não mostrou forte correlação entre os atributos trabalhados inicialmente. No entanto, o teste Qui-Quadrado foi satisfatório. Com um nível de significância de 5%, as classes-alvos selecionadas foram PSA 10 e Metástase. A variável "cor" foi mal classificada, com um p-valor de 0,0607. Houve a necessidade de inserir novas variáveis para que a acurácia do modelo de árvore fosse melhorada. Além dos atributos citados anteriormente, foram introduzidas outras, correspondendo a: Extensão Extraprostática (EEP), Porcentagem de pontos positivos na próstata (P%), Margem cirúrgica (M⁺), Presença de Tumor nos Fragmentos na Margem Vesical (MVTU) e Parede da margem vesical comprometida (VS⁺). Pela seleção de atributos CFS, que classifica os atributos de acordo com o mérito e seleciona os quais não tem forte dependência entre si a não ser com a classe-alvo, obtivemos a seguinte classificação de variáveis em relação à variável-alvo EEP: P%, MVTU, EG, VS⁺ e PSA. Assim, geramos a árvore de decisão da figura 7.3. Utilizamos os testes *cross-validation* e *percentage split* para comparar o modelo de árvore de decisão obtido, como mostra a tabela 7.1.

Na validação cruzada para 10 *folds*, a melhora da acurácia de cada árvore se deu na adição do atributo VS⁺ referente à parede da vesícula seminal **invadida** pelo tumor. Ressaltamos ainda que retirando-se o atributo MVTU do modelo, o *kappa* caiu significativamente, o que mostrou uma forte influência do atributo relacionado à presença de fragmentos tumorais na margem cirúrgica vesical. A EEP na avaliação possui relações diretas com atributos que indicam o comprometimento da próstata, além de se associar fortemente aos níveis séricos do PSA. Houve boa generalização do modelo e boa classificação quanto à extensão extra-prostática.

Referências

- [1] BANKMAN, I. D. *Handbook of Feature Selection*. Springer, 2nd ed., 2018. ISBN: 978-0-387-77326-9.

¹n262894@dac.unicamp.br

²lvendite@unicamp.br

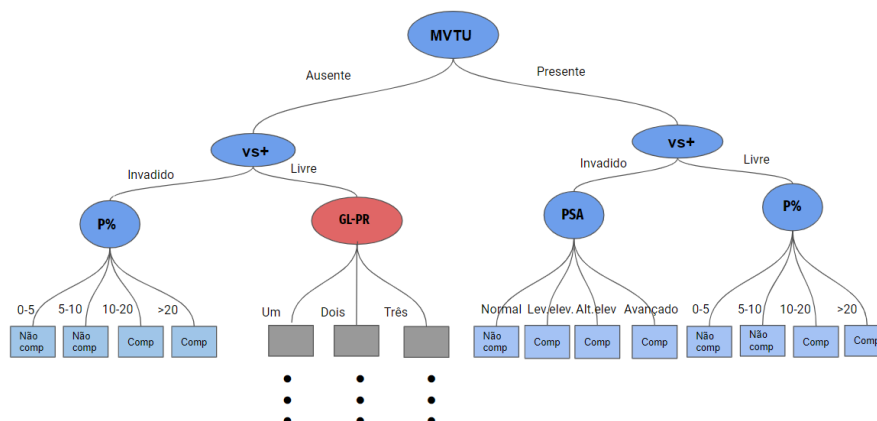


Figure 7.3: Árvore de decisão gerada com os atributos selecionados pelo método CFS.

Table 7.1: Comparação entre os os tipos de teste *Percentage split* e *Cross-validation* nos modelos de classificação J48.

Parâmetros	Class. correta	Class. Incorreta	Kappa
Percentage split			
Poda: sim (padrão)	88,04%	11,96%	0,5506
Poda: sim (<i>ReducedErrorPruning</i>)	90,22%	9,78%	0,6509
Poda: não	91,30%	8,70%	0,6817
Núm. mín.obj: 3	91,30%	8,70%	0,6817
Cross-validation			
Poda: sim (padrão)	85,43%	14,57%	0,5705
Poda: sim (<i>ReducedErrorPruning</i>)	85,65%	14,35%	0,5862
Poda: não	86,96%	13,04%	0,6091
Núm. mín.obj: 3	87,17%	12,83%	0,6169

- [2] CAO, D., et al. Ability of linear length of positive margin in radical prostatectomy specimens to predict biochemical recurrence. *Urology*, vo. 77, n. 6, 1409-1414, 2011.
- [3] FREUND, Y., Mason, L. The alternating decision tree learning algorithm. *ICML*, v. 99, 1999.
- [4] GREENWOOD, P. E., Nikulin, M. S. *A guide to chi-squared testing*, John Wiley e Sons, Toronto, Canadá, v. 280, 1996.
- [5] RODGERS, L., NICEWANDER, W. A. Thirteen ways to look at the correlation coefficient. *The American Statistician*, v. 42, 59-66, 1988.
- [6] RHODEN, E. L., AVERBECK, M. A. Câncer de próstata localizado. *Revista AMRIGS*, v. 53, 92-99, 2010.
- [7] WITTEN, I. H., FRANK, E., HALL, A. M., PAL, C. J. *Data Mining: Practical machine learning tools and techniques*, Elsevier, Estados Unidos, 3a edição, 2016.

Análise de estabilidade do estado estacionário livre de tumor em um modelo aplicado ao câncer

Milene Karine Gubetti¹, Louise Reips²

^{1,2}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Blumenau, Santa Catarina, Brasil

Resumo

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo, e muito ainda é desconhecido sobre seu funcionamento. Alterações sucessivas em genes específicos podem desencadear a carcinogênese. Compreender as interações das citocinas com o microambiente do tumor é crucial para melhorar as estratégias diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. Amima et. al. em [amima2018investigating] desenvolveram um sistema com mais de dez equações diferenciais ordinárias para prever o papel das citocinas no tumor (C) e na dinâmica das células imunes inatas (M_1, M_2, N_K) e adaptativas ($T_C, T_0, T_1, T_2, T_{17}$). Os estados estacionários são soluções invariantes no tempo e são frequentemente usados para investigar o comportamento de longo prazo dos modelos. Objetiva-se aqui analisar a estabilidade apenas dos estados estacionários livres de tumor, do inglês, Tumour-Free Steady States (TFSS), no modelo [amima2018investigating] não dimensionalizado devido aos termos não lineares.

O TFSS pode ser categorizado como sinal imunológico tipo 1 ou 2, sendo o estado estacionário sem tumor tipo 1 dado por $(M_1^*, M_2^*, N_K^*, T_C^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, T_{17}^*, P_C^*, C^*) = (M_1^*, 0, N_K^*, T_C^*, T_0^*, T_1^*, 0, 0, 0, 0)$, onde $M_1^* = \frac{\beta_m(\alpha_m - \mu_m)}{\alpha_m}$, $N_K^* = \frac{\beta_K(\alpha_K - \mu_K)}{\alpha_K}$, $T_C^* = \frac{\beta_t(\alpha_t - \mu_8)}{\alpha_t}$, $T_0^* = \frac{\beta_t(\alpha_t - \mu_t)}{\alpha_t}$, $T_1^* = \frac{\beta_t}{2} - \frac{\beta_t \mu_t}{2\alpha_t} \pm \frac{\beta_t \sqrt{\alpha_m \alpha_t^2 + 4\alpha_m \alpha_t \beta_m \varphi_3 - 2\alpha_m \alpha_t \mu_t - 4\alpha_m \beta_m \mu_t \varphi_3 + \alpha_m \mu_t^2 - 4\alpha_t \beta_m \mu_m \varphi_3 + 4\beta_m \mu_m \mu_t \varphi_3}}{2\sqrt{\alpha_m \alpha_t}}$. O estado estacionário sem tumor tipo 2 pode ser caracterizado por $(M_1^*, M_2^*, N_K^*, T_C^*, T_0^*, T_1^*, T_2^*, T_{17}^*, P_C^*, C^*) = (0, M_2^*, 0, 0, 0, 0, T_2^*, T_{17}^*, 0, 0)$, onde $M_2^* = \frac{\beta_m(\alpha_m - \mu_m)}{\alpha_m}$, $T_2^* = \frac{\beta_t(\alpha_t - \mu_t)}{\alpha_t}$, $T_{17}^* = \frac{\beta_t(\alpha_t - \mu_t)}{\alpha_t}$. Ambos os estados estacionários existem se a taxa de proliferação da célula i for maior que sua taxa de decaimento, i.e., $\alpha_i > \mu_i$ (vide a Tabela 7.3).

Table 7.2: Parâmetros referentes ao modelo [amima2018investigating].

Parâmetro	Descrição
ζ_j	Taxa de produção de molécula de sinalização tipo j (citocina).
ρ_j	Taxa de ativação da célula efetora j pela presença de células tumorais.
α_j	Taxa de crescimento intrínseco da célula j .
β_j	Capacidade de carga de uma célula j .
δ_j	Taxa de inativação de uma célula efetora j devido às suas interações com células tumorais.
Λ_C	Taxa de inativação de células tumorais devido à sua interação com células efetoras.
η_j	Taxa de inibição da célula j pela citocina j .
μ_j	Taxa de morte natural da célula j .
θ_j	Taxa de produção de novas células tumorais por célula j .
S_j	Taxa de produção de citocinas pelas células T_{17} (S_1) e T_{reg} (S_2).

Na Tabela 7.3, j se refere ao tipo de população celular ou citocina.

A abordagem da matriz da próxima geração foi usada para calcular o número básico de reprodução R_0 - número médio de células imunes infectadas produzidas por uma única célula tumoral - e investigar

¹milene.gubetti@grad.ufsc.br

²l.reips@ufsc.br

a estabilidade do TFSS: $\sqrt{R_0} = \rho(FV^{-1})$, $F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial X_j}(X^*)$, $V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}(X^*)$, $1 \leq i, j \leq m$, onde ρ é o raio espectral, X^* é o TFSS do modelo [amima2018investigating], a matriz $\mathcal{F}_i$ representa a taxa de aparecimento de novas infecções e $\mathcal{V}_i$ descreve a diferença entre as taxas de transferência de células para dentro e para fora de qualquer compartimento i . A taxa de alteração das células imunes e tumorais pode ser representada como $dX/dt = (F - V)X$. Em vez de usar vetores completos $\mathcal{F}$ e $\mathcal{V}$, considera-se apenas células pré-cancerosas P_C e as células cancerígenas C , i.e., $m = 2$. O teorema proposto por [van2002reproduction], afirma que o TFSS é localmente assintoticamente estável sempre que $R_0 < 1$ e instável caso contrário. Quando $R_0 < 1$ significa que, em média, menos de 1 célula normal (livre de tumor) torna-se cancerosa para cada interação que tem com células tumorais. Valores mais altos em parâmetros, como δ_m , δ_K , δ_I , δ_D , θ_C e α_C aumentam o valor de R_0 , enquanto uma combinação de valores mais altos em parâmetros, como Λ_C , μ_C , e μ_I , diminui o valor de R_0 . De fato, valores mais altos na taxa de inativação Λ_C e taxa de morte natural μ_C de células tumorais e células infectadas μ_I aumentam a taxa de necrose e apoptose de tumor e células infectadas, isso pode levar a um TFSS. É inconclusivo dizer se o TFSS é estável $R_0 < 1$ ou instável $R_0 > 1$.

O Teorema discutido por [castillo2002on] foi usado para investigar a estabilidade global do TFSS. Considerando os componentes do vetor X como a classe não infectada (células imunes) e do vetor Y como a classe infectada (células pré-cancerosas e tumorais). Então o sistema pode ser definido como $\frac{dX}{dt} = F(X, Y)$,

$\forall X \in \mathbb{R}^n$ e $Y \in \mathbb{R}^m$; $\frac{dY}{dt} = G(X, Y)$, com $G(X, 0) = 0$. Suponha que $V_0 = (X^*, 0)$ seja um TFSS do modelo [amima2018investigating], então V_0 é globalmente assintoticamente estável se: i) $R_0 < 1$; ii) Para $dX/dt = F(X, 0)$, o TFSS X^* é globalmente assintoticamente estável; iii) $G(X, \mathcal{Y}) = A\mathcal{Y} - \hat{G}(X, \mathcal{Y})$, com $\hat{G}(X, \mathcal{Y}) \geq 0$, $\forall X, \mathcal{Y} \in \Omega$. Onde $A = D'_{\mathcal{Y}}G(X^*, 0)$ é uma n -matriz cujas diagonais não são negativas e Ω é uma região onde o sistema é biologicamente significativo. O TFSS $V_0 = (X^*, 0)$ será globalmente assintoticamente estável quando, $0 \leq \frac{C \left(\Lambda_C \beta_C \pi_2 (M_1 + N_K + T_1 + T_C) + \alpha_C (C - \beta_C) (C \pi_2 + 1)^2 - \alpha_C (2C - \beta_C) (C \pi_2 + 1)^2 \right)}{\beta_C (C \pi_2 + 1)^2}$ porque

isso implicará que $\hat{G}(X, \mathcal{Y}) \geq 0$, e instável caso contrário.

O TFSS não é solucionável analiticamente devido à não linearidade do modelo [amima2018investigating], portanto, simulações numéricas são necessárias. As autoras realizam simulações, por meio de métodos numéricos, nos modelos [gubetti2022cnmac] [gubetti2022j3m] propostos a partir do modelo [amima2018investigating].

Referências

- [1] Amima, I. M. Investigating tumour micro environment dynamics based on cytokine-mediated innate-adaptive immunity. Dissertação de mestrado. South Africa: Stellenbosch University, Faculty of Science, 2018.
- [2] Castillo-Chavez, C., Feng, Z., e Huang, W. On the Computation of R_0 and Its Role on Global Stability. In *Mathematical Approaches for Emerging and Reemerging Infectious Diseases: An Introduction*. Springer-Verlag (2002), pp. 229–250. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0065-6>.
- [3] Gubetti, M. K. e Reips L. Modelo matemático para a atividade imunológica com atuação de interleucinas aplicado ao estudo do câncer. In *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics* 9.1 (2022)
- [4] Gubetti, M. K. e Reips L. Modelo matemático para a dinâmica imunológica celular incluindo células dendríticas. In *Caderno de Resumos - J3M* 6 (2022).
- [5] van den Driessche, P. e Watmough, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. In *Mathematical Biosciences* 180 (2002), pp. 29–48. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(02)00108-6). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12387915/>.

Simulação de testes clínicos virtuais em um modelo simplificado para tratamento de leucemia

Cristiano P. da Silva¹, Nataniel W. da Silva¹, Elena Karg², Ingmar Glauche², Artur C. Fassoni¹

¹Instituto de Matemática e Computação, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, Minas Gerais, Brasil

²Institute for Medical Informatics and Biometry, Carl Gustav Carus Faculty of Medicine, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Resumo

Desde os anos 2000, o tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) passou a ser feito com medicamentos que atuam especificamente nas células leucêmicas, resultando numa menor quantidade de efeitos colaterais em comparação à quimioterapia padrão resultando numa doença antes letal agora uma doença com longa sobrevida. Atualmente a pesquisa médica nesta área tem se voltado para o papel do sistema imunológico no controle da LMC após o término do tratamento e também para a possibilidade de redução de dose. Neste trabalho apresentaremos resultados obtidos, em colaboração com pesquisadores da área médica, a partir de um modelo de EDOs para o tratamento de LMC. Integrando o modelo a dados de pacientes e simulando uma população de pacientes virtuais gerados de uma distribuição normal, foi possível identificar metodologias com potencial de prever se a LMC será mantida sob controle ou irá recidivar após a interrupção do tratamento em pacientes com boa resposta, nos quais a LMC não é mais detectada. Tais resultados ilustram o potencial da Matemática Aplicada como ferramenta para auxiliar em problemas relevantes em medicina.

Palavras-chave: equações diferenciais, câncer, terapias personalizadas

Modelagem do tratamento de Leucemia Mielóide Crônica

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo moderno. Já há algum tempo, os matemáticos têm participado na luta contra esta doença, por meio de modelos que possam levar a um eventual aprimoramento do conhecimento sobre a doença e seu tratamento, dos quais em colaboração a médicos e biólogos tem provado seu valor como ferramenta na rotina clínica.

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é um câncer de sangue resultante de uma única alteração genética em células tronco hematopoiéticas, devido ao surgimento do oncogene BCR-ABL1. Desde 2001, o tratamento da LMC foi revolucionado pelo uso da terapia alvo com Inibidores de Tirosina-Quinase (ITQs), que transformou um câncer antes letal em uma doença controlável em que pacientes tem expectativa de vida próxima do normal.

No trabalho de Fassoni *et al.* [fassoni2018reduced], foram obtidos resultados que demonstram que a redução de dose é uma alternativa viável que, ao mesmo tempo, retém o efeito terapêutico efetivo e reduz consideravelmente os efeitos colaterais e custos. Diversos estudos, como em Fassoni *et al.* [fassoni2019tocure], sugerem que as células imunológicas sejam as responsáveis por prevenir o crescimento das poucas células de LMC que sobrevivem após o tratamento. Assim, no trabalho de Karg *et al.* [fassoni2022frontiers], o modelo utilizado considera o sistema imunológico, descrevendo de uma forma mais simplificada a dinâmica de tratamento e pós-tratamento de LMC, descrita pelo sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -P_{XY}X + P_{YX}Y, \\ \frac{dY}{dt} &= P_{XY}X - P_{YX}Y + P_Y Y - \frac{2MY}{C^2 + Y^2} - e_{TKI}(1 - u(t - t_c))Y.\end{aligned}\tag{7.11}$$

Neste modelo, X representa a população de células tronco leucêmicas dormentes, Y representa a população de células tronco leucêmicas ativas e os P 's as taxas de crescimento das células tronco leucêmicas. Os parâmetros C e M descrevem interações entre o sistema imunológico e as células tronco leucêmicas ativas. O

¹cristiano_p_silva@unifei.edu.br

parâmetro $e_{TKI}(1 - u(t - t_c))$ representa uma função no tempo onde uma certa dose e_{TKI} de ITQ foi aplicada durante o tratamento num certo intervalo de tempo t_c . Apesar de simples, tal modelo descreve muito bem os dados medidos em pacientes durante a fase de tratamento da LMC.

Utilizando-se de parâmetros que ajustam o modelo 7.11 a casos reais, conforme descrito em Karg *et al.* [fassoni2022frontiers], foram gerados uma população de pacientes virtuais únicos variando estes mesmos parâmetros conforme uma distribuição normal. Em seguida foram simuladas diversas formas de tratamento a estes pacientes virtuais, em que foram testados mudanças no tempo de tratamento, alterações de doses ITQs conforme progressão no tratamento, duração do período de aplicação destas doses. Os resultados destas simulações são apresentados na Figura 7.4.

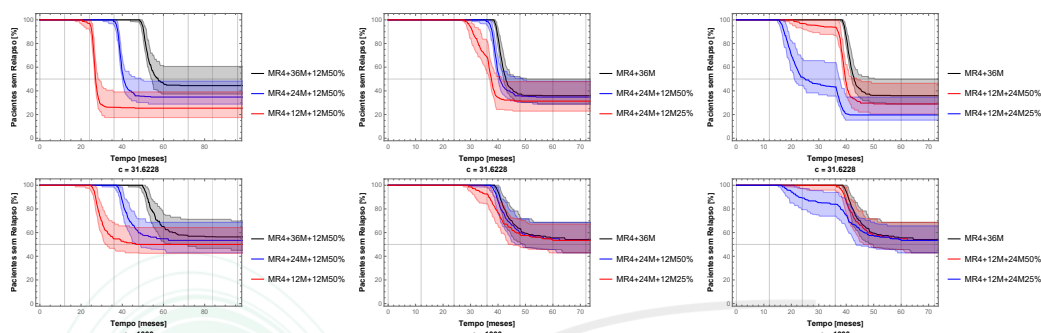


Figure 7.4: Efeitos de diversos tratamentos sobre a porcentagem de pacientes não recidivos.

As simulações demonstram que, após o paciente atingir um certo nível de células tumorais medido por exames clínicos (MR4); manter durante um período de tempo maior a dose administrada e em seguida ir diminuindo esta mesma dose paulatinamente, garante um melhor cenário onde há menor números de pacientes recidivos com sistema imunológico pouco ativo ($C = 10^{1.5}$) após o término do tratamento. Para pacientes com sistema imunológico bem ativo ($C = 10^{3.0}$) a redução de tempo e dose apresentou não ser prejudicial ao tratamento, confirmando dependência do nível de ativação do sistema imunológico, descrito pelo parâmetro C . Estas simulações ilustram como a Matemática pode ser uma ferramenta no auxílio à medicina com soluções rápidas, de baixo custo na escolha de protocolos de tratamento contra o câncer.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa de iniciação científica.

Referências

- [1] A. C. Fassoni, C. Baldow, I. Roeder, I. Glauche, Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: A simulation study based on phase 3 trial data, *Haematologica*, 2018. DOI: 10.3324/haematol.2018.194522.
- [2] A. C. Fassoni, I. Roeder, I. Glauche, To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment, *Bulletin of Mathematical Biology*, 2019. DOI: 10.1007/s11538-019-00608-x.
- [3] E. Karg, C. Baldow, T. Zerjatke, R. E. Clark, I. Roeder, A. C. Fassoni, I. Glauche, Modelling of immune response in chronic myeloid leukemia patients suggest potential for treatment reduction prior to cessation, *Frontiers in Oncology*, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.1028871.

Modelagem farmacocinética: aplicações num modelo de tratamento da leucemia mieloide crônica

Erick Luz Aquino¹, Artur César Fassoni²,

^{1,2}Instituto de Matemática e Computação, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Desde os anos 2000, o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é feito com Inibidores de Tirosina-Quinase, que atuam especificamente nas células leucêmicas, e assim resultam em menos efeitos colaterais. Contudo, mesmo após vários anos sob tratamento, aproximadamente metade dos pacientes de LMC que interrompe o uso de ITQs acaba apresentando recidiva. Assim, pesquisas clínicas atuais tem focado em protocolos de tratamento que mantenham a doença sob controle mas que reduzam a dose de ITQs, aumentando assim a qualidade de vida dos pacientes. Para analisar com maior precisão os efeitos do tratamento sobre a doença, é relevante saber os processos envolvidos no corpo do paciente após a ingestão do medicamento, isto é, com respeito ao fármaco, modelar a sua absorção, sua distribuição pelo corpo e sua excreção, e também sua interação e efeito sob as células leucêmicas. Este estudo é conhecido como modelagem farmacocinética e farmacodinâmica. Nesse trabalho, estudamos um modelo de tratamento da LMC, buscando-se aprimorar o mesmo, levando em conta aspectos farmacocinéticos. Os resultados terão potencial de auxiliar as pesquisas clínicas, pois não envolvem gastos com testes clínicos e trazem luz para o entendimento dos processos ocorrendo quando há redução de dose de medicamento.

A LMC é um câncer de sangue resultante de uma única alteração genética em células trono hematopoiéticas, o surgimento do oncogene BCR-ABL1. Nesta apresentação, pretende-se abordar resultados obtidos ao aplicar a modelagem farmacocinética ao modelo de redução de dose no tratamento da LMC [1].

Na farmacocinética, denominamos as partes do corpo com grandes quantidades de sangue como *centro*, e as partes com pequenas quantidades de sangue como *periférico*. Neste trabalho, estamos estudando modelos de farmacocinética e farmacodinâmica [2]. Em particular, foi analisado o seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} x_1'(t) = -k_{10}x_1(t) - k_{12}x_1(t) + k_{21}x_2(t) + k_{31}x_3(t), & x_1(0) = 0 \\ x_2'(t) = k_{12}x_1(t) - k_{21}x_2(t), & x_2(0) = 0 \\ x_3'(t) = -k_{31}x_3(t), & x_3(0) > 0 \end{cases} \quad (7.12)$$

Nesse modelo consideramos que o paciente tenha ingerido alguma quantidade de comprimidos de ITQ ($x_3(0)$), e denotamos essa quantidade de fármaco no *centro* e no *periférico*, respectivamente, por x_1 e x_2 , já por x_3 , a absorção na digestão. O Teorema abaixo nos permite modelar a cinética desse fármaco no organismo de tal paciente após uma quantidade qualquer de doses: No sistema (7.12), considere π_i os tempos em que são ingeridas quantidades δ_i de ITQ, $i \in \{1, \dots, m\}$. A solução deste sistema com múltiplas ingestões é

$$x(t) = \begin{cases} 0 & 0 \leq t \leq \pi_1 \\ x_1(t) & \pi_1 \leq t < \pi_2 \\ \vdots & \\ x_m(t) & \pi_m \leq t \end{cases}, \quad (7.13)$$

tal que, para todo $j \in \{1, \dots, m\}$ tem-se

$$x_j(t) = \sum_{i=1}^j \exp((t - \pi_i)A) \delta_i \in \mathbb{R}^n,$$

¹d2021017219@unifei.edu.br

²fassoni@unifei.edu.br

e tal que a matriz A é dada por

$$A = \begin{pmatrix} -k_{10} - k_{12} & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ 0 & 0 & -k_{31} \end{pmatrix}.$$

Adicionando ao resultado anterior, a hipótese de que se os comprimidos de ITQ são ingeridos em intervalos de tempo iguais a τ , e a uma mesma quantidade d , obtemos que a seguinte expressão para x_j :

$$x_j(t) = \exp((t - (j-1)\tau)A)(I - \exp(j\tau A))(I - \exp(\tau A))^{-1}d; \quad t \in [j\tau, (j+1)\tau]. \quad (7.14)$$

Além disso, quando $j \rightarrow \infty$ obtemos o estado estacionário de $x_j(t)$, que tomando $t - (j-1)\tau = s \in [0, \tau]$, esse estado é $\lim_{j \rightarrow \infty} x_j(t) = \exp(sA)(I - \exp(\tau A))^{-1}d$. Disso segue uma propriedade muito interessante: se é ingerido um único comprimido de ITQ, a concentração é representada por $x(s) = \exp(sA)d$ para $s \in [0, \infty)$, e

$$\int_0^\infty x(s) ds = \int_0^\tau \exp(sA)(I - \exp(\tau A))^{-1} ds. \quad (7.15)$$

O que a propriedade 7.15 nos diz, é que a área abaixo da curva (AUC) da concentração de uma única ingestão de comprimido de ITQ, é aproximadamente igual a AUC do j -ésimo período de múltiplas ingestões, e essa aproximação melhora quanto maior for j . Isso é visualizado no gráfico abaixo, de um caso particular.

Figure 7.5: A AUC de $x(s)$ (preto) em $[0, \infty)$ é igual a AUC do estado estacionário (azul) no intervalo $[0, \tau]$.

Os resultados preliminares obtidos aqui serão aplicados à LMC com o objetivo de investigar melhores estratégias de redução de dose. Por exemplo, sabe-se que reduzir a dose pela metade é seguro para muitos pacientes com boa resposta, mas não se sabe se há diferença entre reduzir a dose padrão de 400mg por dia, para 400 mg a cada dois dias, ou 200mg a cada dia. Assim, o estudo da farmacocinética e farmacodinâmica permitirão determinar de forma mais precisa a atuação do fármaco no organismo do paciente, e portanto, mensurar os efeitos sobre a doença.

Agradecimentos

Agradeço à FAPEMIG, pela bolsa de Iniciação Científica, e ao professor Artur César Fassoni, por me orientar.

Referências

- [1] FASSONI, A. C., BALDOW, C., ROEDER, I., & GLAUCHE, I. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data. *Haematologica*, 103(11), 1825, 2018.
- [2] KOCH, G. Modeling of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics with Application to Cancer and Arthritis. Tese de Doutorado, University of Konstanz, 2012.

Modelo matemático para descrever interação entre espécies mediante a dispersão de poluente

Carlos Frank Lima dos Santos¹, Alcides de Castro Amorim Neto², Alexandra S. Pinheiro³ Andrea F. Fragata⁴

^{1,2,3,4}Departamento de Matemática, Universidade do Estado do Amazonas-UEA, Amazonas, Brasil

Resumo

A poluição em meios aquáticos é uma contaminação por resíduos na água dos rios, lagos, igarapés, por elementos físicos, químicos e outros, que podem ser prejudiciais aos organismos vivos. Trata-se de um problema social-ambiental de elevado risco a vida no planeta. Diante disso, se faz necessário desenvolver ações de preservação e de recuperação dos corpos aquáticos afetados pela poluição. O objetivo desse estudo é propor um modelo matemático que descreva o convívio de presas e predadores na presença de um poluente, no Igarapé do Pantanal, localizado na cidade de São Sebastião do Uatumã-AM. O modelo matemático será descrito por um sistema de Equações Diferenciais Parciais (EDPs), com intuito de avaliar os possíveis e prováveis cenários e o tempo de degradação do meio. O modelo aqui proposto é resolvido numericamente pelo método de Diferenças Finitas Centrais de segunda ordem para variável espaço e de Crank-Nicolson no tempo. Simulações numéricas computacionais foram desenvolvidas com propósito de visualizar as dinâmicas espaço-temporal do processo de dispersão de poluente sua influência no convívio de espécies que se relacionam ambientalmente.

O sistema de EDPs que descreve as dinâmicas entre a presa Cará, $C = C(x, y, t)$ e o predador Tucunaré, $T = T(x, y, t)$ na presença de um poluente $P = P(x, y, t)$, em cada ponto $(x, y) \in \Omega \subset \mathbb{R}^2$, no instante $t \in (0, \Gamma]$, sendo Γ o tempo final, dado por:

$$\begin{cases} \frac{\partial P}{\partial t} = \alpha_1 \left(\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 P}{\partial y^2} \right) - u_1 \frac{\partial P}{\partial x} - v_1 \frac{\partial P}{\partial y} - \mu_1 P + f; \\ \frac{\partial T}{\partial t} = \alpha_2 \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} \right) - u_2 \frac{\partial T}{\partial x} - v_2 \frac{\partial T}{\partial y} - \mu_2 T + \lambda_2 T \left[1 - \frac{T - \gamma_2 C + \sigma_2 P}{K} \right]; \\ \frac{\partial C}{\partial t} = \alpha_3 \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right) - u_3 \frac{\partial C}{\partial x} - v_3 \frac{\partial C}{\partial y} - \mu_3 C + \lambda_3 C \left[1 - \frac{C + \gamma_3 T + \sigma_3 P}{K} \right]; \end{cases} \quad (7.16)$$

Os coeficientes $\mu_i, i = 1 \dots 3$, representam as taxas de decaimento. Os termos $u_i, v_i, i = 1 \dots 3$, são direções do campo advectivo. Os termos $\alpha_i, i = 1 \dots 3$, são os coeficientes de difusão. Considerados constantes. Os termos $-\frac{\lambda_i \gamma_i}{K}, i = 2, 3$, mostram os coeficientes de predação nas segunda e terceira equações, $-\frac{\lambda_i \sigma_i}{K}, i = 2, 3$, descrevem as influências do poluente nas espécies nas segunda e terceira equações, enquanto que $-\frac{\lambda_i}{K}, i = 2, 3$, caracterizam os coeficientes de competições intraespecíficas nas segunda e terceira equações, do sistema 7.16. Para as fronteiras, se recorre às condições homogêneas de Robin, que descrevem uma variação de P, C e T na fronteira [3,4].

Os valores dos parâmetros apresentados na Tabela 7.3 seguinte, foram aplicados para obtenção dos gráficos das Figuras 7.6 e 7.7.

Nota-se, na Figura 7.6, que ao longo do tempo o poluente dispersa no meio afetando as populações T e C reduzindo assim, sua densidade populacional.

¹cfsantos@uea.edu.br

²acaneto@uea.edu.br

³aspinheiro@uea.edu.br

⁴afragata@uea.edu.br

Table 7.3: Valores dos parâmetros referentes ao modelo 7.16

Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores	Parâmetros	Valores	Unid Medidas
α_1	$0,0149e^{-2}$	α_2	$0,022e^{-2}$	α_3	$0,0127e^{-2}$	área/tempo
μ_1	0,002	μ_2	0,001	μ_3	0,004	h^{-1}
u_1	0,011	u_2	0,01	u_3	0,013	Km/mês
v_1	0,05	v_2	0,07	v_3	0,072	Km/mês
σ_3	$0,0015e^{-3}$	λ_2	0,58	λ_3	0,22	nº real
σ_2	$0,010e^{-3}$	γ_2	0,02	γ_3	0,005	área/ind. t^2

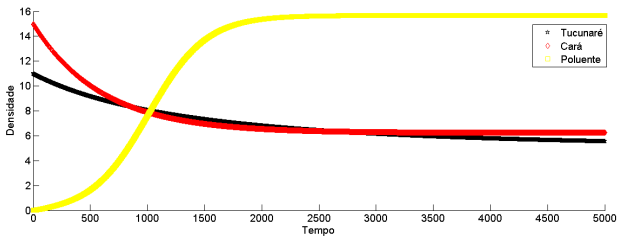


Figure 7.6: Gráficos das dinâmicas temporais de P, T e C.

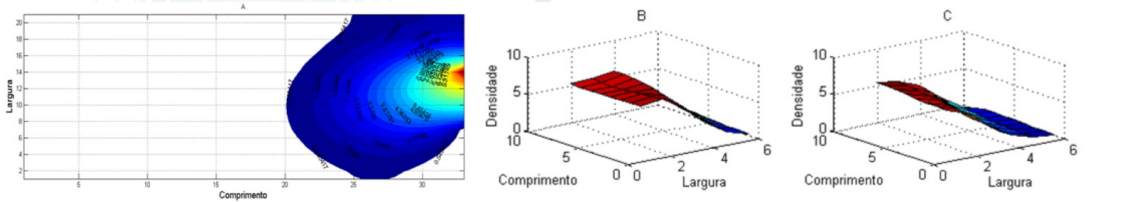


Figure 7.7: Resultado das dinâmicas espaciais de P, C e T.

A Figura 7.7, mostra que próximo a fonte poluidora f as populações C e T tem baixa densidade e a medida que se afasta da fonte há aumento da densidade populacional de ambas as espécies.

Os resultados obtidos se mostraram de acordo com os fenômenos considerados na modelagem, sendo que o processo de dispersão do poluente apresentado na Figura 7.7A e a influência desse poluente nas dinâmicas das espécies mostradas nas Figuras 7.7B e 7.7C, são coerentes com o que ocorre em situações reais.

Pode-se inferir, com base nas simulações apresentadas nas Figuras 7.6 e 7.7, que a mudança de cenários afeta diretamente as dinâmicas entre as espécies que habitam no mesmo espaço tornando evidente as mudanças no comportamento padrão das espécies.

Referências

[1] BATSCHELET, E. *Introdução à matemática para biocientistas*, 1a. edição. EDUSP, São Paulo, 1978.

[2] POLETTI, E. C. C. *Dispersão de poluente em sistema de reservatório: modelagem matemática e simulação computacional utilizando-se aproximação numerica*. Tese de Doutorado, Unicamp, 2009.

[3] PRESTES, M. F. B. *Dispersão de material impactante em meio aquático: modelo matemático, aproximação numérica e simulação computacional*. Dissertação de Mestrado, Unicamp, 2011.

[4] SANTOS, C. F. L. *Modelagem matemática do aumento de densidade de vegetação na amazônia e dinâmica populacional com competição intra e interespecífica*. Dissertação de Mestrado, Unicamp, 2013.

Análise dos pontos de equilíbrio de um sistema presa-predador com variável de controle biológico

Túlio B. M. de Souza¹, Jônathas Douglas Santos de Oliveira²,

¹CEFET, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Matemática, CEFET, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

A grande incidência de pragas gera preocupação aos agricultores e afeta o desenvolvimento das plantas e, se não controladas, podem trazer sérios prejuízos aos produtores rurais. Assim, algumas estratégias são utilizadas para controlá-las, dentre as quais podemos citar o controle químico (uso de agrotóxicos) ou o controle biológico, que consiste na inserção de inimigos naturais ao ambiente a fim de reduzir a população de pragas.

O modelo Lotka-Volterra é um modelo clássico de sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares desenvolvido por Lotka e Volterra na década de 20 do século XX e pode representar, por exemplo, a interação entre pragas e inimigos naturais em uma lavoura [2].

A introdução de um elemento de limitação de recursos do meio para a população de presas, na forma de uma equação logística, modifica o comportamento do sistema, uma vez que nesse novo sistema tem-se um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.

O objetivo desse trabalho é fazer o estudo do modelo presa-predador com competição interespecífica, inserindo uma variável de controle biológico na forma de uma função constante na população de predadores. Analisaremos as mudanças de comportamento desse sistema acarretadas pela inserção dessa variável, através do estudo dos pontos de equilíbrio desse novo sistema.

O modelo considerado utiliza $x(t)$ como função da densidade populacional de presas no tempo e $y(t)$ como a densidade populacional de predadores. Os parâmetros de crescimento intrínseco são a e c para presas e predadores, respectivamente. Os fatores de interação entre as espécies são α para presas e γ para predadores. O fator de interação intra-espécie para as presas é β e sua capacidade suporte é dada por a/β . A variável de controle biológico sobre a população de predadores é $u(t) = u = cte$ com $u > 0$. Dessa forma, o modelo utilizado é o seguinte:

$$\frac{dx}{dt} = ax - \alpha xy - \beta x^2 \quad (7.17)$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + \gamma xy + u \quad (7.18)$$

Todos os parâmetros são positivos e constantes ao longo do tempo. O sistema formado pelas equações (7.17) e (7.18) possui três pontos críticos, P_1 , P_2 e P_3 , cujas coordenadas são:

$$P_1 = \left(0, \frac{u}{c}\right) \quad (7.19)$$

$$P_2 = \left(\frac{a\gamma + c\beta + \sqrt{(a\gamma - c\beta)^2 + 4\alpha\beta\gamma u}}{2\beta\gamma}, \frac{a\gamma - c\beta - \sqrt{(a\gamma - c\beta)^2 + 4\alpha\beta\gamma u}}{2\alpha\gamma}\right) \quad (7.20)$$

$$P_3 = \left(\frac{a\gamma + c\beta - \sqrt{(a\gamma - c\beta)^2 + 4\alpha\beta\gamma u}}{2\beta\gamma}, \frac{a\gamma - c\beta + \sqrt{(a\gamma - c\beta)^2 + 4\alpha\beta\gamma u}}{2\alpha\gamma}\right) \quad (7.21)$$

Table 7.4: Comportamento dos ponto de equilíbrio em função de u

Ponto de equilíbrio	Condição	Intervalo	Classificação
P_1	—	$0 \leq u < u_c$	Ponto sela (Instável)
		$u > u_c$	Nó atrator (Assintoticamente Estável)
P_2	$\frac{c}{\gamma} < \frac{a}{\beta}$	$u = 0$	Ponto sela (instável)
		$u > 0$	Não tem sentido biológico
	$\frac{c}{\gamma} \geq \frac{a}{\beta}$	$u \geq 0$	Não tem sentido biológico
P_3	$\Delta > 0$	$0 \leq u < u_{e1}$	Nó atrator (Assintoticamente Estável)
		$u_{e1} < u < u_{e2}$	Ponto espiral
		$u_{e2} < u \leq u_c$	Nó atrator (Assintoticamente Estável)
		$u > u_c$	Não tem sentido biológico
	$\Delta \leq 0$	$0 \leq u \leq u_c$	Nó atrator (Assintoticamente Estável)
		$u > u_c$	Não tem sentido biológico

A tabela 7.4 sumariza o comportamento dos pontos críticos P_1 , P_2 e P_3 .

Onde:

$$u_c = \frac{ac}{\alpha} \quad (7.22)$$

$$u_{e1} = \frac{1}{4\alpha\beta\gamma} \left\{ \left[\frac{-[2(\gamma-\beta)(B\beta-C\gamma)-8B\beta\gamma]-\sqrt{\Delta}}{2[(\gamma-\beta)^2+8\beta\gamma]} \right]^2 - C^2 \right\} \quad (7.23)$$

$$u_{e2} = \frac{1}{4\alpha\beta\gamma} \left\{ \left[\frac{-[2(\gamma-\beta)(B\beta-C\gamma)-8B\beta\gamma]+\sqrt{\Delta}}{2[(\gamma-\beta)^2+8\beta\gamma]} \right]^2 - C^2 \right\} \quad (7.24)$$

Com: $\Delta = 64\beta^2\gamma^3(a^2\gamma - c^2\beta + ac\beta + ac\gamma)$, $B = a\gamma + c\beta$, $C = a\gamma - c\beta$

Referências

- [1] BASSANEZI, R. C., FERREIRA, W. C. *Equações Diferenciais com Aplicações*. Ed. Harbra Ltda, S. Paulo, 1988.
- [2] OLIVEIRA, J. D. S., BASSANEZI, R. C. Controle ótimo de pragas: Uma abordagem direta usando o pacote bvp4c do MATLAB. *Biomatemática*, 27, 57-70, 2017.

¹tuliobrasilms@gmail.com

²jonathas.math.oliveira@gmail.com

Modelo matemático para análise da influência da vacinação contra o sarampo para o controle da doença

Ana Isabel da Fonseca¹

¹Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

Caracterizando-se por ser uma doença febril e de alta transmissibilidade, o Sarampo é uma doença clássica da infância, representando um grande problema de saúde pública no que diz respeito à hospitalização, morbidade e mortalidade infantil. A população mundial vem à décadas convivendo com tal infecção, causada pelo vírus da família *Paramyxoviridae* e do gênero *Morbillivirus* e uma das maiores problemáticas de tal é a imunização total da população através de campanhas vacinais [4].

Em países desenvolvidos, onde a vacinação atingia grande parte da população, a doença foi considerada extremamente rara, sendo ocasionada apenas por incidência de imigrantes vindos de países subdesenvolvidos e com baixos padrões de higiene e condições de saúde, onde os níveis vacinais eram baixos. No Brasil, em 1980, os casos de Sarampo diminuíram drasticamente devido ao aumento da cobertura vacinal [4].

Após os últimos casos da doença no ano de 2015, o Brasil recebeu em 2016 a certificação da eliminação do vírus. Nos anos de 2016 e 2017, não foram confirmados casos de sarampo no País. Em 2018 foram confirmados 9.325 casos da doença. No ano de 2019, após um ano de circulação do vírus do mesmo genótipo, o País perdeu a certificação de “País livre do vírus do sarampo”, dando início a novos surtos, com a confirmação de 20.901 casos da doença. Em 2020 foram confirmados 8.448 casos e, em 2021, 676 casos de sarampo foram confirmados [1].

Notícias como estas e outras como o surto de Sarampo em 2018 no Japão (em Okinawa) e em 2017 na Venezuela [4] e grandes surtos em 22 países apenas em 2021 [2], fazem com que, mesmo passado-se décadas após um grande avanço no controle do Sarampo, esta doença torna a ser motivo de preocupação mundial, fazendo com que aumente a necessidade de voltarmos nosso olhar para a principal causa destes acontecimentos: a redução da taxa de vacinação.

Estima-se ser necessário imunizar pelo menos 95% da população mundial para criar imunidade coletiva. Entretanto, em 2021, 81% das crianças receberam a primeira dose da vacina e apenas 71% receberam a segunda dose. Estes são os menores índices vacinais desde 2008, podendo ser justificados, sobretudo, devido aos adiamentos e perdas decorrentes da COVID-19 [2]. Além disto, especula-se que o movimento antivacina - que criou força nos últimos anos devido à ampla disseminação de conteúdo nas redes sociais - justifique também tal fato [3].

À vista disto, com o objetivo de ilustrar a importância das campanhas vacinais para o controle epidemiológico (neste caso, do Sarampo), utilizou-se da modelagem matemática e de simulações numéricas como ferramentas para este fim. De forma simples, podemos considerar um modelo do tipo SIRV (Suscetíveis (S), Infectados (I), Recuperados (R), Vacinados (V)) para analisarmos tal dinâmica. O modelo pode ser dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = aS - bIS - cS \\ \frac{dI}{dt} = bIS - dI - (1-d)I \\ \frac{dR}{dt} = (1-d)I - cR \\ \frac{dV}{dt} = cS + cR \end{array} \right. \quad (7.25)$$

¹fonseca.anaisabel12@gmail.com

Como o presente trabalho aspira ilustrar apenas o efeito da vacina no combate à doenças, trabalharemos com parâmetros heurísticos para analisar tal dinâmica, comparando a diferença entre três situações: inexistência de vacinas, taxa vacinal abaixo do esperado e taxa vacinal adequada, isto é, 95% dos indivíduos possuem resistência ao vírus por terem sido vacinados.

Utilizando o *software* GNU Octave (versão 7.3.0) para realizar as simulação numéricas e implementando o Método de Runge Kutta de quarta ordem para solução do sistema de EDOs, obtemos os resultados a seguir. As três simulações realizadas foram feitas utilizando uma amostra de 50 indivíduos suscetíveis e apenas 1 infectado.

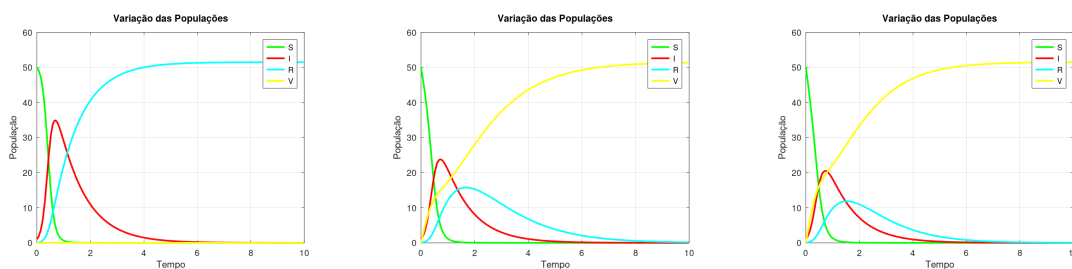


Figure 7.8: Simulações Numéricas

Para a primeira simulação, utilizou-se uma taxa nula de imunização vacinal. Note que neste primeiro gráfico o vírus é capaz de infectar grande parte dos indivíduos suscetíveis e, ainda que a população resistente aumente após passado o pico de infecção, a vasta infecção causaria grandes problemas sociais, como a superlotação de hospitais e precarização dos serviços de saúde.

Analisando o segundo gráfico onde foi inserida uma taxa 70% de imunização da população (análogo ao que ocorreu em 2021), o vírus consegue infectar menos pessoas em relação ao caso anterior e, em pouco tempo, a população de resistentes e infectados dão lugar para a população de indivíduos vacinados, o que diminui o impacto do vírus na sociedade.

Por fim, analisando o último gráfico em que foi inserido uma taxa de imunização vacinal ideal de 95% (de acordo com os referenciais teóricos apresentados), notamos que o pico máximo de infectados se dá em um valor bem mais baixo em relação aos casos anteriores. Por consequência de uma taxa de vacinação adequada, a quantidade de indivíduos vacinados aumenta em um instante menor de tempo, fazendo com que o surto de sarampo seja mais rapidamente controlado e apresente um impacto menor à sociedade.

Em suma, mesmo que utilizado parâmetros heurísticos, os mesmos foram escolhidos tentando evitar alarmismos para obter um resultado mais próximo possível da realidade modelada. Como sugestão de aprimoramento deste trabalho, parâmetros reais podem ser utilizados para uma melhor interpretação dos dados. Entretanto, as simulações realizadas atingem o objetivo de ilustrar simulações de como a vacina pode ser de grande contribuição para o controle de epidemias. Portanto, seria relevante a divulgação desta importância para incentivar a vacinação para toda e qualquer doença, cobrar políticas públicas para o aumento da cobertura vacinal da população e, principalmente, deslegitimar o movimento antivacinação, evitando que doenças previamente controladas voltem à tona para a atualidade, assim como ocorreu com o Sarampo nos anos anteriores.

Referências

- [1] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância epidemiológica do sarampo no Brasil: semanas epidemiológicas 1 a 25 de 2022. **Boletim Epidemiológico**, [s. l.], v. 53, Julho 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no28#:~:text=Em%202020%20foram%20confirmados%208.448,6%25\)%20por%20crit%C3%A9rio%20laboratorial](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no28#:~:text=Em%202020%20foram%20confirmados%208.448,6%25)%20por%20crit%C3%A9rio%20laboratorial). Acesso em: 6 fev. 2023.
- [2] NAÇÕES UNIDAS (Brasil). Notícias. In: **OMS: cobertura vacinal contra o sarampo é a mais baixa desde 2008**. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/>

208747-oms-cobertura-vacinal-contr-o-sarampo-e-mais-baixa-desde-2008. Acesso em: 6 fev. 2023.

- [3] PEBMED. Enfermagem. In: ARAÚJO, Juan Carlos Silva. **O movimento antivacinas e o aumento dos casos de sarampo**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://pebmed.com.br/o-movimento-antivacinas-e-o-aumento-dos-casos-de-sarampo/>. Acesso em: 6 fev. 2023.
- [4] XAVIER, A. L. et al. Diagnóstico clínico, laboratorial e profilático do sarampo no Brasil. **J Bras Patol Med Lab**, [s. l.], 390-401, 2019. DOI: 10.5935/1676-2444.20190035. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/d4HfzvFGZ75SYHL9ZZhkkt/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 6 fev. 2023.



Relação interespecífica: sapos e escorpiões

Pedro de Araújo Bhering Bittencourt¹, Lucy Tiemi Takahashi²

¹Departamento de Ciência da Computação, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Matemática, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Resumo

É notório que acidentes por ataques de animais peçonhentos acontecem em diversos lugares no Brasil e, nos últimos anos, percebeu-se um aumento nas ocorrências relacionadas aos escorpiões [1]. A espécie *Tityus serrulatus*, conhecida popularmente como “escorpião amarelo”, apresenta um veneno de extrema toxicidade, destacando-se assim das demais [5]. Mesmo sendo considerada uma espécie de risco, segundo o Instituto Butantan, órgão público vinculado à Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo, ela possui um predador natural. O predador em questão é o sapo da espécie *Rhinella icterica* conhecido, popularmente, como “sapo-cururu” [3]. Assim, neste trabalho, temos por objetivo comprovar a relação entre essas duas populações, escorpião amarelo e sapo-cururu, verificando se é possível controlar, por meio da predação natural, a população de escorpiões. Ademais, não esquecemos de discutir a questão das mortes da população de sapos causadas por agentes externos como, por exemplo, a expansão urbana.

Dessa forma, desenvolvemos um modelo matemático para descrever a dinâmica entre essas duas populações, no qual a população de sapos foi subdividida em duas subpopulações: girinos e sapos adultos. Para tanto, foram consideradas as seguintes variáveis

- S_g : número de girinos por unidade de tempo t ;
- S_a : número de sapos adultos por unidade de tempo t ;
- E : número de escorpiões por unidade de tempo t

e os seguintes parâmetros

- ε : número, em média, de nascimento de girinos (ovoposição de sapos);
- ϕ : inverso do tempo de desenvolvimento dos girinos para fase adulta;
- μ : taxa de mortalidade dos girinos por influência externa;
- γ : número médio de nascimentos de escorpiões;
- ω : taxa de mortalidade dos sapos por influência externa;
- β : limite superior para quando o número de escorpiões tende ao infinito;
- α : número necessário de escorpiões em um ambiente para que estes possam ser considerados como um possível alimento para os sapos;
- K_g, K_a, K_e : capacidades suportes das populações de girinos, sapos adultos e escorpiões, respectivamente.

Assim, propomos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS_g}{dt} = \varepsilon S_a \left(1 - \frac{S_g}{K_g}\right) - \phi S_g - \mu S_g, \\ \frac{dS_a}{dt} = \phi S_g \left(1 - \frac{S_a}{K_a}\right) - \omega S_a, \\ \frac{dE}{dt} = \gamma E \left(1 - \frac{E}{K_e}\right) - \beta S_a \frac{E^2}{\alpha^2 + E^2}, \end{cases} \quad (7.26)$$

para o qual foram realizadas análises qualitativas e numéricas, para se averiguar essa relação interespecífica. Foram determinados quatro pontos de equilíbrio, sendo três triviais (ausência de ao menos uma população) instáveis e o de coexistência estável, sendo que o mesmo foi encontrado numericamente [2,4].

Por fim, simulações numéricas foram realizadas para visualizar a sensibilidade dos parâmetros a fim de compreender as possíveis formas de interação entre as populações em um mesmo ambiente. Deste modo, verificamos um possível controle biológico para a população de escorpiões.

¹pedro.bittencourt@estudante.ufjf.br

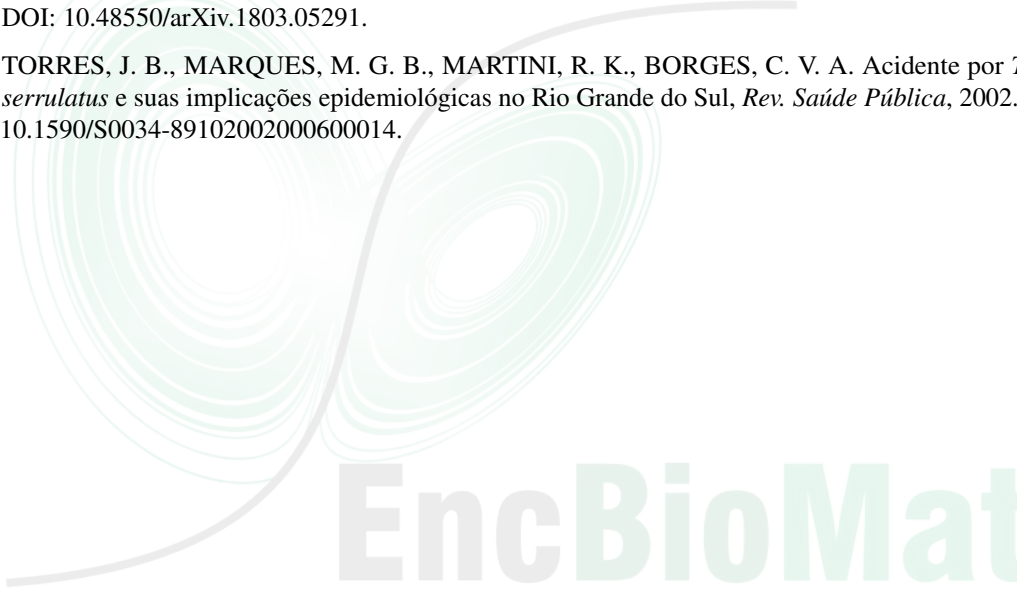
²ltiemi@gmail.com

Agradecimentos

PABB agradece à PROPP pela bolsa BIC/UFJF e LTT agradece os apoios parciais da Rede Mineira (RED-00133-21) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] G1. Mortes por envenenamento de escorpião crescem 76% no Brasil nos últimos três anos. Disponível em: <https://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2022/05/17/mortes-por-envenenamento-de-escorpiao-crescem-76percent-no-brasil-nos-ultimos-tres-anos.ghhtml>. Acesso em: 24 out. 2022.
- [2] LUDWIG, D., JONES, D. D., HOLLING, C. S. *Journal of Animal Ecology*, 1978. DOI: 10.2307/3939.
- [3] MARCONI, T. *Sapo-cururu se alimenta de escorpiões amarelos*. Disponível em: [https://ciencianarua.net/sapo-cururu-se-alimenta-de-escorpiones-amarelos/#:~:text=Estudo%20do%20Instituto%20Butantan%20publicado,escorpi%C3%A3o%20amarelo%20\(Tityus%20serrulatus](https://ciencianarua.net/sapo-cururu-se-alimenta-de-escorpiones-amarelos/#:~:text=Estudo%20do%20Instituto%20Butantan%20publicado,escorpi%C3%A3o%20amarelo%20(Tityus%20serrulatus). Acesso em: 24 out. 2022.
- [4] PANFILOV, A. V. *Qualitative Analysis of Differential Equations*. Utrecht University, Utrecht, 2004. DOI: 10.48550/arXiv.1803.05291.
- [5] TORRES, J. B., MARQUES, M. G. B., MARTINI, R. K., BORGES, C. V. A. Acidente por *Tityus serrulatus* e suas implicações epidemiológicas no Rio Grande do Sul, *Rev. Saúde Pública*, 2002. DOI: 10.1590/S0034-89102002000600014.



EncBioMat

Estudo da dispersão de fumaça industrial em Cornélio Procópio-PR

Rhuan Meneguci Cicilio¹, Evandro Estevão Marquesone²

^{1,2}Departamento de Matemática, Universidade de Cornélio Procópio, Cornélio Procópio, Paraná, Brasil

Resumo

Nos dias atuais, é comum vermos notícias que envolvem a ecologia, tendo como uma das principais causas a poluição do ar, que é causada por diversos fatores. Um deles é o crescimento das indústrias em grandes cidades. No município de Cornélio Procópio-PR, existem indústrias, cujas atividades de certa forma acarretam em consequências ao longo do tempo. Uma das indústrias conhecidas é a que produz café, sendo que determinada região da cidade sente o cheiro de café que é eliminado pelas chaminés. Dependendo da direção do vento e das condições climáticas, as regiões que sentem ou não o cheiro podem mudar. Com isso, o problema biológico a ser estudado é a dispersão da “nuvem de cheiro de café”.

Primeiramente, foi considerado que o cheiro de café se espalha unicamente pela fumaça que é eliminada pelas chaminés e sobe a uma determinada altura. Assim, tem-se o objetivo de estudar a dispersão dessa fumaça a partir desse ponto. Para compreender melhor esses fatores que influenciam, ou não, determinada região da cidade a sentir (ou não) o cheiro de café, é importante observar que seria necessário estudar a dispersão em três dimensões do espaço. Contudo, seria obtido um problema matemático e computacional com complexidade muito além do esperado para uma iniciação científica. Dessa forma, para um primeiro estudo, uma importante etapa será considerada para a compreensão desse fenômeno em duas dimensões do espaço.

Para O problema biológico proposto será modelado por uma equação comumente utilizada para esse tipo de problema, tendo como referência [3]. Trata-se da equação difusão-advecção-reação,

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \operatorname{div}(\alpha \nabla u) + \sigma u + \operatorname{div}(\vec{V} \cdot u) = f. \quad (7.27)$$

Neste trabalho o domínio (Ω), ou seja, a região onde o modelo será considerado e discretizada por um retângulo, com dimensões L e H. Tem-se $u = u(x, y, t)$, com $(x, y) \in \Omega \subset \mathbb{R}^2$ e $t \in J = (0, T]$, é a função que descreve a concentração do poluente no instante t ; α é a função que descreve a difusibilidade; $\vec{V}(x, y)$ é a função vetorial que representa a velocidade de transporte; σ é a função de decaimento do poluente; e f é a fonte de emissão do poluente.

Já para derivada de u em relação ao tempo, vamos utilizar o método de Crank-Nicolson. Após algumas manipulações algébricas, teremos então uma discretização temporal para a respectiva função. Além do mais, é um método estável, mas podem ocorrer oscilações [2].

O desenvolvimento do presente trabalho foi inspirado por um estudo realizado na cidade de Uberlândia-MG. Essa dissertação foi realizada em uma das cidades que tem mais indústrias no Brasil, tendo como tema “Estudo da Concentração da Poluição do Ar com Parâmetro Fuzzy em Uberlândia”[1], e objetivo geral de estudar aproximações numéricas via Método de Elementos Finitos (MEF).

Atualmente, o trabalho está na etapa de estimação e obtenção de parâmetros, e espera-se que os resultados preliminares de simulações computacionais sejam obtidos até a realização desse respectivo evento.

Referências

- [1] BORGES, J. C. *Estudo da concentração da poluição do ar com parâmetro Fuzzy em Uberlândia*. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 2016.
- [2] CUNHA, M. *Métodos Numéricos*. Campinas-SP: UNICAMP, 2000. ISBN: 9788526808775.
- [3] OKUBO, A., LEVIN, S. A. *Diffusion and ecological problems: modern perspectives*. New York: Springer, v. 14, 2001.



Análise de estabilidade e simulações numéricas via cálculo fracionário para um modelo de viroterapia oncolítica

Roniel Antonio de Araújo¹, Paulo Fernando de Arruda Mancera², Rubens de Figueiredo Camargo³

¹Programa de Pós-Graduação em Biometria, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brasil

²Departamento de Biodiversidade e Bioestatística, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, Brasil

³Departamento de Matemática, Universidade Estadual Paulista, Bauru, São Paulo, Brasil

Resumo

A viroterapia oncolítica está rapidamente se tornando um tratamento de sucesso para o câncer. Avanços recentes em vírus geneticamente modificados para combater o câncer estão se mostrando cada vez mais promissores, tanto experimentalmente quanto clinicamente [3].

Segundo [3], a viroterapia oncolítica tem a capacidade de combinar a lise com as propriedades de entrega de outras drogas anticâncer. Os vírus oncolíticos são projetados para expressar genes que promovem a replicação viral em células tumorais e inibem a replicação em células saudáveis. Assim, a carga viral remanescente após a erradicação das células tumorais não afeta o resto do corpo e decai com o tempo. Uma vez dentro de uma célula tumoral, as partículas virais se replicam até atingirem a capacidade de dominar a célula tumoral, ponto em que a célula se rompe, lisa e libera a progênie viral no interior da célula. Ao se replicar dentro das células tumorais, os vírus oncolíticos são capazes de aumentar rapidamente seus números nos locais do tumor. Isso torna a viroterapia oncolítica um tratamento de câncer, teoricamente, promissor.

Vários campos do conhecimento estão voltados para estudos sobre o câncer com foco no desenvolvimento de métodos mais eficazes para promover o tratamento ou controle. Nessa perspectiva, os modelos matemáticos via equações diferenciais, por exemplo, podem ser efetivamente usados para prever o comportamento de longo prazo de células tumorais sob várias terapias. Dentro das abordagens possíveis, temos o uso do cálculo fracionário com derivada de ordem não inteira. Uma vantagem de usar equações diferenciais fracionárias para modelar tais fenômenos é que os modelos se tornam mais consistentes com o modelo biológico. Isso se deve ao fato de que derivadas de ordem fracionária podem capturar as propriedades de memória e herança desses modelos [4].

O objetivo deste estudo, motivado por tais considerações, é descobrir quais cenários e mudanças importantes podem ser obtidos usando o cálculo fracionário em um modelo matemático de viroterapia oncolítica, através de resultados analíticos e simulações numéricas.

O modelo base em estudo foi proposto e estudado por [1] e está representado pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \frac{dT_u}{dt} = rT_u - \beta T_u V, \\ \frac{dT_i}{dt} = \beta T_u V - \delta_i T_i, \\ \frac{dV}{dt} = b\delta_i T_i - \delta_v V - \kappa T_u V, \end{cases} \quad (7.28)$$

¹ra.araujo@unesp.br

²paulo.mancera@unesp.br

³rubens.camargo@unesp.br

em que $T_u(t)$ são células tumorais não infectadas, $T_i(t)$ células tumorais infectadas por vírus, $V(t)$ partículas de vírus livre, r taxa de crescimento do tumor, β taxa de infecção do vírus, δ_i taxa de morte de células tumorais infectadas, b “tamanho” de explosão do vírus livre, δ_v taxa de eliminação do vírus e κ descreve a eliminação de vírus devido à infecção de células tumorais.

Para reduzirmos o número de parâmetros do modelo, adimensionalizamos o sistema (7.28), definindo $t = \frac{1}{\delta_i} t^*$, $T_u = \frac{\delta_i}{b\beta} T_u^*$, $T_i = \frac{\delta_i}{b\beta} T_i^*$, $V = \frac{\delta_i}{\beta} V^*$, $\gamma = \frac{r}{\delta_i}$, $a = \frac{\delta_v}{\delta_i}$ e $c = \frac{\kappa}{b\beta}$. Considerando o operador diferencial de Caputo ${}_c D^\alpha$ de ordem $0 < \alpha \leq 1$ e o fato do modelo (7.28) ter sido adimensionalizado, a versão fracionária proposta é dada por

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha T_u(t) &= \gamma T_u - T_u V, \\ {}_c D^\alpha T_i(t) &= T_u V - T_i, \\ {}_c D^\alpha V(t) &= T_i - aV - cT_u V. \end{cases} \quad (7.29)$$

A partir da análise da estabilidade fracionária do modelo (7.29), e levando em consideração as escolhas dos parâmetros, obtemos cenários em que há erradicação completa do tumor e um cenário que representa o sucesso parcial do tratamento, caracterizado pela coexistência das células tumorais com o vírus.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Número do Processo: 88887.604591/2021-0.

Referências

- [1] AL-TUWAIRQI, S. M., AL-JOHANI, N. O., SINBAWA, E. A. Modeling dynamics of cancer radiotherapy. *Journal of Theoretical Biology*, v. 506, 110405, 2020. DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110405.
- [2] CAMARGO, R. F., OLIVEIRA, E. C. *Cálculo Fracionário*. 1ª edição. Livraria da Física, São Paulo, 2015.
- [3] JENNER, A. L., COSTER, A. C. F., KIN, P. S., FRASCOLI, Treating cancerous cells with viruses: insights from a minimal model for oncolytic virotherapy, *Letters in Biomathematics*, v. 5, S117–S136, 2018. DOI: 10.1080/23737867.2018.1440977.
- [4] MACHADO, J. A. T. Entropy analysis of integer and fractional dynamical systems. *Nonlinear Dynamics*, v. 62, 371–378, 2010. DOI: 10.1007/s11071-010-9724-4

Relacionando variantes do SARS-CoV-2 usando imagens de autômatos celulares

Luryane Ferreira de Souza^{1,3}, Marcelo A. Moret^{2,3}

¹Centro de Ciências Exatas e das Tecnologias, Universidade do Oeste da Bahia, Barreiras, Bahia, Brasil

²DCET, UNEB, Salvador, Bahia, Brazil

³Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial, SENAI-CIMATEC, Salvador, Bahia, Brazil

Resumo

As mudanças causadas durante os últimos três anos pela pandemia de COVID-19 são difíceis de ser estimadas, de mais de seis milhões de mortes e 600 milhões de casos de acordo com fontes oficiais, [2], para perturbações econômicas na maioria dos países [8].

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, com tamanho de genoma de 30 Kb e quatro proteínas estruturais: Nucleocapsídeo (N), Matriz (M), Envelope (E) e Spike (S) [3,4]. Esta última é responsável por reconhecer e permitir a entrada do vírus na célula, possivelmente a principal razão pela qual esta proteína tem sido amplamente estudada. Mutações nos vírus SARS-CoV-2 resultam em novas variantes com mutações na proteína Spike, aumento da replicação dentro das células e aumento da transmissibilidade [5].

O automato celular tem sido amplamente utilizado para modelar sistemas complexos com regras simples e fáceis de entender [7], e nos últimos anos muitos artigos foram dedicados a estudar problemas relacionados a proteínas usando essa abordagem. A análise da imagem do autômato celular (IAC) [10] é uma ferramenta poderosa para classificar estruturas de proteínas [13] e taxonomia do vírus [9,11,12]. Essas imagens podem conter informações importantes sobre o sistema modelado, por exemplo, o IAC permite diferenciar sistemas semelhantes em relação às suas mutações específicas. A identificação de funções, estruturas, localização e ancestralidade comum de uma sequência de proteínas pode ser realizada por uma comparação com outras proteínas conhecidas em bancos de dados, usando técnicas de alinhamento, similaridade e homologia [1].

No presente artigo, propomos uma abordagem de comparação de proteínas usando os autômatos celulares e a métrica de Hamming da teoria da informação para a distância entre tais imagens, como uma medida de dissimilaridade, aplicada à proteína Spike do coronavírus SARS-CoV-2. A distância é medida em relação à proteína S da cepa inicial do vírus que foi detectado pela primeira vez em Wuhan e para as seguintes variantes preocupantes (VOCs) com mutações na proteína Spike: Alpha (identificado pela primeira vez no Reino Unido), Beta (África do Sul), Gamma (Brasil), Delta (Índia) e o mais recente Omicron (África do Sul), B.1.1.28 e P2 (Brasil). Nosso objetivo é obter explicitamente as relações evolutivas entre essas variantes do SARS-CoV-2. Observamos que as imagens dos autômatos celulares da proteína Spike do SARS-CoV-2 e de suas variantes obedecem um padrão em forma de V, que já foi observado em trabalhos anteriores para coronavírus do tipo SARS [9]. Além disso a distância de Hamming apresentou um comportamento estacionário após 400 passos de evolução, esse valor estacionário aproxima as variantes Alpha, Beta e Gamma que surgiram em um mesmo período de tempo em regiões diferentes. Essa mutação foi responsável pelo maior aumento da transmissão da COVID-19. A distância também aproximou as variantes Gamma e P2 subvariantes de B.1.1.28. E manteve a variante Omicron que é a variante com o maior

¹luryane.souza@ufob.edu.br

²mamoret@gmail.com

número de mutações com um valor de distância estacionária maior, se distanciando das outras variantes. Essa distância agrupa as variantes com ancestral comum recente e que possuem mesmas mutações. Este trabalho foi publicado no artigo [6].

Referências

- [1] Gabler, F. e Nam, S. Z. e Till, S. e Mirdita, M. e Steinegger, M. e Söding, J. e Lupas, A. N. e Alva, V.. Protein Sequence Analysis Using the MPI Bioinformatics Toolkit. *Current Protocols in Bioinformatics*, volume 72, 2020.
- [2] John Hopkins University. *John Hopkins Coronavirus Resource Center.*, 2021. Available on-line: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed on 30 August 2022).
- [3] Khan, M. e Irfan, M. e Ahsan, H. e Ahmed, A. e Kaushik, A. e Khan, A. e Chinnasamy, S. e Ali, A. e Wei, D.. Structures of SARS-CoV-2 RNA-Binding Proteins and Therapeutic Targets, *Intervirol-ogy*, volume 64, pages 1-14, 2021.
- [4] Machhi, J. e Herskovitz, J. e Senan, A. e Dutta, D. e Nath, B. e Oleynikov, M. e Blomberg, W. e Meigs, D. e Hasan, M. e Patel, M. e Kline, P. e Chang, R. e Chang, L. e Gendelman, H. e Kevadiya, B. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections, *Journal Of Neuroimmune Pharmacology*, volume 15, pages 359-386, 2020.
- [5] NIH – National Library of Medicine. NCBI SARS-CoV-2 Resources, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>
- [6] Souza, L.F. e Rocha Filho, T.M. e Moret, M.A.. Relating SARS-CoV-2 variants using cellular automata imaging. *Sci Rep*, volume 12, number 10297, 2022.
- [7] Toffoli, T. e Margolus, N.. Cellular Automata Machines: A New Environment for Modeling, *Cambridge, MIT press in scientific computation*, 1987.
- [8] Tooze, A.. Shutdown – How Covid Shook the World’s Economy, *Penguin Random House*, New York City, 2021.
- [9] Wang, M. e Yao, J. S. e Huang, Z. D. e Xu, Z. J. e Liu, G. P. e Zhao, H. Y. e Wang, X. Y. e Yang, J. e Zhu, Y. S. e Chou, K. C.. A new nucleotide-composition based fingerprint of SARS-CoV with visualization analysis, *Medicinal Chemistry*, pages 39-47, 2005.
- [10] Wolfram, S.. Cellular automata as models of complexity. *Nature*, volume 311, pages 419-424, 1984.
- [11] Xiao, X. e Shao, S. e Ding, Y. e Chen, X.. Digital coding for amino acid based on cellular automata, *2004 IEEE International Conference on Systems*, volume 5, pages 4593-4598, 2004.
- [12] Xiao, X. e Shao, S. e Ding, Y. e Huang, Z. e Chen, X. e Chou, K. C.. Using cellular automata to generate image representation for biological sequences. *Amino acids*, volume 28, number 1, 29–35, 2005.
- [13] Xiao, X. e Chou, K.. Digital Coding of Amino acids based on hydrophobic index. *Protein and Peptide Letters*, volume 14, number 9, pages 871-875, 2007.

Um estudo sobre a dinâmica entre atuns e sardinhas em ambiente com eutrofização

Gabriel Xavier de Araújo¹, Graciele Paraguaia Silveira²

^{1,2}Departamento de Física, Química e Matemática, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba, São Paulo, Brasil

Resumo

A modelagem matemática constitui-se numa alternativa para representar fenômenos do mundo real e suas tendências, no decorrer do tempo. De acordo com Bassanezi (2010) [2], trata-se de uma técnica utilizada para se obter alguma explicação ou entendimento de determinadas situações reais, bem como auxilia em processos de tomadas de decisões.

O objetivo principal deste estudo foi desenvolver dois modelos matemáticos do tipo presa-predador, envolvendo o atum (*Thunnus albacares*) e a sardinha (*Sardinella brasiliensis*). O primeiro é o modelo de Lotka-Volterra clássico, que representa a dinâmica de interação entre as duas espécies. O segundo modelo foi proposto pelos autores deste trabalho e incorpora o fenômeno da eutrofização, expondo suas interferências diretas nas populações de peixes e no meio aquático [1]. Para ambos, informações reais sobre as espécies foram levantadas e contribuíram para o cálculo dos parâmetros usados na modelagem matemática.

A eutrofização é um processo que pode ser natural, mas em muitos casos é provocado direta ou indiretamente por ação humana, via lançamento de resíduos domésticos nas águas, resíduos industriais e da agricultura. Consiste no enriquecimento do corpo hídrico por nutrientes, principalmente nitrogênio e fósforo, o que leva ao crescimento excessivo de plantas aquáticas (algas ou fitoplânctons), causando desequilíbrio do ecossistema aquático e progressiva degeneração da qualidade da água [3]. O ambiente vai se tornando inóspito para várias espécies de animais e plantas, uma vez que a grande quantidade de fitoplânctons dificulta a entrada de energia solar dentro do meio aquático, tal como ocasiona a diminuição do nível de oxigênio disponível, indispensável para a sobrevivência. Outra consequência é a proliferação de cianobactérias em detrimento de outras espécies aquáticas e estas por sua vez, quando submetidas a determinadas condições ambientais, podem produzir toxinas que chegam a ser fatais aos animais e aos seres humanos.

O *Thunnus albacares*, também conhecido como albacora-laje é uma espécie de atum epipelágica, isto é, que vive em uma camada superior do oceano e sua distribuição ocorre em águas tropicais e subtropicais dos oceanos Atlântico, Índico e Pacífico. O peso médio desta espécie de atum é de aproximadamente 110kg, chegando a uma idade máxima reportada de 9 anos e sua alimentação é composta por pequenos peixes, sendo a sardinha o mais usual. A *Sardinella brasiliensis*, também conhecida como sardinha-verdadeira, é uma espécie de sardinha que reside nos oceanos subtropicais numa profundidade de 5 à 60 metros e é encontrada principalmente na costa brasileira. A sardinha-verdadeira é um peixe que se alimenta de plânctons em sua fase inicial de crescimento, e após este período, alimenta-se de fitoplânctons.

O modelo de Lotka-Volterra ou presa-predador é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax - \alpha xy \\ \frac{dy}{dt} = -by + \beta xy \end{cases}, \quad (7.30)$$

¹gabrielxavier@estudante.ufscar.br

²graciele@ufscar.br

em que x representa a população de presas em meio no qual há condições suficientes para o crescimento; y é a população de predadores que se alimentam de x e se beneficiam do encontro entre x e y , representado por xy , limitando o crescimento indefinido de x . O coeficiente a é a taxa de crescimento das presas, na ausência de predadores, logo $a > 0$. O parâmetro b ($b > 0$), é a taxa de mortalidade dos predadores, α a taxa de mortalidade das presas devido ao encontro com os predadores, e por fim, β a taxa com que o alimento influencia no crescimento de y .

Para a estimação dos parâmetros do sistema (7.30), características reais das espécies foram coletadas (ver detalhes em [1]). Simulações numéricas de diferentes cenários foram executadas via método de Euler, em linguagem Python, considerando o modelo sem eutrofização e com eutrofização. Para incorporar tal fenômeno, um fator eutrofizante $f_1(\xi)$, por hipótese, foi inserido para alterar o parâmetro a , através da expressão $(a - f_1)$ e um fator eutrofizante $f_2(\xi)$, para modificar o parâmetro b , por meio da expressão $(-b \cdot f_2)$, onde ξ é a densidade de fitoplânctons e $\xi = 1$ (que resulta em $f_1 = 0$ e $f_2 = 1$) é o valor ideal [1].

Como exemplos, suponha que a densidade de fitoplânctons está acima do ideal ($\xi = 1,5$, $f_1 = 0,5$ e $f_2 = 1,5$) e muito acima do ideal ($\xi = 1,8$, $f_1 = 0,8$ e $f_2 = 1,8$); nos dois casos, as condições iniciais foram $x(0) = 300.000$ sardinhas e $y(0) = 50$ atuns. Os resultados mostraram que a densidade de fitoplânctons um pouco acima do ideal, ainda permite a sobrevivência das duas populações (ver Figura 7.9, à esquerda). No entanto, se a densidade aumenta e fica muito acima do ideal, então as espécies que se alimentam dessas algas (incluindo a sardinha) não são capazes de controlar o crescimento acelerado das plantas aquáticas, o que torna o sistema insustentável (ver Figura 7.9, à direita). Isso compromete a sobrevivência não somente das populações de atuns e sardinhas, bem como de todo o corpo aquático.

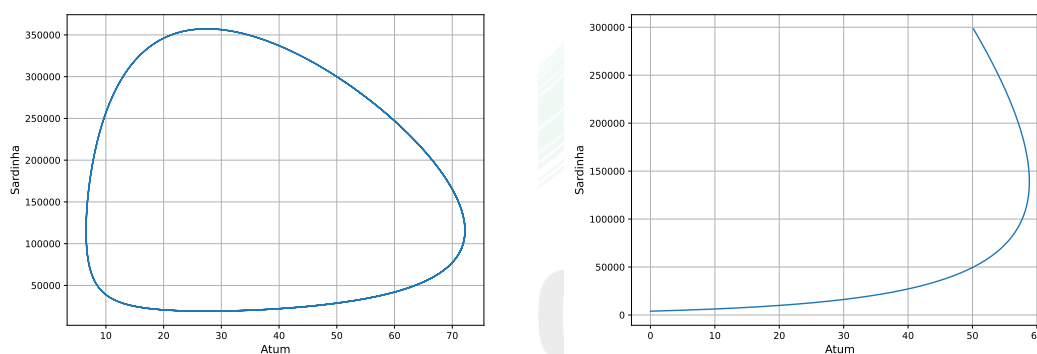


Figure 7.9: Retratos de fase para populações de albacora-laje e sardinha-verdadeira, à esquerda supondo densidade de fitoplânctons acima do ideal e à direita, muito acima do ideal.

Portanto, conclui-se que há uma grande necessidade de se combater práticas que possam ocasionar a eutrofização, tais como a pesca ilegal de peixes diretamente ligados a planctófagos ou o despejo de materiais não tratados, ricos em nutrientes orgânicos e/ou minerais próximos a lagos, rios e mares.

Referências

- [1] ARAÚJO, G. X., SILVEIRA, G. P. Modelos matemáticos para dinâmica populacional entre espécies de atum e sardinha sob interferência da eutrofização marinha, *C.Q.D.- Revista Eletrônica Paulista de Matemática*, 22(3), 25-48, 2022. DOI: 10.21167/cqdv22n3ic2022025048.
- [2] Bassanezi, R. C. *Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia*. 3. ed., Contexto, São Paulo, 2010.
- [3] FIGUEIRÊDO, M. C. B., TEIXEIRA, A. S., ARAÚJO, L. F. P., et al. Avaliação da vulnerabilidade ambiental de reservatórios à eutrofização, *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 12(4), 399-409, 2007.

Dinâmica não linear em um modelo de leucemia

Jorge Luis Gutierrez Santos¹, Claudio Vidal Díaz², Artur César Fassoni³

¹Instituto de Matemática e Computação, Universidade federal de Itajubá, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Matemática, Universidad del Bío-Bío, Concepción, Chile

³Instituto de Matemática e Computação, Universidade federal de Itajubá, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Este trabalho apresenta a análise matemática de um modelo de tratamento de leucemia mielóide crônica (LMC). O modelo é um sistema de três equações diferenciais ordinárias de primeira ordem que descreve o comportamento da população de células leucêmicas e imunológicas. Mostra-se como um equilíbrio não trivial e biologicamente plausível pode alterar sua estabilidade através de uma bifurcação de Hopf. Utilizando uma aproximação de primeira ordem da variedade central, calculamos o primeiro coeficiente de Liapunov e sua variação de sinal em regiões de parâmetros de interesse biológico, produzindo assim bifurcações supercríticas ou subcríticas. Apresentamos também simulações numéricas que refletem esse resultado analítico. Este estudo pode ser útil para prever o término do tratamento em pacientes com LMC, pois indica quando a doença pode retornar ou permanecer em um estado controlável após a descontinuação do tratamento.

A LMC é um câncer do sangue caracterizado pelo acúmulo de células anormais na medula óssea que contêm o cromossomo Filadélfia (Ph). O cromossomo Ph resulta em um gene de fusão que causa a produção anormal da proteína tirosina quinase, que tem entre suas principais funções a proliferação e morte celular. Desde o início deste século, o uso de terapia direcionada com inibidores de tirosina quinase no tratamento da leucemia mielóide crônica tornou controlável uma doença outrora fatal.

O modelo adimensional estudado, que pode ser encontrado em [1], é o seguinte:

$$u' = -au + bv, v' = au - bv + cv(1-v) - dw \left(\frac{v}{m+v^2} \right), w' = 1 - w + hw \left(\frac{v}{n+v^2} \right), \quad (7.31)$$

onde, u e v representam a população de células leucêmicas quiescentes e proliferativas, respectivamente, e w representa a população de células do sistema imunológico. Os parâmetros adimensionais a e b estão relacionados às taxas de ativação das células quiescentes e desativação das células proliferativas, respectivamente, enquanto c , d , h , m e n estão relacionados às taxas de reprodução de células de leucemia, taxa em que as células imunes atacam as células leucêmicas, taxa de recrutamento de células imunes, eficácia de ataque e eficácia de recrutamento de células imunes, respectivamente.

O sistema (7.31) apresenta o equilíbrio trivial $E_0 = (0, 0, 1)$ cuja análise segue abaixo.

Teorema 1. *Se $d > cm$, então E_0 é um nó atrator; se $cm > d$, então E_0 é um ponto de sela.*

Para os equilíbrios não-triviais, manipulamos as equações $u' = 0$, $v' = 0$ e $w' = 0$ e obtemos que estes são da forma $E_i = (\frac{bv_i}{a}, v_i, 1 + \frac{hv_i}{n-hv_i+v_i^2})$, onde os v_i são as raízes da equação $P(v) = 0$, sendo que $P(v)$ é um polinômio de grau 5. Estudamos a existência de raízes v_i positivas e a estabilidade dos pontos de equilíbrio não-triviais, e obtivemos o seguinte resultado, que estabelece que estes

¹d2021105124@unifei.edu.br

²clvidal@ubiobio.cl

³fassoni@unifei.edu.br

equilíbrios possuem estabilidades alternadas.

Teorema 2. *Seja o equilíbrio trivial $E_0 = (0, 0, 1)$ e suponha que o polinômio $P(v)$ admita n raízes não triviais v_i , ordenadas como $0 < v_1 < \dots < v_n$. Denotamos por E_i o correspondente ponto de equilíbrio, temos que: se $i < n$ e E_i é estável, então E_{i+1} é instável; se $i > 0$ e E_i é estável, então E_{i-1} é um ponto instável.*

Este Teorema não exclui a possibilidade de haver três pontos de equilíbrio instáveis consecutivos. Neste caso, o ponto no meio seria instável devido ao surgimento de um ciclo limite estável, devido a ocorrência de uma Bifurcação de Hopf. Por isto, o objetivo deste trabalho é estudar as condições para esta ocorrência.

Forçamos o ponto $E = (\frac{1}{10^3}, \frac{a}{10^3 b}, 2)$ a ser um equilíbrio do sistema (7.31) e que sua matriz de linearização tenha autovalores da forma $\alpha \pm i$ e um autovalor real γ , onde α será nosso parâmetro de bifurcação. Encontramos uma região de parâmetros admissíveis para que as hipóteses anteriores sejam satisfeitas. Assim, temos o seguinte teorema.

Teorema 3. *O sistema (7.31) experimenta uma bifurcação de Hopf em torno do ponto de equilíbrio E e existe uma família de soluções periódicas que podem ser estáveis ou instáveis.*

Foram estudadas regiões de parâmetros admissíveis onde varia o sinal do primeiro número de Liapunov e conseqüentemente a obtenção de ciclos limite estáveis e ciclos limite instáveis. A figura 7.10 representa uma simulação para o caso subcrítico que reflete a presença de um ciclo limite instável em torno do ponto E . Portanto, verificamos rigorosamente que o sistema (7.31) pode apresentar ciclos limites e suas interpretações biológicas podem auxiliar no tratamento e controle da LMC.

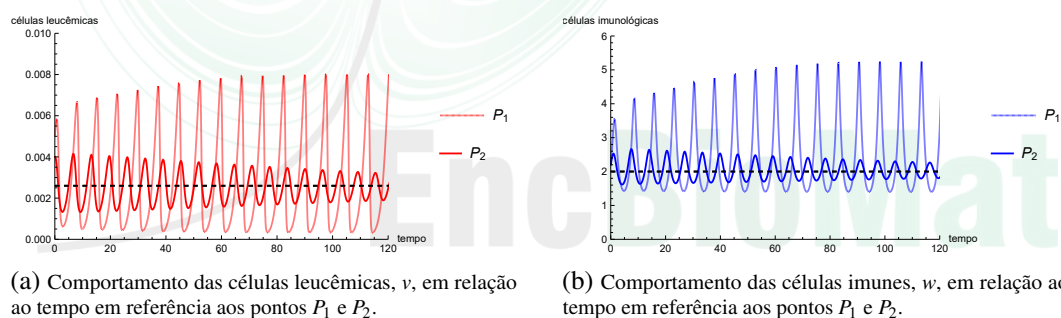


Figure 7.10: Comportamento das projeções em relação ao tempo de duas soluções do sistema (7.31) com condições iniciais $P_1 = (0.0002, 0.005, 2.2)$ e $P_2 = (0.0002, 0.004, 2.2)$. Aqui os valores dos parâmetros usados são $a = 0.5$, $b = 0.2$, $c = 2.8$, $d = 0.0000709$, $h = 0.0619016$, $m = 0.0000445$ e $n = 0.0003032$.

Referências

- [1] FASSONI, A. C., ROEDER, I., GLAUCHE, I. To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment. *Bulletin of mathematical biology*, 81(7), 2345-2395, 2019.

Vacinação contra a covid-19 em Juiz de Fora, MG, Brasil

Walter César da Silva Pires¹, Daniel Moraes Barbosa², Lucy Tiemi Takahashi³

^{1,3}Departamento de Matemática, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

²Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil

Resumo

A COVID-19 é uma doença respiratória aguda e altamente transmissível, que pode ocorrer em qualquer tipo de clima e é causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto do novo coronavírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional [6]. Logo, a comunidade científica buscou estudar a dinâmica do vírus, a fim de obter um imunizante eficaz e seguro contra o agente etiológico. Em poucos meses, no sentido de comparação com o desenvolvimento de outras vacinas, empresas de diversas partes dos hemisférios obtiveram resultados que mostravam benefícios significativos na imunização contra o vírus [4,5,7]. Neste trabalho, propomos um modelo epidemiológico compartimental, por meio do qual busca-se descrever a dinâmica da COVID-19 no município de Juiz de Fora em Minas Gerais, considerando como medida de prevenção farmacológica: a vacinação.

Durante o período observado, de 20 de janeiro a 11 de setembro de 2021, no município de Juiz de Fora, a vacina mais recebida e aplicada foi a produzida pela Universidade de Oxford em conjunto com o grupo farmacêutico britânico Astrazeneca. Dessa forma, supomos para a construção do modelo que toda a população foi vacinada pela Astrazeneca/Oxford. A terceira fase de testes da vacina mostra que ela possui 79% de eficácia para casos sintomáticos, após a 2ª dose, e 100% de eficácia quanto aos casos de hospitalização e óbitos [1]. O município obedeceu as diretrizes impostas pelo governo federal descritas no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação (PNOV) contra COVID-19. Esse plano tem como objetivo programar a vacinação de grupos prioritários, observando os indivíduos que possuem maior probabilidade de serem acometidos pela doença e, ou, indivíduos que estão mais expostos ao novo coronavírus: profissionais da saúde, trabalhadores de segurança pública, motoristas de coletivos, etc. Assim, supomos e agregamos ao modelo que a vacinação ocorre de acordo com as prioridades descritas no PNOV. Consideramos N a população total de Juiz de Fora dividida em oito compartimentos, são eles: suscetíveis (S), vacinados (V), pré-sintomáticos (I), sintomáticos com sintomas leves (I_L), sintomáticos com sintomas moderados (I_M), sintomáticos com sintomas graves (I_H), recuperados (R) e mortos (D).

O estudo está na fase de realização de simulações numéricas, com o objetivo de verificar a compatibilidade da curva simulada com os dados empíricos fornecidos pela Prefeitura de Juiz de Fora [2] e pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais [3]. A princípio, acreditamos que haja uma significativa redução na velocidade de transmissão do vírus, já que com a vacinação a população está mais próxima de obter a imunidade coletiva.

¹waltercesar0@gmail.com

²daniel.barbosa@engenharia.ufjf.br

³ltiemi@gmail.com

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) pelo fundamental apoio (Código de Financiamento 001) e à Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Referências

- [1] ASTRAZENICA. AZD1222 US Phase III trial met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 at interim analysis. Disponível em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-us-vaccine-trial-met-primary-endpoint.html>. Acessado em: 25 mar 2022.
- [2] BRASIL. Prefeitura de Juiz de Fora. Painel gerencial. Principais dados Covid. Disponível em: <https://covid19.pjf.mg.gov.br/>. Acessado em: 30 jul 2021.
- [3] BRASIL. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Painel de Monitoramento de Casos. Disponível em: <http://coronavirus.saude.mg.gov.br/>. Acessado em: 30 jul 2021.
- [4] GUIMARÃES, R. Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva. *Ciência e Saúde Coletiva*, 25, 3579-3585, 2020. DOI: 10.1590/1413-1232020259.24542020.
- [5] LIMA, E. J. da F., ALMEIDA, A. M., KFOURI, R. de A. Vacinas para COVID-19 - o estado da arte. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 21, 21-27, 2021. DOI: 10.1590/1806-9304202100S100002.
- [6] ONU. Organização das Nações Unidas. Histórico da pandemia de COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acessado em: 25 mar 2022.
- [7] PAHO. Pan American Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acessado em: 24 mar 2022.

EncBioMat