

O processo de Hematopoiese visto por um Matemático

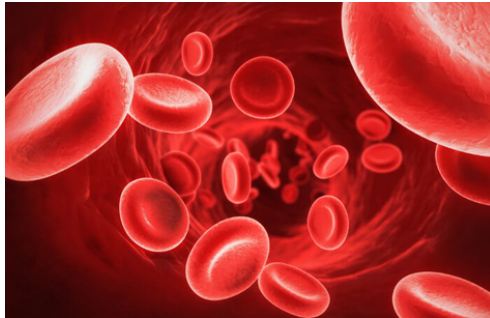
José J. Oliveira

Departamento de Matemática e CMAT
Universidade do Minho

15 de Fevereiro de 2020

Objectivo

- Descrever um possível modelo matemático para a quantidade de células sanguíneas em circulação no sistema circulatório de um ser humano saudável. [1]



[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



- Dados biológicos sobre o sangue



- Dados biológicos sobre o sangue



- Taxa de variação instantânea

- Dados biológicos sobre o sangue



- Taxa de variação instantânea

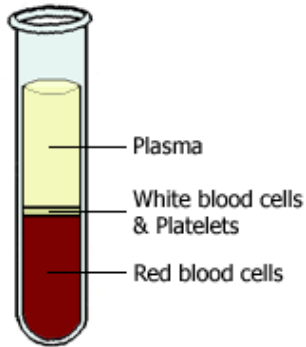


- Modelo matemático





Constituintes do sangue

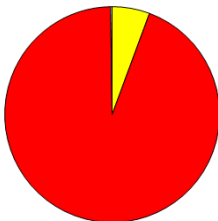


O sangue é composto por 55 % plasma e 45% células sanguíneas.



Constituintes do sangue

Tipo de células	células/ $1\mu l$ [2]
thrombocytes (Plaquetas)	$15 \times 10^4 - 40 \times 10^4$
erythrocytes (Glob. vermelhos)	male $43 \times 10^5 - 59 \times 10^5$ female $35 \times 10^5 - 55 \times 10^5$
leukocytes (Glob. brancos)	4500 - 11000



- Plaquetas: 5,6%
- Glob. Vermelhos: 94,1%
- Glob. Brancos: 0,3%

$$1\mu l = 1mm^3$$

[2] L. Dean, *Blood Group and Red Cell Antigens*, National Center for Biotechnology Information (US), 2005.

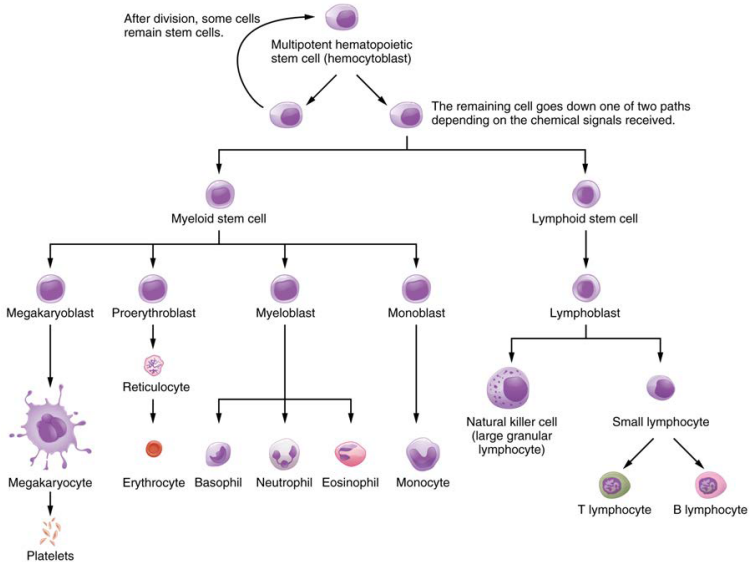


Processo hematopoiese

Processo de produção, multiplicação e especialização das células do sangue na medula óssea.



Processo hematopoiese





Processo hematopoiese

Tempo de gestação na medula óssea

Tipo de células	Tempo de gestação
thrombocytes (Plaquetas)	$\simeq 7$ dias [3]
erythrocytes (Glob. vermelhos)	$\simeq 6$ dias [4]
neutrophils (60% dos Glob. brancos)	$\simeq 15$ dias [5]

[3] G.P. Langlois, M. Craig, A.R. Humphries et al., *Normal and pathological dynamics of platelets in humans*, J. Math. Biol. 75 (2017), 1411–1462.

[4] J. Bélair, M. C. Mackey, J. M. Mahaffy, *Age-structured and two-delay models for erythropoiesis*, Math. Biosci. 128 (1995), 317–346.

[5] Y. Yan, J. Sugie, *Existence regions of positive periodic solutions for a discrete hematopoiesis model with unimodal production functions* Appl. Math. Model. 68 (2019), 152–168.



Taxa de variação instantânea

O que faz um automóvel?





Taxa de variação instantânea

- O automóvel **movimenta-se**.



Taxa de variação instantânea

- O automóvel **movimenta-se**.
- Directamente, controlamos o movimento do automóvel?



Taxa de variação instantânea

- O automóvel **movimenta-se**.
- Directamente, controlamos o movimento do automóvel?
- Não, mas controlamos a **velocidade**:
 - Travão - diminui a velocidade
 - Acelerador - aumenta a velocidade



Taxa de variação instantânea

- O automóvel **movimenta-se**.
- Directamente, controlamos o movimento do automóvel?
- Não, mas controlamos a **velocidade**:
 - Travão - diminui a velocidade
 - Acelerador - aumenta a velocidade
- O Velocímetro mede a velocidade instantânea do automóvel





Taxa de variação instantânea

- O automóvel desloca-se a 10 Km/h





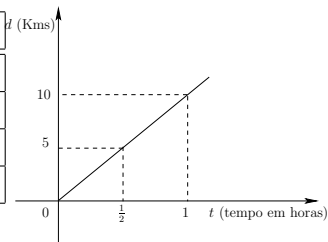
Taxa de variação instantânea

- O automóvel desloca-se a 10 Km/h



- Mantendo sempre a mesma velocidade

Tempo	Distância percorrida
0 horas	$0 \times 10 = 0$ Kms
$1/2$ horas	$1/2 \times 10 = 5$ Kms
$3/4$ horas	$3/4 \times 10 = 7,5$ Kms
1 hora	$1 \times 10 = 10$ Kms





Taxa de variação instantânea

- Suponha-se que o automóvel desloca-se a uma velocidade de 10 Km/h na primeira meia hora de viagem e depois reduz para a velocidade de 5 Km/h na segunda meia hora.



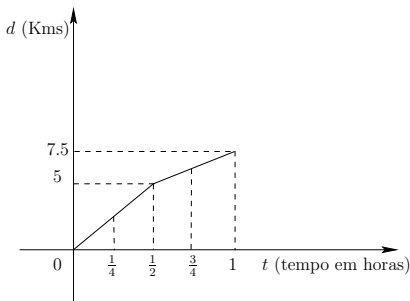
Taxa de variação instantânea

- Suponha-se que o automóvel desloca-se a uma velocidade de 10 Km/h na primeira meia hora de viagem e depois reduz para a velocidade de 5 Km/h na segunda meia hora.
- Apenas com o conhecimento da velocidade, consegue-se identificar a posição do automóvel em cada instante: $d(t)$.



Taxa de variação instantânea

- Suponha-se que o automóvel desloca-se a uma velocidade de 10 Km/h na primeira meia hora de viagem e depois reduz para a velocidade de 5 Km/h na segunda meia hora.
- Apenas com o conhecimento da velocidade, consegue-se identificar a posição do automóvel em cada instante: $d(t)$.
- Gráfico

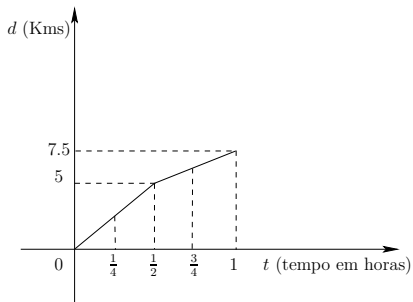


$$\begin{aligned}d(0) &= 0 \text{ Kms} \\d\left(\frac{1}{4}\right) &= 2,5 \text{ Kms} \\d\left(\frac{1}{2}\right) &= 5 \text{ Kms} \\d\left(\frac{3}{4}\right) &= 6,25 \text{ Kms} \\d(1) &= 7,5 \text{ Kms}\end{aligned}$$



Taxa de variação instantânea

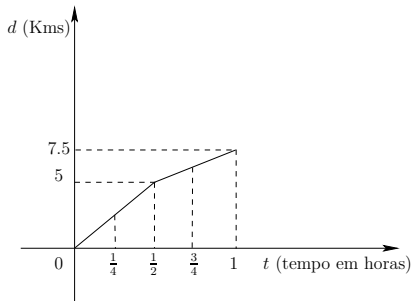
- Gráfico





Taxa de variação instantânea

- Gráfico



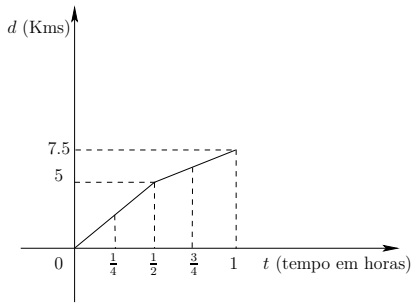
- Taxa de variação média

$$T_x \text{ var. média} = \frac{\text{distância percorrida}}{\text{tempo gasto}}$$



Taxa de variação instantânea

- Gráfico



- Taxa de variação média

$$T_x \text{ var. média} = \frac{\text{distância percorrida}}{\text{tempo gasto}}$$

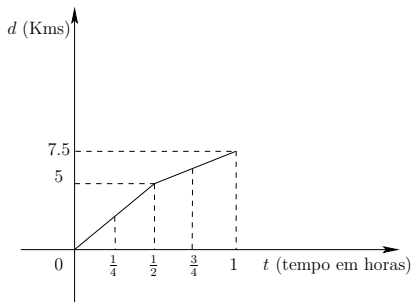
- Exemplo:

$$T_x \text{ var. média}_{[\frac{1}{4}, 1]} = \frac{d(1) - d(\frac{1}{4})}{1 - \frac{1}{4}} = \frac{7,5 - 2,5}{\frac{3}{4}} \simeq 6,7 \text{ Km/h}$$



Taxa de variação instantânea

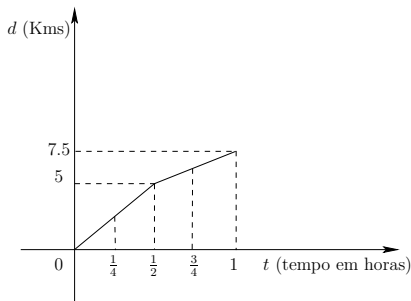
- Gráfico





Taxa de variação instantânea

- Gráfico

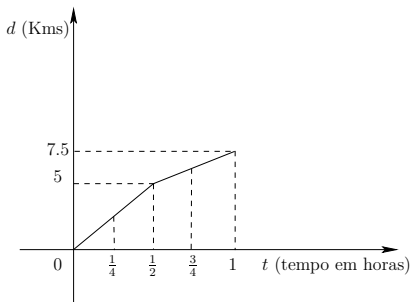


- Taxa de variação instantânea num instante de tempo t é a variação que está a acontecer em d no momento t , ou seja é a velocidade do automóvel no momento t . Representa-se por $d'(t)$.



Taxa de variação instantânea

- Gráfico



- Taxa de variação instantânea num instante de tempo t é a variação que está a acontecer em d no momento t , ou seja é a velocidade do automóvel no momento t . Representa-se por $d'(t)$.
- Exemplo:

$$d'\left(\frac{1}{4}\right) = 10 \quad d'\left(\frac{3}{4}\right) = 5$$



Taxa de variação instantânea

- Outra situação:
Represente-se por $x(t)$ a quantidade de água numa certa barragem no instante de tempo t .





Taxa de variação instantânea

- Outra situação:
Represente-se por $x(t)$ a quantidade de água numa certa barragem no instante de tempo t .



- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde à variação da quantidade de água na barragem no instante de tempo t .



Taxa de variação instantânea

- Outra situação:
Represente-se por $x(t)$ a quantidade de água numa certa barragem no instante de tempo t .



- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde à variação da quantidade de água na barragem no instante de tempo t .
- $x'(t)$ corresponde à diferença entre a quantidade de água que entra, $E(t)$, e a quantidade de água que sai, $S(t)$, no instante de tempo t



Taxa de variação instantânea

- Outra situação:
Represente-se por $x(t)$ a quantidade de água numa certa barragem no instante de tempo t .



- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde á variação da quantidade de água na barragem no instante de tempo t .



$$x'(t) = E(t) - S(t),$$

com $S(t), E(t) \geq 0$



Taxa de variação instantânea

- Outra situação:
Represente-se por $x(t)$ a quantidade de água numa certa barragem no instante de tempo t .



- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde á variação da quantidade de água na barragem no instante de tempo t .



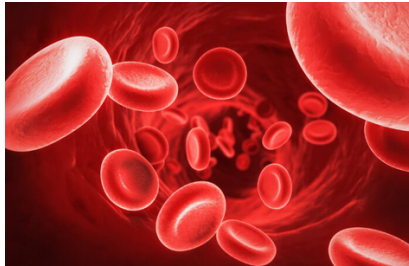
$$x'(t) = E(t) - S(t, x(t)),$$

com $S(t, x), E(t) \geq 0$



Modelo de Hematopoiese

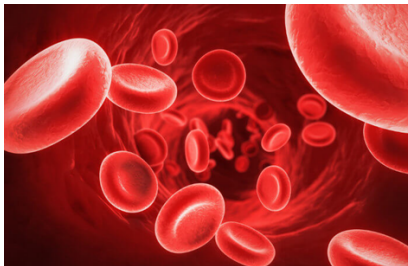
- Quantidade de células sanguíneas, em circulação no sistema circulatório de um ser humano, no instante de tempo t : $x(t)$





Modelo de Hematopoiese

- Quantidade de células sanguíneas, em circulação no sistema circulatório de um ser humano, no instante de tempo t : $x(t)$

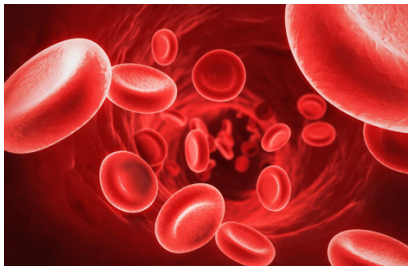


- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde à variação da quantidade de células sanguíneas que está a ocorrer no instante t .



Modelo de Hematopoiese

- Quantidade de células sanguíneas, em circulação no sistema circulatório de um ser humano, no instante de tempo t : $x(t)$



- A taxa de variação instantânea, $x'(t)$, corresponde à variação da quantidade de células sanguíneas que está a ocorrer no instante t .
- $x'(t)$ corresponde à diferença entre a quantidade de células que são libertadas pela medula óssea e a quantidade de células que morrem, no instante de tempo t .



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -M(t) + N(t)$$

$M(t) \geq 0$, é a mortalidade no instante t

$N(t) \geq 0$, é a reprodução de células no instante t



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -M + N(t)$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante
 $N(t) \geq 0$, é a reprodução de células no instante t



Modelo de Hematopoiese





Modelo de Hematopoiese





Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -M + N(t)$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante
 $N(t) \geq 0$, é a reprodução de células no instante t



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + N(t)$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante
 $N(t) \geq 0$, é a reprodução de células no instante t



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + N$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante

$N > 0$, é a taxa de reprodução que se supõe constante



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{x(t)}$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante

$N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t)}$$

$M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante

$N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t-6)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade que se supõe constante
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- t tempo em dias



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t . Modelo apresentado em [1].

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t - r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso

[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t . Modelo apresentado em [1].

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t-r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso
- Não se consegue obter explicitamente as soluções, $x(t) = ??$

[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t . Modelo apresentado em [1].

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t - r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso
- Não se consegue obter explicitamente as soluções, $x(t) = ??$
- Sabe-se o comportamento de $x(t)$ quanto $t \rightarrow +\infty$.

[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t . Modelo apresentado em [1].

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t - r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso
- Não se consegue obter explicitamente as soluções, $x(t) = ??$
- Sabe-se o comportamento de $x(t)$ quanto $t \rightarrow +\infty$.
- $x_0 = \frac{-M + \sqrt{M^2 + 4MN}}{2M}$ é equilíbrio positivo do modelo.

[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



Modelo de Hematopoiese

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t . Modelo apresentado em [1].

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t - r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso
- Não se consegue obter explicitamente as soluções, $x(t) = ??$
- Sabe-se o comportamento de $x(t)$ quanto $t \rightarrow +\infty$.
- $x_0 = \frac{-M + \sqrt{M^2 + 4MN}}{2M}$ é equilíbrio positivo do modelo.
- No futuro $x(t)$ vai aproximar-se do equilíbrio x_0 .

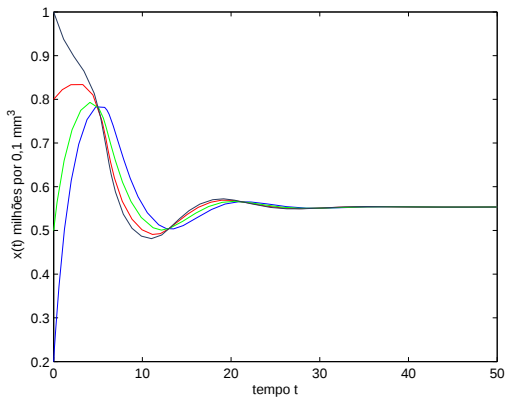
[1] M.C. Mackey & L. Glass, *Oscillation and chaos in physiological control systems*, Science, No. 197 (1977), 287-289.



Modelo de Hematopoiese

- Considerando $r = 6$, $M = 0,5$ e $N = 0,43$ tem-se

$$x'(t) = -0,5x(t) + \frac{0,43}{1 + x(t-6)}$$



- Equilíbrio: $x_0 \simeq 0,55$.



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N}{1 + x(t - r)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N > 0$, é a taxa de reprodução máxima de células
- $r > 0$ atraso



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N_1 > 0$, é a taxa de reprodução máxima das Plaquetas



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N_1 > 0$, é a taxa de reprodução máxima das Plaquetas
- $N_2 > 0$, é a taxa de reprodução máxima dos Glob. vermelhos



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

- $x(t)$ quantidade de células sanguíneas em circulação no instante de tempo t .

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- $M > 0$, é a taxa de mortalidade
- $N_1 > 0$, é a taxa de reprodução máxima das Plaquetas
- $N_2 > 0$, é a taxa de reprodução máxima dos Glob. vermelhos
- $N_3 > 0$, é a taxa de reprodução máxima dos neutrophils



Modelo de Hematopoiese: generalizações





Modelo de Hematopoiese: generalizações





Modelo de Hematopoiese: generalizações





Modelo de Hematopoiese: generalizações





Modelo de Hematopoiese: generalizações





Modelo de Hematopoiese: generalizações





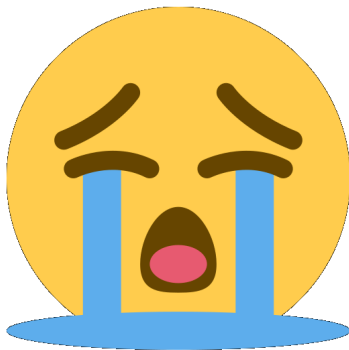
Modelo de Hematopoiese: generalizações

Ou então...



Modelo de Hematopoiese: generalizações

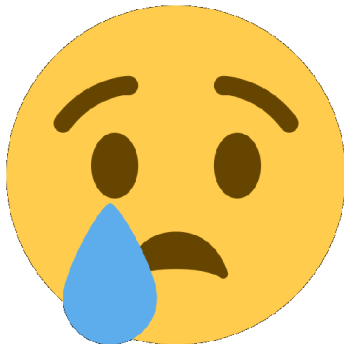
Segunda-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Terça-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Quarta-feira





Quinta-feira





Sexta-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Sábado





Modelo de Hematopoiese: generalizações

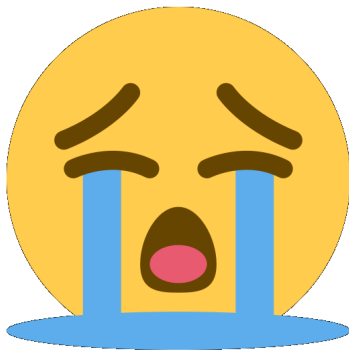
Domingo





Modelo de Hematopoiese: generalizações

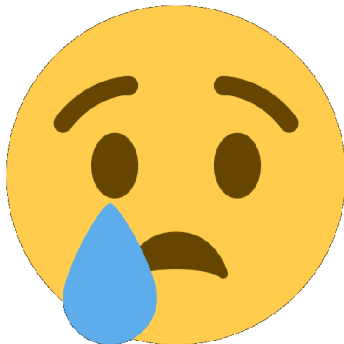
Segunda-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Terça-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Quarta-feira





Quinta-feira





Sexta-feira





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Sábado





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Domingo





Modelo de Hematopoiese: generalizações

Assim...

é espectável que os modelos biológicos sejam periódicos.



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- Considerando M , N_1 , N_2 , N_3 dependentes do tempo de forma periódica



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- Considerando M , N_1 , N_2 , N_3 dependentes do tempo de forma periódica
- Supondo que o tempo de gestação das células também varie de forma periódica



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Tipo de células	densidade	Tempo gestação
Plaquetas	5,6%	$\simeq 7$ dias
Glob. vermelhos	94,1%	$\simeq 6$ dias
Glob. brancos (60% neutrophils)	0,3%	$\simeq 15$ dias

$$x'(t) = -Mx(t) + \frac{N_1}{1 + x(t-7)} + \frac{N_2}{1 + x(t-6)} + \frac{N_3}{1 + x(t-15)}$$

- Considerando M , N_1 , N_2 , N_3 dependentes do tempo de forma periódica
- Supondo que o tempo de gestação das células também varie de forma periódica
- Supondo que as taxas de reprodução das células estão de acordo com as respectivas densidades



Modelo de Hematopoiese: generalizações

- Por exemplo, considerando

$$M = 0,6 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right), \quad N_1 = 0,03 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right),$$

$$N_2 = 0,43 \left(1 + \frac{1}{2} \sin(2\pi t) \right), \quad N_3 = 0,001 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right),$$



Modelo de Hematopoiese: generalizações

- Por exemplo, considerando

$$M = 0,6 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right), \quad N_1 = 0,03 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right),$$

$$N_2 = 0,43 \left(1 + \frac{1}{2} \sin(2\pi t) \right), \quad N_3 = 0,001 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right),$$

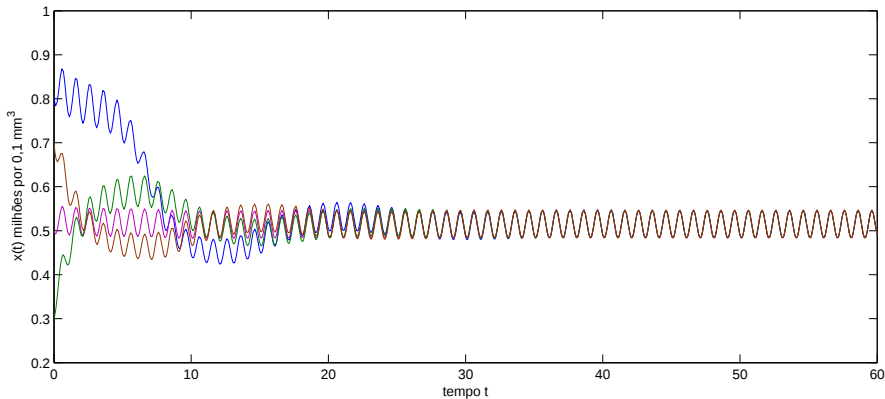
- obtém-se

$$\begin{aligned} x'(t) = & -0,6 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right) x(t) + \frac{0,03 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right)}{1 + x(t - 7 - \cos(2\pi t))} \\ & + \frac{0,43 \left(1 + \frac{1}{2} \sin(2\pi t) \right)}{1 + x(t - 6 - \cos(2\pi t))} + \frac{0,001 \left(1 + \frac{1}{2} \cos(2\pi t) \right)}{1 + x(t - 15 - \cos(2\pi t))} \end{aligned}$$



Modelo de Hematopoiese: generalizações

Grafico de várias soluções





Modelo de Hematopoiese: generalizações

- Modelo de Hematopoiese generalizado periódico

$$x'(t) = -a(t)x(t) + \sum_{i=1}^m \frac{b_i(t)}{1 + x(t - r_i(t))^n}, \quad t \geq 0$$

com $\omega > 0$, $n \in (0, 1]$, $a, b_i, r_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ funções contínuas e ω -periódicas.



Modelo de Hematopoiese: generalizações

- Modelo de Hematopoiese generalizado periódico

$$x'(t) = -a(t)x(t) + \sum_{i=1}^m \frac{b_i(t)}{1 + x(t - r_i(t))^n}, \quad t \geq 0$$

com $\omega > 0$, $n \in (0, 1]$, $a, b_i, r_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ funções contínuas e ω -periódicas.

- O modelo possui uma solução ω -periódica positiva



Modelo de Hematopoiese: generalizações

- Modelo de Hematopoiese generalizado periódico

$$x'(t) = -a(t)x(t) + \sum_{i=1}^m \frac{b_i(t)}{1 + x(t - r_i(t))^n}, \quad t \geq 0$$

com $\omega > 0$, $n \in (0, 1]$, $a, b_i, r_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ funções contínuas e ω -periódicas.

- O modelo possui uma solução ω -periódica positiva
- A solução periódica é globalmente atractiva no conjunto de todas as soluções positivas caso exista $T > 0$ tal que

$$\frac{nX^{n-1}}{(1 + X^n)^2} \sup_{t \geq T} \int_{t-r(t)}^t \sum_{i=1}^m b_i(s) e^{-\int_s^t a(u) du} ds < 1,$$

onde X é um minorante (conhecido) da solução ω -periódica positiva e $r(t) = \max_i \{r_i(t)\}$.

Muito obrigado