

Universidade Estadual de Campinas

INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA

Departamento de Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado

**Modelagem matemática da interação
dos rotavírus com o sistema imunológico**

por

Andressa Pinheiro

Mestrado em Matemática Aplicada - Campinas - SP

Orientador: Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Apoio financeiro: FAPESP (Projeto temático)

Modelagem matemática da interação dos rotavírus com o sistema imunológico

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **Andressa Pinheiro** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 30 de setembro de 2008.



Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Prof. Dr. José Luiz Boldrini

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

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**
Bibliotecária: Maria Júlia Milani Rodrigues – CRB8a 2116

Pinheiro, Andressa

P655m Modelagem matemática da interação dos rotavírus com o sistema
imunológico / Andressa Pinheiro -- Campinas, [S.P. :s.n.], 2008.

Orientador : Hyun Mo Yang

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Rotavírus. 2. Imunologia. 3. Modelo matemático. 4. Infecção. I.
Yang, Hyun Mo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: Mathematical modelling of interaction between rotavirus and immune system.

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1. Rotavirus. 2. Immunology. 3. Mathematical model. 4. Infection.

Área de concentração: Biomatemática

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC-UNICAMP)

Prof. Dr. José Luiz Boldrini (IMECC-UNICAMP)

Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera (UNESP-Botucatu)

Data da defesa: 30/09/2008

Programa de pós-graduação: Mestrado em Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado defendida em 30 de setembro de 2008 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof.(a). Dr(a). HYUN MO YANG



Prof. (a). Dr (a), PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA



Prof. (a). Dr (a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Hyun Mo Yang, pela paciência, dedicação, profissionalismo e principalmente, por todo o conhecimento e crescimento transmitidos durante este período de elaboração da dissertação.

Aos professores Paulo F. A. Mancera e José Luiz Boldrini, pelas sugestões e contribuições para o aprimoramento deste trabalho.

À professora Maria Silvia Gatti, por ter me recebido com tanta atenção e prestatividade, suas contribuições foram de grande valor para a composição deste trabalho.

Aos professores João Frederico da Costa Azevedo Meyer e Antonio Carlos Gilli Martins, pela consideração, incentivo, inspiração. Suas palavras são transformadoras, estejam certos disso!

Aos professores do Departamento de Matemática da Universidade Estadual de Londrina, que me “abriram as portas” para o início de uma carreira como pesquisadora. Em especial, ao professor Albo Carlos Cavaleiro, grande incentivador.

Aos secretários da SPG, Tânia e Ednaldo, pela disposição e prestatividade em esclarecer minhas inúmeras dúvidas.

Aos funcionários da informática, especialmente Fernando e Paulo, pelos atendimentos, orientações e prestatividade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro.

Aos queridos amigos do Laboratório Epifisma: Márcio, Roberta, Licia, Norberto, Salvador, Ângelo. Vocês contribuíram diretamente para a realização deste trabalho, através das trocas de informações, programas, discussões, seminários. Espero poder reencontrá-los no seguimento de nossas carreiras acadêmicas.

Às velhas amigas, Paula “Japa” e Polete, companheiras de jornada, que a distância não conseguiu (e jamais conseguirá) afastar. O apoio de vocês me ajudou a superar as barreiras!

Aos novos amigos que fiz em Campinas: James, Plínio, André, Wilson, Cagu, Flávia, Rose “Cuca”, Mayara, Rose Louzada. Vocês dividiram comigo alegrias e tristezas, angústias e desabafos, por isso, ofereço a vocês a gratidão pela minha conquista.

Ao querido casal, Raíza e Saulo, que sempre me trouxe a sensação de ter uma “família” por perto.

Aos queridos amigos e amigas do Santuário Maria Desatadora dos Nós, pelo carinho, disponibilidade, força espiritual.

Ao meu namorado Marcos (Silvio), que chegou na hora certa e me fez acreditar que tudo ia acabar bem. Obrigada pela paciência, sabemos que a distância não foi um obstáculo fácil.

À minha família, que é minha base sólida, o porto seguro para o qual sempre posso voltar, que me apoiou, incondicionalmente, em todas as decisões, em todos os momentos. Vocês me inspiram e fortalecem, muito obrigada.

À Maria Desatadora dos Nós, que devolveu o nó do meu mestrado desatado e me deu todo o conforto que precisava durante a caminhada.

E, sobre tudo e todos, agradeço a Deus, que fortaleceu meu espírito, renovou minhas esperanças e jamais fechou uma porta sem antes abrir uma janela.

RESUMO

Os rotavírus são considerados, atualmente, um dos mais importantes agentes causadores de gastroenterites e óbitos em crianças com menos de 5 anos no mundo. Ocorrem globalmente cerca de 125 milhões de episódios diarréicos por rotavírus a cada ano, causando entre 600.000 e 870.000 óbitos. Esses números alarmantes estimularam a busca por um controle desse vírus, mas para combatê-lo é necessário estudar seu comportamento, como ele penetra no organismo humano, como age dentro dele e como se espalha. Nesse trabalho apresenta-se um breve estudo sobre a biologia do rotavírus e os mecanismos de defesa apresentados pelo sistema imunológico. O principal objetivo é, utilizando métodos quantitativos, estudar a interação entre o rotavírus e o sistema imunológico e avaliar, comparativamente, o desempenho das respostas imunológicas humoral e celular. Seguindo esse intuito apresenta-se um modelo matemático, composto de equações diferenciais ordinárias não lineares de primeira ordem, que descreve a ação do sistema imunológico a fim de eliminar o rotavírus. A partir deste modelo nós encontramos os pontos de equilíbrio trivial e não-trivial e analisamos sua estabilidade. Também discutimos sobre a ação das respostas imunológicas humoral e celular.

Palavras-chave: rotavírus, sistema imunológico, modelo matemático, infecção.

ABSTRACT

In infants and young children, rotavirus is the major cause of severe inflammation of the intestine (gastroenteritis). Rotavirus infection frequently results in fever, vomiting and diarrhea, with symptoms are so intense that they can lead to death. This virus causes nearly a million deaths each year worldwide, mostly in developing countries.

Rotavirus attacks the epithelial cells of the thin intestine and replicates in the cytoplasm and do not fully uncoat during the process of replication. The reason for their failure to fully uncoat is that the coat is resistant to protease digestion, which prevents them from being completely destroyed by the infected cell and of readily being seen by the immune system.

This complex biology of rotavirus and its interaction with the immune system are the motivation of this work, that presents a model for this interaction, structured by non-linear ordinary differential equations of first-order that describes the action of the innate immune system to eliminate rotavirus. From this model, we find the trivial and non-trivial equilibrium points and analyze their stabilities, as well we analyze, comparatively, the humoral and cellular responses.

Keywords: rotavirus, immune system, mathematical model, infection.

SUMÁRIO

Introdução	1
1 Biologia dos Rotavírus	3
1.1 Epidemiologia	3
1.2 Estrutura e Replicação do Rotavírus	4
1.3 Sistema Imunológico	7
1.4 Interação dos Rotavírus com o Sistema Imunológico	9
2 Modelagem Matemática	11
2.1 Dinâmica do Parasita	11
2.2 Dinâmica do sistema imunológico	15
2.3 O Modelo	15
3 Análise do Equilíbrio	17
3.1 Ponto de Equilíbrio Trivial	17
3.2 Análise da estabilidade	18
4 Análise do Equilíbrio Não-Trivial	23
4.1 Ponto de equilíbrio não-trivial	23
4.2 Análise do ponto de equilíbrio não-trivial	24

4.2.1	$A_1 > 0$ e $A_2 > 0$	27
4.2.2	$A_5 > 0$	27
4.2.3	$A_4 > 0$	29
4.2.4	$A_3 > 0$	30
4.2.5	$A_1 A_2 > A_3$	31
4.3	Resultados numéricos	32
4.4	Bifurcação	34
5	Análise qualitativa das respostas humoral e celular	36
5.1	Interpretação biológica do limiar	36
5.2	Análise comparativa das respostas humoral e celular	39
5.3	Análise do desempenho das respostas humoral e celular isoladamente	42
6	Simulações numéricas e discussão	46
6.1	Discussão	46
6.2	Simulações numéricas	48
6.3	Controlando a doença e a infecção	51
	Conclusões	66
A	Desenvolvimento dos termos A_4, A_3, $A_1 A_2$	67
A.1	Desenvolvimento do termo A_4	67
A.2	Desenvolvimento do termo A_3	69
A.3	Desenvolvimento do termo $A_1 A_2$	71
B	Modelo Geral	74
	Referências Bibliográficas	78

INTRODUÇÃO

A modelagem epidemiológica teve grande avanço no século 20, embora um modelo para varíola tenha sido formulado e resolvido por Daniel Bernoulli em 1760. Em 1926, Kermack e Mckendrick publicaram artigos sobre modelos epidêmicos e obtiveram o resultado de limiar, o qual diz que a densidade de suscetíveis deve exceder um valor crítico para que uma epidemia se estabeleça [13].

A eficácia na melhora de saneamento básico, no uso de antibióticos e dos programas de vacinação criaram uma expectativa, na década de 60, de que as doenças infecciosas seriam logo eliminadas. Porém, o surgimento e ressurgimento de doenças levaram ao reavivamento do interesse por elas. Nesse contexto, a modelagem epidemiológica ganha força e cresceu exponencialmente, por isso uma grande variedade de modelos têm sido formulados, matematicamente analisados e aplicados a doenças infecciosas.

Compartimentos representados com 4 letras, S (suscetíveis), E (expostos), I (infecciosos) e R (recuperados), são frequentemente usados para as classes epidemiológicas na construção de um modelo. A escolha de cada compartimento depende das características particulares da doença a ser modelada e do objetivo do modelo.

O processo de formulação de um modelo esclarece hipóteses, variáveis e parâmetros. Além disso modelos fornecem resultados conceituais como limiares, número de reprodutibilidade basal, número de contato e número de reposição. Modelos matemáticos e simulações computacionais são ferramentas experimentais úteis para a construção e teste de teorias,

avaliando conjecturas quantitativas, respondendo questões específicas, determinando a sensibilidade para mudanças nos valores dos parâmetros e estimando parâmetros chaves dos dados. Entender as características de transmissão de doenças infecciosas em comunidades pode nos levar a melhores abordagens para decrescer a transmissão dessas doenças e ao planejamento, implementação e otimização de vários programas de detecção, prevenção, terapia e programas de controle.

A escolha de modelar a doença infecciosa conhecida como rotavirose deve-se ao fato de que rotavírus são, atualmente, um dos mais importantes agentes causadores de gastroenterites e óbitos em crianças com menos de 5 anos no mundo. Foi identificado pela primeira vez em 1973, pela bióloga Ruth Bishop, enquanto estudava doenças gastrointestinais no Hospital Real de Crianças, em Melbourne, Austrália [11].

Ocorrem globalmente cerca de 125 milhões de episódios diarreicos por rotavírus a cada ano, causando entre 600.000 e 870.000 óbitos [24]. Esses números alarmantes estimularam a busca por um controle desses vírus, mas para combatê-los é necessário estudar seu comportamento, como penetram no organismo do ser humano, como agem dentro dele e como se disseminam.

Neste trabalho resumimos estudos biológicos que retratam os mecanismos de ação dos rotavírus no ataque e evasão das células-alvo e suas peculiaridades e, posteriormente, apresentamos o desenvolvimento de um modelo matemático para descrever a dinâmica da resposta imunológica de humanos diante de um estímulo antigênico pela introdução dos rotavírus.

O processo de desenvolvimento do modelo matemático envolve o estudo da dinâmica do microorganismo invasor e das células do sistema imunológico isoladamente, para, então, obtermos um cenário quantitativo da complexa interação do sistema imunológico com rotavírus. Em um primeiro momento encontramos os pontos de equilíbrio, analisamos sua estabilidade e simulamos numericamente essa dinâmica. Depois avaliamos, comparativamente, o desempenho das respostas humoral e celular para uma infecção causada pelos rotavírus.

CAPÍTULO 1

BIOLOGIA DOS ROTAVÍRUS

1.1 Epidemiologia

Praticamente todas as crianças com menos de 5 anos são vítimas da infecção por rotavírus, muitas vezes acarretando em hospitalizações por desidratação e diarreia grave, ou até mesmo a morte. As estatísticas indicam mais de 600.000 óbitos a cada ano provocados por este vírus [24].

A via fecal-oral se constitui na principal via de transmissão dos rotavírus, com a eliminação de até 1 trilhão de partículas virais por milímetro de fezes, sendo que a dose infectante pode ser com apenas 10 partículas virais. Levado a boca os vírus se dirigem às células epiteliais que recobrem o intestino delgado, onde se replicam a uma velocidade impressionante: em 24h dez vírus se transformam em milhões. O epitélio rapidamente contém uma grande quantidade de vírus, fluídos e eletrólitos são eliminados do corpo em espasmos de diarreia. Eles provocam vômito seguido de uma diarreia tão aguda que, se não houver tratamento, pode levar à desidratação grave, seguida de choque. Sem tratamento de reidratação uma criança pode perder até 10% de seu peso e entrar em choque em apenas 1 ou 2 dias [5], [11], [16], [22] [24].

A infecção causada por rotavírus pode ocorrer em adultos, mas estes vírus são espe-

cialmente infecciosos entre as crianças mais novas e bebês. Até aproximadamente 6 meses de idade, bebês que foram amamentados estão pelo menos parcialmente protegidos contra as diarreias por rotavírus pelos anticorpos maternos. Nessa idade a infecção é frequentemente assintomática, mas alguns vírus podem ainda ser produzidos e perdidos nas fezes. Embora anticorpos maternos possam proteger contra a doença, esses anticorpos também podem impedir bebês de se tornarem imunizados, isso porque o vírus é frequentemente destruído pela imunidade herdada antes do próprio sistema imune da criança produzir uma resposta imunológica vigorosa o suficiente para gerar células de memória. Uma vez que essa imunidade passiva vinda da mãe acaba, a criança se torna suscetível à infecção, por isso, entre 6 e 8 meses de idade, a maioria das crianças é infectada com rotavírus [26].

O período de incubação da rotavirose é de 1 a 3 dias e o pico máximo de excreção ocorre entre o terceiro e o quarto dia após o aparecimento dos primeiros sintomas. Uma característica interessante dos rotavírus é a existência de uma sazonalidade de infecção que se manifesta nos meses mais frios e secos, nas regiões sul e sudeste do Brasil variam de abril a setembro [24].

No que diz respeito ao diagnóstico, o exame laboratorial específico é a investigação dos vírus nas fezes do paciente. A época ideal para detecção do vírus vai do primeiro ao quarto dia de doença, período de maior excreção viral. O método de maior disponibilidade é a detecção de antígenos por ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) nas fezes. Outras técnicas como microscopia eletrônica e reação de polimerase em cadeia (PCR) nas fezes também são usadas, mas mais em pesquisa.

1.2 Estrutura e Replicação do Rotavírus

Rotavírus são vírus da família *Reoviridae*, não possuem envelope bilipídico e são extremamente resistentes. A partícula viral exibe nucleocapsídeo com simetria icosaédrica. As partículas completas compreendem três camadas protéicas concêntricas: capsídeo externo, intermediário e interno. O genoma viral é constituído por 11 segmentos de RNA fita dupla, que têm a ele associado a enzima transcriptase e proteínas VP1, VP2 e VP3, indicadas na Figura (1.1).

Das 12 proteínas dos rotavírus, seis são estruturais, denominadas VPs (VP1-VP4, VP6 e VP7) e outras seis não estruturais, as NSPs (NSP1-NSP6). O capsídeo interno é constituído pelas proteínas VP1, VP2 e VP3, a camada intermediária é constituída pela proteína VP6 e o capsídeo externo é formado pelas proteína VP7 cravejada com pontas de VP4 [11].

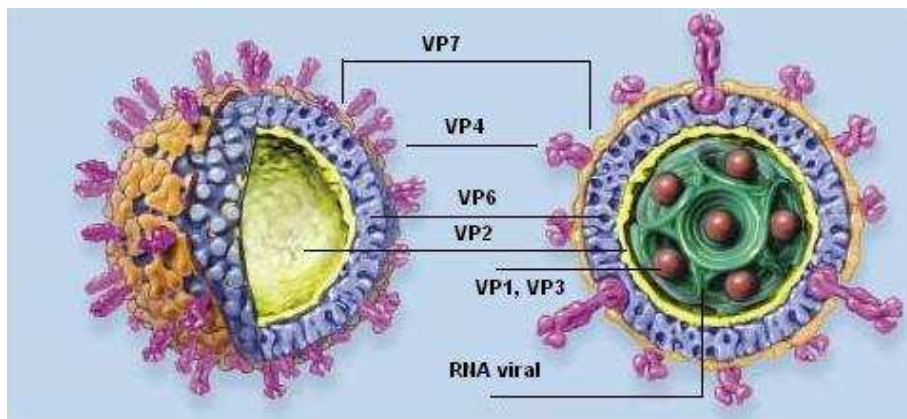


Figura 1.1: Estrutura das partículas de rotavírus [11].

A classificação dos rotavírus em grupo, subgrupo e sorotipos se condiciona a alguns determinantes antigênicos básicos de sua estrutura. Os grupos de rotavírus são designados de A a G, sendo que o A destaca-se como o de maior importância epidemiológica. Quanto aos sorotipos, sua classificação se fundamenta na diversidade antigênica da glicoproteína VP7 (sorotipo G) e VP4, esta sensível a protease (sorotipo P) [10].

No aparelho digestivo o percurso de uma infecção é muito complexo. O objetivo dos vírus é infectar células epiteliais que forram a parede do intestino delgado. Para atingir essas células, os vírus devem ter a capacidade de resistir às defesas antivirais presentes na saliva, sobreviver ao pH ácido e enzimas digestivas no estômago. Somente alguns vírus conseguem fazer tudo isso, os rotavírus sendo um deles. A replicação ocorre no citoplasma das células absortivas diferenciadas, localizadas no terço apical das vilosidades do intestino delgado [26].

Estudos recentes demonstram que a entrada dos rotavírus nas células se dá por meio de interações com receptores celulares contendo ácido siálico e integrinas no início do processo de adsorção. A proteína VP4 deve passar pelo processo de clivagem proteolítica para produzir

formas menores e ativas, com os peptídeos VP5 e VP8, que interagem com as integrinas e ácido siálico, respectivamente [19]. O interessante é que as células alvo dos rotavírus, as células das vilosidades que forram o intestino, são envolvidas ou cercadas na protease. A função dessa protease é ajudar a quebrar proteínas dos alimentos em tamanhos menores, assim essas proteínas podem ser absorvidas pelo corpo. Uma dessas enzimas, a tripsina, é a enzima que os rotavírus mais precisam para quebrar a VP4 em tamanhos menores, assim os rotavírus utilizam o que normalmente é uma barreira de defesa (a protease presente no intestino) para preparar os vírus para entrar [26].

Segundo [19], após a adsorção à célula hospedeira, a penetração viral se dá por passagem direta através da membrana celular e liberação do nucleocapsídeo no citoplasma. No fagossoma ocorre a perda do capsídeo externo e, conseqüentemente, a liberação de seu cerne no citoplasma celular. Os rotavírus usam sua RNA polimerase (que está empacotada dentro da partícula viral) para transcrever RNAm viral enquanto o genoma viral ainda está dentro do ambiente protegido pelas duas camadas do vírus. Os filamentos do RNAm viral produzidos pela polimerase são, então, mandados para o citoplasma onde ocorre a tradução do RNAm em seis proteínas estruturais e seis não estruturais. Para o empacotamento dos novos genomas virais, os 11 segmentos de RNAm viral necessários para um genoma completo se juntam e são associados com proteínas que formam a camada interna do novo vírus [26]. As fitas de RNA (+) assumem papel de molde para a produção de novas fitas de RNA (-), daí resultando RNA de dupla fita da progênie viral, e os vírus incompletos ganham mais uma camada de proteína.

A montagem das partículas virais ocorre em estrutura amorfa denominada viroplasma, como mostra a Figura (1.3). Após a formação da partícula viral incompleta, estas deixam o viroplasma e passam para o interior do retículo endoplasmático rugoso por brotamento, onde estão alocadas as proteínas do capsídeo externo e onde adquirem o capsídeo externo, juntamente com um envoltório transitório que depois se perde durante essa passagem. Essas são as partículas virais maduras e, finalmente, o ciclo termina quando a progênie viral é liberada por lise celular [19].

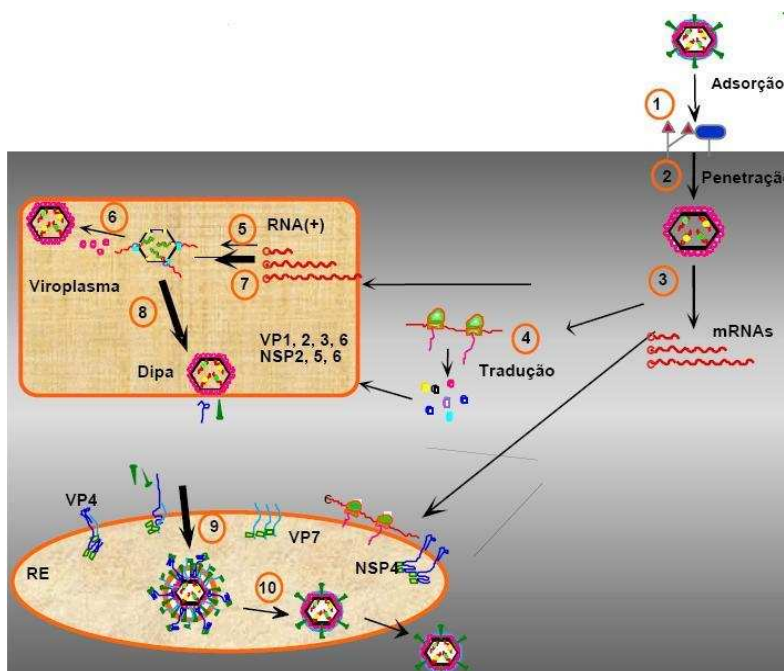


Figura 1.2: Esquema da replicação dos rotavírus [19].

1.3 Sistema Imunológico

O Sistema Imunológico é um dos sistemas mais complexos que existem, sendo sua principal função fornecer proteção ao organismo contra muitos agentes patogênicos (vírus, bactérias, moléculas estranhas).

Existem dois tipos diferentes de mecanismos de defesa: os mecanismos de defesa não específicos e os específicos. Os agentes patogênicos são impedidos de entrar no organismo, ou são destruídos quando conseguem entrar, pelo mecanismo de defesa não específica, também designado por imunidade inata. Este mecanismo desempenha uma ação geral contra corpos estranhos, independente de sua natureza [30].

Os componentes do mecanismo de defesa não específica que impedem a entrada dos agentes patogênicos são as barreiras físicas, já os que atuam sobre aqueles que conseguiram transpor as barreiras externas são a fagocitose, sistema complemento, interferon e células NK (*Natural Killers*) [26].

A resposta imunológica específica refere-se à proteção que existe em um organismo hospedeiro quando este sofreu, previamente, exposição a determinados agentes patogênicos e

pode ser mediada por anticorpos (imunidade humoral) ou mediada por células (imunidade celular). As células que participam desta resposta são os linfócitos B (LB), que dividem-se e formam células que sofrem diferenciação originando plasmócitos (que secretam anticorpos) e células B de memória; e os linfócitos T (LT), que dividem-se em linfócitos T auxiliares (LTa), que regulam a atividade da resposta, e linfócitos T citotóxicos (LTc), que destroem as células infectadas, além das células T de memória [30].

As respostas não específica e específica estão totalmente relacionadas. Quando um antígeno ultrapassa as barreiras físicas, o sistema complemento facilita a fagocitose por macrófagos. Estes se tornam células apresentadoras de antígeno e estimulam os LTa, que, por sua vez, produzem inúmeras substâncias que podem estimular o segundo sinal para ativar os LB para que se transformem em plasmócitos, secretores de anticorpos. O primeiro sinal de ativação dos LB pode vir da interação direta do LB com o antígeno. Os LTa também podem estimular os LTc, que vão destruir as células infectadas. Os antígenos que conseguem penetrar nas células podem estimular a produção de interferon ou ter as células hospedeiras destruídas pelas células NK, ou podem, ainda, ativar diretamente os LTc [1], [12], [30] .

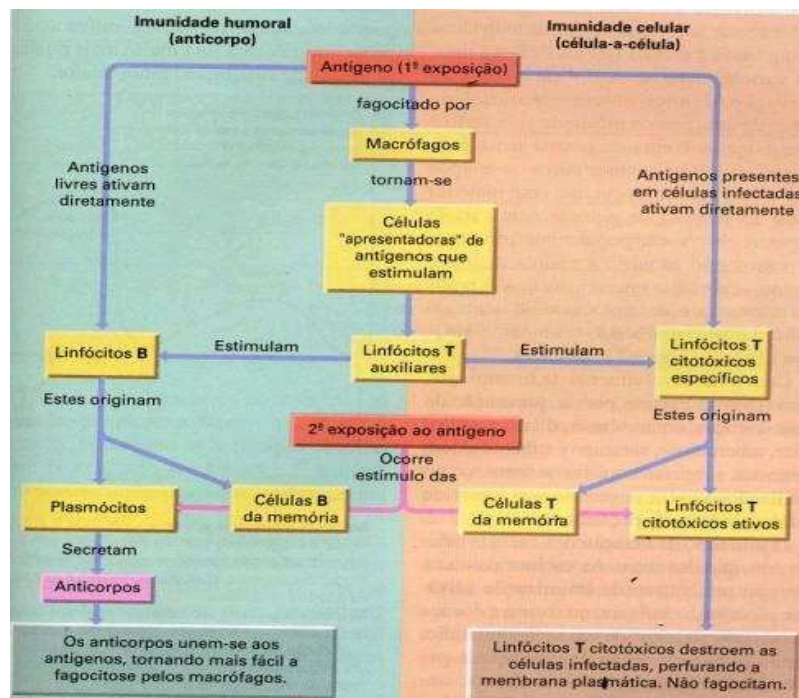


Figura 1.3: Esquema simplificado do mecanismo de defesa imunológica [30].

1.4 Interação dos Rotavírus com o Sistema Imunológico

Os mecanismos imunológicos que envolvem todo o processo desencadeado por uma infecção por rotavírus não são ainda bem compreendidos, embora hajam crescentes evidências, na esfera clínica, conferindo papel protetor aos anticorpos sistêmicos ou àqueles produzidos na mucosa intestinal, bem como à imunidade mediada por células [6], [10].

Investigações compreendendo modelos animais e experimentos *in vitro* revelam que imunoglobulinas séricas (IgG ou IgM) e anticorpos neutralizantes parecem exercer papel protetor contra a rotavirose. As elevadas concentrações sistêmicas destes anticorpos resultam em exsudação para a mucosa intestinal, potencializando o caráter protetor. Duas proteínas da superfície viral, VP4 e VP7, são alvos de anticorpos neutralizantes que podem prevenir o vírus de se ligar à célula alvo, bem como os anticorpos induzidos pela proteína VP6, considerada a mais imunogênica, e refletem o potencial neutralizante da IgA na mucosa do intestino delgado [2], [6], [10], [15].

Rotavírus induzem diarreia osmótica por alterarem a concentração intracelular de Na^+ e a secreção de Cl^- , alterando o citoesqueleto e levando as células das vilosidades à descamação [2].

O papel da resposta imunológica mediada por células tem sido pouco elucidado, com modelos animais constituindo a base dos estudos. Durante a infecção primária, os linfócitos T CD8+ têm um papel importante na resolução viral, bem como na proteção parcial contra a reinfecção. Os linfócitos T CD4+ são essenciais para o desenvolvimento de IgA intestinal, específica contra rotavírus [10]. Então, a resposta celular gerada pelos LT é transitória e de baixa intensidade, especialmente em crianças infectadas por rotavírus. No entanto, a resposta parece ser mais forte em adultos [17].

A severidade da doença decresce com infecções subseqüentes e tanto as sintomáticas quanto as assintomáticas são igualmente efetivas em estimular a imunidade protetora. Mas há controvérsias quanto à imunidade induzida pela infecção natural: o conceito vigente sustenta que a infecção primária por rotavírus induz resposta imunológica de caráter predomi-

nantemente homotípico (sorotipo-específico). A imunidade heterotípica estaria relacionada com reinfecções com tipos diferentes de rotavírus. No entanto, isso não foi observado em todos os estudos e há também evidências da proteção heterotípica contra doença severa depois da infecção com um único sorotipo. É importante observar que reinfecções envolvendo o mesmo sorotipo confirmam a hipótese de que a proteção da infecção natural parece ser transitória e/ou incompleta [2], [10].

CAPÍTULO 2

MODELAGEM MATEMÁTICA

2.1 Dinâmica do Parasita

Conhecendo a biologia dos rotavírus e sua interação com o sistema imunológico, vamos apresentar um modelo matemático para descrever a dinâmica da resposta imunológica humana diante de um estímulo antigênico pela introdução dos rotavírus.

O processo de desenvolvimento de um modelo matemático envolve o estudo da dinâmica do parasita e do sistema imunológico isoladamente, para, então, obter um cenário quantitativo da complexa interação do sistema imunológico com o mesmo.

Quando um parasita invade o organismo humano, ele busca um local apropriado para sua replicação. O sistema imunológico pode ou não responder a essa presença estranha. Supondo que o sistema imunológico do hospedeiro seja incapaz de responder ao estímulo antigênico, é possível estudar a dinâmica intrínseca do parasita e, após sua compreensão, incorporar a ação do sistema imunológico nesta dinâmica. Quando consideramos o sistema imunológico em estado de “dormência”, é de se esperar que o parasita cresça sem nenhuma resistência, inicialmente. No entanto, à medida que sua concentração aumenta no organismo do hospedeiro, as células-alvo ficam mais escassas, comprometendo sua capacidade de manutenção. Assim, baseado em [3], a dinâmica do parasita pode ser descrita por meio do seguinte diagrama de

fluxo:

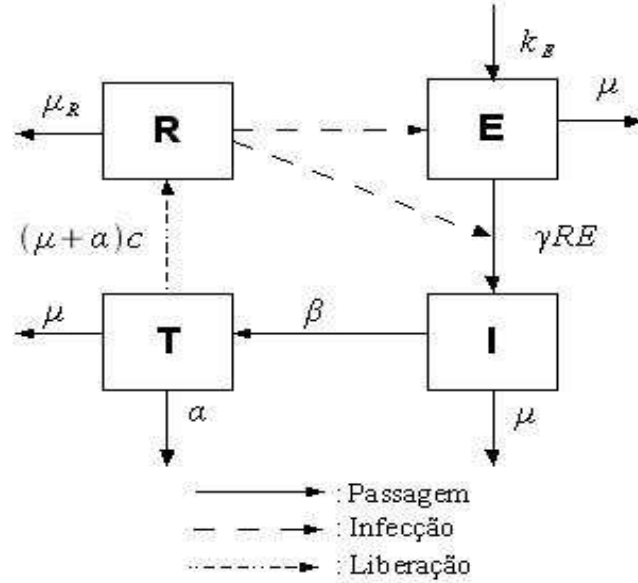


Figura 2.1: Diagrama de fluxo e influência das quatro populações.

onde as variáveis são:

- $R(t)$: concentração por mm^3 , no instante de tempo t , de rotavírus;
- $E(t)$: concentração por mm^3 , no instante de tempo t , de células epiteliais;
- $I(t)$: concentração por mm^3 , no instante de tempo t , de células infectadas;
- $T(t)$: concentração por mm^3 , no instante de tempo t , de células no estado terminal.

Pelo que vimos na seção 1.4, os estudos sobre a interação dos rotavírus com o sistema imunológico apontam para uma resposta imunológica mediada principalmente por anticorpos. No entanto, durante uma infecção inicial os LB precisam ser ativados para, então, se proliferar e diferenciar em plasmócitos e produzir anticorpos. Esse processo pode levar até uma semana, nesse tempo centenas de células foram infectadas e produziram novos vírus. Embora os anticorpos, quando chegam ao cenário da infecção, sejam muito efetivos contra os novos vírus produzidos, eles têm capacidade muito limitada para destruir os vírus que já

entraram na célula [1], [26], [30]. Por isso, em uma infecção por rotavírus, uma boa atuação do sistema inato, que é a primeira linha de combate, é muito importante para manter a infecção em níveis baixos.

O sistema inato, como vimos na seção 1.3, pode lidar com vários tipos de antígenos, mas seus principais mecanismos contra os vírus, especificamente, são o interferon e as células NK [1]. Os interferons são proteínas de aviso produzidas por células infectadas que induzem-nas a sintetizar enzimas que levam ao bloqueio da replicação viral ou podem, ainda, sinalizar para a presença do vírus para as células vizinhas, que ainda não foram infectadas, para que estas resistam à infecção viral. O interferon é capaz de ativar o potencial citolítico das células NK e pode estimular os LT. Um dos estímulos para a produção de interferon é a presença de RNA fita dupla nas células, portanto, era de se esperar que rotavírus induzissem grande produção de interferon durante sua replicação nas células. Porém, como rotavírus mantêm seu RNA dupla fita viral dentro de duas camadas protéicas durante todo o processo de replicação, as células hospedeiras demoram a produzir interferon e esta é uma maneira do vírus evadir às defesas do sistema inato [1], [26].

Assim, vamos considerar as células do compartimento I em um estado “latente”, ou seja, o vírus acaba de se instalar na célula hospedeira e está preparando seu mecanismo de replicação, de forma que, ainda não é produtivo e nem está “visível” para os mecanismos de defesa citotóxicos do sistema inato. Por outro lado, o compartimento T concentra as células que já estão produzindo novos vírus, cuja replicação já é intensa dentro delas e, portanto, já está “visível” para o sistema inato. Por isso este é o compartimento sobre o qual o sistema imunológico vai agir, quando passarmos a considerar sua atuação.

Tendo justificado estes compartimentos, seguimos descrevendo as taxas de transferências do modelo, que são as seguintes:

- μ_R : taxa per-capita de “mortalidade natural” dos rotavírus, devido a replicação incorreta ou incapacidade de sobreviver às resistências do meio até atingir a célula-alvo. Esse parâmetro tem dimensão de $[\text{tempo}]^{-1}$;
- μ : taxa per-capita de mortalidade natural das células epiteliais sãs. Assume-se que a mortalidade de células epiteliais infectadas e em estado terminal é a mesma das células

sãs. A dimensão é $[\text{tempo}]^{-1}$;

- α : taxa de mortalidade das células no estado terminal por ação do vírus. Sua dimensão também é $[\text{tempo}]^{-1}$;
- k_E : taxa de reposição das células epiteliais, um valor constante para manter constante a população de células pela homeostasia. Na realidade quando muitas células morrem a taxa de homeostasia pode aumentar, mas ficamos com o caso mais simples em que k_E é constante. Esse parâmetro tem dimensão $[\text{concentração de cél. epiteliais}] \times [\text{tempo}]^{-1}$;
- γ : taxa de ataque às células epiteliais pelos rotavírus. Esse parâmetro tem dimensão $[\text{concentração de vírus}]^{-1} \times [\text{tempo}]^{-1}$;
- β : taxa de transferência das células epiteliais infectadas para o estado terminal, cuja dimensão é $[\text{tempo}]^{-1}$;
- $(\mu + \alpha)c$: taxa de crescimento (replicação) dos rotavírus. São as células em estado terminal que, quando mortas, liberam novos vírus e c é a constante indicando a quantidade de novos vírus liberados pela quantidade de células no estado terminal que morrem.

Fazemos a taxa de replicação dos rotavírus constante, pois quando uma célula é invadida por um parasita, parte de sua estrutura celular é desviada para replicação do mesmo, o que resulta na liberação de um número muito grande de parasitas e na morte celular.

Assim escrevemos o sistema de equações diferenciais ordinárias da seguinte maneira:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dR}{dt} = (\mu + \alpha)cT - \mu_R R \\ \frac{dE}{dt} = k_E - \gamma RE - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = \gamma RE - \beta I - \mu I \\ \frac{dT}{dt} = \beta I - (\mu + \alpha)T, \end{array} \right. \quad (2.1)$$

2.2 Dinâmica do sistema imunológico

O corpo humano procura manter seu equilíbrio por meio de homeostasia das células que participam da resposta imunológica, como os macrófagos, as células B e T . Essa homeostasia pode ser descrita por meio de um sistema dinâmico que considera uma taxa de produção constante k_S , cuja dimensão é $[\text{concentração}] \times [\text{tempo}]^{-1}$, em que S representa uma das células efectoras do sistema imunológico, e uma mortalidade per-capita μ_S , com μ_S^{-1} sendo o tempo médio de vida das células tipo S . Assim, a dinâmica das células é descrita por

$$\frac{dS}{dt} = k_S - \mu_S S. \quad (2.2)$$

A solução da equação (2.2) é dada por

$$S = S(0)e^{-\mu_S t} + \frac{k_S}{\mu_S}(1 - e^{-\mu_S t}),$$

onde $S(0)$ é a concentração inicial das células. Note que $S \rightarrow \frac{k_S}{\mu_S}$ quando $t \rightarrow \infty$, isto é, aproxima-se da única solução de equilíbrio da equação (2.2).

Consideramos o sistema imunológico representado pelas respostas humoral, celular e componentes do sistema inato .

2.3 O Modelo

Agora utilizamos a dinâmica do sistema (2.1) montado com o sistema imunológico em “dormência”, considerando que o compartimento T vai “ativar” a resposta imunológica e considerando, então, o compartimento S das células do sistema imunológico (cuja dinâmica em repouso está descrita em (2.2)). Então, obtemos o seguinte modelo de interação dos rotavírus com o sistema imunológico:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dR}{dt} = (\mu + \alpha)cT - \epsilon SR - \mu_R R \\ \frac{dE}{dt} = k_E - \gamma RE - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = \gamma RE - \beta I - \mu I \\ \frac{dT}{dt} = \beta I - (\mu + \alpha)T - \sigma ST \\ \frac{dS}{dt} = k_S + \varphi T - \mu_S S, \end{array} \right. \quad (2.3)$$

em que ϵ e σ são as taxas de desativação dos rotavírus e das células no estado terminal, pela ação do sistema imunológico, respectivamente. A dimensão de ambas as taxas é $[\text{concentração}]^{-1} \times [\text{tempo}]^{-1}$. Temos ainda uma taxa φ de proliferação das células do sistema imunológico, que é dada pela quantidade de células em estado terminal ou mortas, com dimensão de $[\text{tempo}]^{-1}$.

Nos próximos capítulos (3 e 4) vamos encontrar os pontos de equilíbrio deste modelo e analisar suas estabilidades.

CAPÍTULO 3

ANÁLISE DO EQUILÍBRIO

3.1 Ponto de Equilíbrio Trivial

Apresentaremos a análise do sistema de equações (2.3), determinando, primeiramente, o ponto de equilíbrio trivial e estudando a estabilidade deste ponto.

Igualando a zero os membros direitos do sistema (2.3) temos

$$\left\{ \begin{array}{ll} (\mu + \alpha)cT - \epsilon SR - \mu_R R & = 0 \quad (a) \\ k_E - \gamma RE - \mu E & = 0 \quad (b) \\ \gamma RE - \beta I - \mu I & = 0 \quad (c) \\ \beta I - (\mu + \alpha)T - \sigma ST & = 0 \quad (d) \\ k_S + \varphi T - \mu_S S & = 0, \quad (e) \end{array} \right. \quad (3.1)$$

- Se $R = 0$, então de (a) obtemos que $T = 0$; de (b) vem que $E = \frac{k_E}{\mu}$; de (c), $I = 0$ e conseqüentemente em (e) obtemos $S = \frac{k_S}{\mu_S}$. Então um ponto de equilíbrio trivial é $P_0 = (0, \frac{k_E}{\mu}, 0, 0, \frac{k_S}{\mu_S})$.
- Se $E = 0$ de (b) obtemos que $k_E = 0$, o que não é verdade, pois assim não existiria taxa de reposição das células epiteliais.
- Se $I = 0 \Rightarrow R = 0$ ou $E = 0$, pela equação (c). Como vimos que E deve ser diferente de zero, então $R = 0$ e obtemos novamente o ponto P_0 .
- Se $T = 0$, da equação (d) obtemos $I = 0$ e mais uma vez obtemos o ponto P_0 .
- Finalmente, se $S = 0$, de (e) obtemos que $T = -\frac{k_S}{\varphi}$, o que não tem sentido biológico, já que T representa a concentração de células em estado terminal, então deve ser uma quantidade positiva.

Portanto o único ponto de equilíbrio trivial do sistema de equações, o qual corresponde a situação de ausência do rotavírus, ou por não ter ocorrido infecção ou subsequente a uma resposta imunológica bem sucedida, é dado por $P_0 = (\bar{R}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{T}, \bar{S})$, com $\bar{E} = \frac{k_E}{\mu}$, $\bar{S} = \frac{k_S}{\mu_S}$ e $\bar{R} = \bar{T} = \bar{I} = 0$, ou seja, $P_0 = (0, \frac{k_E}{\mu}, 0, 0, \frac{k_S}{\mu_S})$.

3.2 Análise da estabilidade

A estabilidade local e assintótica de um ponto de equilíbrio é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema de equações e calculada no ponto. A matriz jacobiana associada ao sistema de equações (2.3) é dada por

$$J = \begin{pmatrix} -(\epsilon S + \mu_R) & 0 & 0 & (\mu + \alpha)c & 0 \\ -\gamma E & -(\gamma R + \mu) & 0 & 0 & 0 \\ \gamma E & \gamma R & -(\beta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -(\mu + \alpha + \sigma S) & -\sigma T \\ 0 & 0 & 0 & \varphi & -\mu_S \end{pmatrix}.$$

Para estudar a estabilidade local e assintótica dos pontos de equilíbrio é necessário analisarmos as raízes da equação característica dada por $\det(J - \lambda I) = 0$. Devemos mostrar que os autovalores associados a essa equação são negativos (se reais) ou possuem parte real negativa (se complexos). Em alguns casos é necessário utilizar o seguinte critério, descrito em [9]:

Critério de Hurwitz: *Dada uma equação característica da seguinte forma*

$$\lambda^k + a_1\lambda^{k-1} + a_2\lambda^{k-2} + \dots + a_k = 0, \quad (3.2)$$

defina k matrizes como segue:

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots,$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots \end{pmatrix}, \dots, H_k = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & & a_k \end{pmatrix},$$

onde o termo (l, m) na matriz H_j é

$$\begin{aligned} & a_{2l-m} \quad \text{para } 0 < 2l - m < k, \\ & 1 \quad \text{para } 2l = m, \\ & 0 \quad \text{para } 2l < m \quad \text{ou } 2l > k + m. \end{aligned}$$

Então o estado estacionário é assintoticamente estável se, e somente se, os determinantes de todas as matrizes de Hurwitz são positivos.

Teorema 3.2.1. O ponto de equilíbrio trivial P_0 é local e assintoticamente estável se $\gamma < \gamma_0$.

Demonstração:

A matriz Jacobiana do sistema (2.3) calculada no ponto P_0 resulta em

$$J_{P_0} = \begin{pmatrix} -(\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R) & 0 & 0 & (\mu + \alpha)c & 0 \\ -\gamma(\frac{k_E}{\mu}) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \gamma(\frac{k_E}{\mu}) & 0 & -(\beta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -(\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \varphi & -\mu_S \end{pmatrix}$$

A equação característica dada por $\det(J_{P_0} - \lambda I) = 0$ é

$$-\frac{1}{\mu_S^2 \mu} ((\mu_S + \lambda)(\lambda + \mu)P(\lambda)) = 0, \quad (3.3)$$

em que o polinômio característico é

$$P(\lambda) = \{-c\mu_S^2 k_E \beta \gamma (\alpha + \mu) + [\mu_S[(\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R) + \lambda]]\mu(\beta + \lambda + \mu)[\mu_S[(\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})) + \lambda]]\}.$$

Para verificar a estabilidade de P_0 devemos mostrar que os autovalores associados a equação característica (3.3) são negativos (se reais) ou possuem parte real negativa (se complexos). Facilmente vemos que duas raízes para a equação (3.3) são $\lambda_1 = -\mu_S$ e $\lambda_2 = -\mu$, que são reais negativas. Então, para garantir a estabilidade assintótica do ponto precisamos analisar os outros três autovalores designados por λ_3 , λ_4 e λ_5 , que são dados pelas raízes da seguinte equação característica:

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0,$$

em que

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{1}{\mu_S} [\mu_S((\alpha + \mu) + (\beta + \mu)) + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + k_S \sigma], \\ a_2 &= \frac{1}{\mu_S} [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)((\alpha + \mu) + (\beta + \mu)) + \mu_S(\alpha + \mu)(\beta + \mu) + \\ &\quad + k_S \sigma(\mu_R + (\beta + \mu))] + \frac{k_S^2 \epsilon \sigma}{\mu_S^2}, \\ a_3 &= \frac{(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\beta + \mu)(\mu_S(\alpha + \mu) + k_S \sigma)}{\mu_S^2} - \frac{ck_E \beta \gamma (\alpha + \mu)}{\mu}. \end{aligned}$$

Para essa análise vamos recorrer ao Critério de Hurwitz. Assim, as condições necessárias para estabilidade, tratando-se de uma equação de ordem $k = 3$, são: $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$.

- Claramente temos que $a_1 > 0$.

- Note que

$$a_1 a_2 = \frac{(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\beta + \mu)(\mu_S(\alpha + \mu) + k_S \sigma)}{\mu_S^2} + X,$$

em que

$$\begin{aligned} X = & \frac{1}{\mu_S^2} [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\beta + \mu)^2 \mu_S + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2 (\beta + \mu)] + \\ & \frac{1}{\mu_S} [\mu_S(\alpha + \mu) + \mu_S(\beta + \mu) + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + k_S \sigma] [k_S^2 \epsilon \sigma] + \\ & + [\mu_S(\alpha + \mu) + \mu_S(\beta + \mu) + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + k_S \sigma] [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\alpha + \mu) + \\ & + \mu_S(\alpha + \mu)(\beta + \mu) + k_S \sigma(\mu_R + (\beta + \mu))]. \end{aligned}$$

Logo,

$$a_1 a_2 - a_3 = X + \frac{ck_E \beta \gamma (\alpha + \mu)}{\mu} > 0.$$

Portanto fica verificado que $a_1 a_2 > a_3$.

- Agora basta verificar quando $a_3 > 0$, isto é, quando

$$\frac{(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\beta + \mu)[\mu_S(\alpha + \mu) + k_S \sigma]}{\mu_S^2} - \frac{ck_E \beta \gamma (\alpha + \mu)}{\mu} > 0,$$

que equivale a

$$c\mu_S^2 k_E \beta \gamma (\alpha + \mu) < (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \mu (\beta + \mu) [\mu_S(\alpha + \mu) + k_S \sigma],$$

ou seja,

$$\gamma < \gamma_0,$$

em que

$$\gamma_0 = \frac{(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \mu (\beta + \mu) [\mu_S(\alpha + \mu) + k_S \sigma]}{c\mu_S^2 k_E \beta (\alpha + \mu)}. \quad (3.4)$$

Portanto, quando $\gamma < \gamma_0$, todas as condições de Hurwitz são satisfeitas. Logo, P_0 é local e assintoticamente estável se $\gamma < \gamma_0$. $\square$

CAPÍTULO 4

ANÁLISE DO EQUILÍBRIO NÃO-TRIVIAL

4.1 Ponto de equilíbrio não-trivial

O equilíbrio não-trivial do sistema de equações (2.3), o qual representa a coexistência de todas as variáveis que compõem o modelo, ou seja, a presença de rotavírus juntamente com as células do sistema imunológico, é dado por $P_1 = (\bar{R}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{T}, \bar{S})$, em que

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{R} = \frac{\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}} \\ \bar{E} = \frac{k_E((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})}{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu[(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}]} \\ \bar{I} = \frac{k_E\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{(\beta + \mu)(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu[(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}])} \\ \bar{S} = \frac{k_S + \varphi\bar{T}}{\mu_S} \end{array} \right. \quad (4.1)$$

onde o valor de $\bar{T}$ é obtido como raízes positivas da equação de segundo grau

$$a_0^* \bar{T}^2 + a_1^* \bar{T} + a_2^* = 0, \quad (4.2)$$

em que os coeficientes são dados por

$$\begin{aligned} a_0^* &= \sigma\varphi[(\beta + \mu)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi] \\ a_1^* &= [(\beta + \mu)][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S) + \mu\varphi\sigma(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] \\ a_2^* &= [\gamma_0 - \gamma][c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)]. \end{aligned}$$

A natureza e número de soluções biologicamente viáveis são determinados por estes coeficientes. Facilmente, vemos que $a_0^* > 0$ e $a_1^* > 0$, então, pela regra dos sinais de Descarte, basta analisar o sinal de a_2^* .

- para $\gamma < \gamma_0$ temos que a_2^* é positivo. Como a_0^* e a_1^* são positivos, então não existe raiz real;
- para $\gamma > \gamma_0$ temos que a_2^* é negativo, então existe uma única raiz real positiva.

Portanto, o valor não-trivial $\bar{T}$ biologicamente viável existe para $\gamma > \gamma_0$ e é único.

4.2 Análise do ponto de equilíbrio não-trivial

Provaremos que ponto de equilíbrio não-trivial P_1 , dado em (4.1), é local e assintoticamente estável se $\gamma > \gamma_0$. A estabilidade de P_1 é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema de equações (2.3) calculada em P_1 , em função de $\bar{T}$, a qual é dada por

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -(\epsilon\bar{S} + \mu_R) & 0 & 0 & (\mu + \alpha)c & -\epsilon\bar{R} \\ -\gamma\bar{E} & -(\gamma\bar{R} + \mu) & 0 & 0 & 0 \\ \gamma\bar{E} & \gamma\bar{R} & -(\beta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -(\mu + \alpha + \sigma\bar{S}) & -\sigma\bar{T} \\ 0 & 0 & 0 & \varphi & -\mu_S \end{pmatrix},$$

onde

- $-(\epsilon\bar{S} + \mu_R) = -(\epsilon(\frac{k_S + \varphi\bar{T}}{\mu_S}) + \mu_R) = -\frac{a}{\mu_S}$, com $a = (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}$;
- $-\gamma\bar{E} = -\frac{\gamma k_E((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})}{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu[(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}]} = -\frac{b}{d}$, com $b = \gamma k_E a$ e $d = \gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a$;
- $\gamma\bar{E} = \frac{\gamma k_E((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})}{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu[(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}]} = \frac{b}{d}$;
- $-(\gamma\bar{R} + \mu) = -\frac{[\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})]}{(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}} = -\frac{d}{a}$;
- $\gamma\bar{R} = \frac{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}} = \frac{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{a}$;
- $-(\mu + \alpha + \sigma\bar{S}) = -\frac{[\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma(k_S + \varphi\bar{T})]}{\mu_S} = -\frac{e}{\mu_S}$, com $e = \mu_S(\mu + \alpha) + \sigma(k_S + \varphi\bar{T})$;
- $-\epsilon\bar{R} = -\frac{\epsilon\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}} = -\frac{\epsilon\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{a}$.

Assim reescrevemos a matriz da seguinte maneira:

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -\frac{a}{\mu_S} & 0 & 0 & (\mu + \alpha)c & -\frac{\epsilon\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{a} \\ -\frac{b}{d} & -\frac{d}{a} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{b}{d} & \frac{\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T}}{a} & -(\beta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -\frac{e}{\mu_S} & -\sigma\bar{T} \\ 0 & 0 & 0 & \varphi & -\mu_S \end{pmatrix}.$$

A equação característica dada por $\det(J_{P_1} - \lambda I) = 0$ é

$$\lambda^5 + A_1\lambda^4 + A_2\lambda^3 + A_3\lambda^2 + A_4\lambda + A_5 = 0, \quad (4.3)$$

onde

$$A_1 = \frac{1}{a\mu_S} [a(\mu_S^2 + e) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)\mu_S + ((\beta + \mu)\mu_S + a)a],$$

$$A_2 = \frac{1}{a\mu_S^2} [(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)\mu_S((\beta + \mu)\mu_S + a + (\mu_S^2 + e)) + \\ + a((\beta + \mu)a\mu_S + (\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T}))],$$

$$A_3 = \frac{1}{a\mu_S^2} [(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + (\beta + \mu)a\mu_S + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T})) + \\ + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)(\mu_S a)] - \left[\frac{a\gamma ck_E \beta(\mu + \alpha)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right],$$

$$A_4 = \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)a + \mu_S(e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)) + \\ + (e + \varphi\sigma\bar{T})(\beta + \mu)a^2\mu_S] + \left[\frac{\gamma ck_E\beta(\mu + \alpha)(\mu_S(\varphi\epsilon\bar{T} - a) - a\mu)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right],$$

$$A_5 = \frac{1}{\mu_S}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\beta + \mu)(e + \varphi\sigma\bar{T})] + \left[\frac{\gamma ck_E\beta(\mu + \alpha)(\mu\mu_S)(\varphi\epsilon\bar{T} - a)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right].$$

As condições para determinar a estabilidade assintótica do ponto P_1 , segundo o Critério de Hurwitz, tratando-se de uma equação de grau 5 são:

1. $A_j > 0$ para $j = 1 \dots 5$;
2. $A_1A_2 > A_3$;
3. $A_1A_2 - A_3 > \frac{(A_5 - A_4A_1)^2}{(A_4A_3 - A_5A_2)}$, tal que $A_4A_3 > A_5A_2$;
4. se $A_5 < A_1A_4 \Rightarrow A_1A_2 - A_3 > (A_4A_1 - A_5)\frac{A_1}{A_3}$.

Devido a dificuldade de trabalhar com os coeficientes da equação (4.3), neste caso, não vamos conseguir mostrar analiticamente todas estas condições, portanto vamos mostrar apenas as duas primeiras e verificaremos a estabilidade numericamente.

4.2.1 $A_1 > 0$ e $A_2 > 0$

No capítulo 3 vimos que para a condição de existência biológica de $\bar{T}$, isto é $\bar{T} > 0$, ser satisfeita era necessário que $\gamma > \gamma_0$. Assim fica claro que A_1, A_2 são positivos desde que $\gamma > \gamma_0$.

4.2.2 $A_5 > 0$

Nesta subseção vamos desenvolver o termo independente de λ , A_5 . Note que podemos reescrevê-lo da seguinte maneira:

$$A_5 = \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)^2(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma + \varphi\sigma\bar{T}) - \gamma c\mu_S^2 k_E\beta(\mu + \alpha)\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)}{\mu_S(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)},$$

ou seja,

$$A_5 = \frac{Q(\bar{T})}{\mu_S((\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c + \mu\epsilon\varphi)\bar{T} + \mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))},$$

em que $Q(\bar{T}) = A_0^*\bar{T}^3 + A_1^*\bar{T}^2 + A_2^*\bar{T} + A_3^*$, com os coeficientes

$$\begin{aligned} A_0^* &= \sigma\varphi[(\beta + \mu)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]^2, \\ A_1^* &= \sigma\varphi[(\beta + \mu)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi][\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + \\ &+ [(\beta + \mu)][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S) + \mu\varphi\sigma(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi], \\ A_2^* &= [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][[(\beta + \mu)][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S) + \mu\varphi\sigma(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + \\ &+ (\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)], \\ A_3^* &= [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][(\gamma_0 - \gamma)(c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha))]. \end{aligned}$$

Utilizando os coeficientes da equação (4.2), podemos escrever A_0^*, A_1^*, A_2^* , e A_3^* da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} A_0^* &= a_0^*[\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi], \\ A_1^* &= a_0^*[\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + a_1^*[\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi], \\ A_2^* &= [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][a_1^* + (\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)], \\ A_3^* &= [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)]a_2^*. \end{aligned}$$

Como $a_0^*\bar{T}^2 + a_1^*\bar{T} + a_2^* = 0$, tem-se $a_0^*\bar{T}^2 + a_1^*\bar{T} = -a_2^*$ ou $a_1^*\bar{T} + a_2^* = -a_0^*\bar{T}^2$. Assim,

$$\begin{aligned} Q(\bar{T}) &= a_0^*[\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]\bar{T}^3 + [a_0^*(\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + a_1^*(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)]\bar{T}^2 + \\ &+ [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][a_1^* + (\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)]\bar{T} + \\ &+ [\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)]a_2^* \\ &= (a_0^*\bar{T}^2 + a_1^*\bar{T})\bar{T}[\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi] + a_0^*[\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)]\bar{T}^2 + (a_1^*\bar{T} + \\ &+ a_2^*)[\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + (\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)\bar{T}(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi) \\ &= -a_2^*\bar{T}(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi) + a_0^*[\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)]\bar{T}^2 - a_0^*[\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)]\bar{T}^2 + \\ &+ (\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)\bar{T}(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi) \\ &= [-a_2^* + (\beta + \mu)(\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]\bar{T} \\ &= [(\gamma - \gamma_0)c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha) + (\beta + \mu)(\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))(\mu_S(\mu + \alpha) + \sigma k_S)][\gamma\mu_S(\alpha + \\ &+ \mu)c + \mu\epsilon\varphi]\bar{T} \\ &= [\gamma - \gamma_0 + \gamma_0][(c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha))(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)]\bar{T} \\ &= [\gamma c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]\bar{T}. \end{aligned}$$

Logo, $Q(\bar{T}) = A_0^* \bar{T}^3 + A_1^* \bar{T}^2 + A_2^* \bar{T} + A_3^* > 0$ se $\bar{T} > 0$, além disso se $\bar{T} > 0$ o denominador de A_5 é positivo, então A_5 será positivo para $\bar{T} > 0$. Como vimos no capítulo 3, para que $\bar{T} > 0$, é necessário que $\gamma > \gamma_0$. Portanto $A_5 > 0$ quando $\gamma > \gamma_0$.

4.2.3 $A_4 > 0$

Agora vamos desenvolver o termo A_4 que pode ser escrito da seguinte maneira

$$A_4 = \frac{Z(\bar{T})}{((\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \epsilon \varphi \bar{T})(\mu_S^2)((\gamma \mu_S(\mu + \alpha)c + \mu \epsilon \varphi) \bar{T} + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon))},$$

em que $Z(\bar{T}) = B_0^* \bar{T}^4 + B_1^* \bar{T}^3 + B_2^* \bar{T}^2 + B_3^* \bar{T} + B_4^*$ e, utilizando os coeficientes da equação (4.2):

$$\begin{aligned} B_0^* &= a_0^*[(2\mu_S)(\varphi^2 \epsilon^2) + (\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)] + Z_0, \\ B_1^* &= a_0^*[(2\mu_S^2 + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon))(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + 2(\mu \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \\ &\quad + 4(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + a_1^*[(\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + (\mu_S)(\varphi^2 \epsilon^2)] + Z_1, \\ B_2^* &= a_1^*[(2\mu_S + \mu)(\varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + a_0^*[2(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + \\ &\quad + k_S \epsilon) + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + 2\mu \mu_S^2)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)][\mu_S \varphi^2 \epsilon^2] - \\ &\quad - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\mu \varphi^2 \epsilon^2] + Z_2, \\ B_3^* &= a_1^*[(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + 2\mu \mu_S^2)] + a_2^*[(\mu \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + \\ &\quad + a_2^*[(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)][\mu_S \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] - \\ &\quad - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\mu \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + Z_3, \\ B_4^* &= a_2^*[\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + a_2^*[\mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + Z_4, \end{aligned}$$

tal que Z_0, Z_1, Z_2, Z_3 e Z_4 são formados pela soma de termos positivos.

Então,

$$\begin{aligned} Z(\bar{T}) &= a_0^*(\mu_S \varphi^2 \epsilon^2) \bar{T}^4 + a_0^*(\mu \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)) \bar{T}^3 + 2a_0^*(\mu_S \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)) \bar{T}^3 + \\ &\quad + (-a_2^*)(\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) \bar{T}^2 + a_0^*(\mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2) \bar{T}^2 + \\ &\quad + a_0^*(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2) \bar{T}^2 + a_0^*(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) \bar{T}^3 + \\ &\quad + 2a_0^*(\mu_S^2)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) \bar{T}^3 + 2a_0^*(\mu \mu_S^2)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \bar{T}^2 + \\ &\quad + (-2a_2^*)(\mu \mu_S^2)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + (\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha))(\mu_S - \mu)(\varphi^2 \epsilon^2) + \\ &\quad + (\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha))(\mu_S - \mu)(\varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)) + Z_0 \bar{T}^4 + Z_1 \bar{T}^3 + Z_2 \bar{T}^2 + Z_3 \bar{T} + Z_4. \end{aligned}$$

Como vimos anteriormente na equação (4.2) sabemos que $a_0^* > 0$ e se $\gamma > \gamma_0$ temos $\bar{T} > 0$, além disso, nesta condição a_2^* é negativo, logo $-a_2^*$ é positivo. Neste caso consideramos ainda $\mu_S \geq \mu$ e portanto $Z(\bar{T}) = B_0^* \bar{T}^4 + B_1^* \bar{T}^3 + B_2^* \bar{T}^2 + B_3^* \bar{T} + B_4^* > 0$. Ainda, se $\bar{T} > 0$ o denominador de A_4 é positivo, então A_4 será positivo quando $\gamma > \gamma_0$ e $\mu_S \geq \mu$.

Note que se tomarmos $\mu_S = 0$ obtemos

$$\begin{aligned} Z(\bar{T}) &= 2a_0^*(\mu\varphi\epsilon)(k_S\epsilon)\bar{T}^3 + a_0^*(\mu k_S\epsilon)\bar{T}^2 + (-a_2^*)(\varphi\epsilon)(\mu\epsilon\varphi)\bar{T}^2 + Z_0\bar{T}^4 + Z_1\bar{T}^3 + Z_2\bar{T}^2 + \\ &+ Z_3\bar{T} + Z_4, \end{aligned}$$

que é positivo para $\gamma > \gamma_0$, então concluímos que a única condição para que A_4 seja positivo é $\gamma > \gamma_0$.

O desenvolvimento completo do termo A_4 encontra-se no Apêndice A.

4.2.4 $A_3 > 0$

Agora vamos desenvolver o termo A_3 que pode ser escrito da seguinte maneira

$$A_3 = \frac{W(\bar{T})}{((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})(\mu_S^2)((\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c + \mu\varphi\epsilon)\bar{T} + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))},$$

em que $W(\bar{T}) = B_0\bar{T}^4 + B_1\bar{T}^3 + B_2\bar{T}^2 + B_3\bar{T} + B_4$ e, utilizando os coeficientes da equação (4.2):

$$\begin{aligned} B_0 &= a_0^*(\varphi^2\epsilon^2) + W_0, \\ B_1 &= 2a_0^*(\mu_S^2\varphi\epsilon) + a_1^*(\varphi^2\epsilon^2) + 2a_0^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_0^*(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + W_1, \\ B_2 &= 2a_0^*(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + a_1^*(\mu_S^2\varphi\epsilon) + 2a_1^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_0^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\ &+ a_0^*(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_1^*(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + a_2^*(\varphi^2\epsilon^2) + W_2, \\ B_3 &= a_1^*(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + a_1^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + 2a_2^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_1^*(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + \\ &+ k_S\epsilon) + W_3, \\ B_4 &= a_2^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + W_4, \end{aligned}$$

tal que W_0, W_1, W_2, W_3 e W_4 são formados pela soma de termos positivos.

Logo,

$$\begin{aligned} W(\bar{T}) &= a_0^*(\mu_S^2\varphi\epsilon)\bar{T}^3 + a_0^*(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))\bar{T}^2 + (-a_2^*)(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \\ &+ (-a_2^*)(\mu_S^2\varphi\epsilon)\bar{T} + (-a_2^*)(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi))\bar{T} + (-a_2^*)(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + \\ &+ W_4 + W_0\bar{T}^4 + W_1\bar{T}^3 + W_2\bar{T}^2 + W_3\bar{T}. \end{aligned}$$

Na equação (4.2) sabemos que $a_0^* > 0$ e como vimos anteriormente, se $\gamma > \gamma_0$ temos $\bar{T} > 0$, além disso, nesta condição a_2^* é negativo, logo $-a_2^*$ é positivo, portanto $W(\bar{T}) > 0$. Ainda, se $\bar{T} > 0$ o denominador de A_3 é positivo, então A_3 será positivo quando $\gamma > \gamma_0$.

O desenvolvimento completo do termo A_3 encontra-se no Apêndice A.

4.2.5 $A_1A_2 > A_3$

Agora vamos provar que $A_1A_2 > A_3$. Relembramos que

$$\begin{aligned} A_3 &= \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + (\beta + \mu)a\mu_S + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T})) + \\ &+ a(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)(\mu_S a)] - \left[\frac{a\gamma ck_E\beta(\mu + \alpha)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right], \end{aligned}$$

em que $a = (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}$ e $e = \mu_S(\mu + \alpha) + \sigma(k_S + \varphi\bar{T})$.

Vamos denominar

$$\begin{aligned} A &= \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + (\beta + \mu)a\mu_S + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T})) + \\ &+ a(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)(\mu_S a)] \end{aligned}$$

e

$$B = \left[\frac{a\gamma ck_E\beta(\mu + \alpha)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right].$$

Então, podemos reescrever A_3 como $A_3 = A - B$. Agora note que

$$\begin{aligned} A_1A_2 &= \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + (\beta + \mu)a\mu_S + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T})) + \\ &+ a(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)(\mu_S a)] + Y \\ &= A + Y, \end{aligned}$$

tal que Y é formado pela soma de termos positivos.

Então,

$$A_1 A_2 - A_3 = A + Y - (A - B) = Y + B > 0.$$

Portanto $A_1 A_2 > A_3$.

O desenvolvimento completo do termo $A_1 A_2$ encontra-se no Apêndice A.

4.3 Resultados numéricos

O estudo numérico é realizado com o conjunto de parâmetros apresentados na Tabela 4.1, os quais foram obtidos da literatura biológica e, para aqueles não especificados na literatura, estabelecemos uma correlação razoável com a homeostasia de células do corpo humano. O objetivo do estudo numérico é compreender a dinâmica da interação dos rotavírus com o sistema imunológico, identificando aqueles parâmetros que mais influenciam e a maneira como influenciam. No entanto as taxas de transição (β), mortalidade do vírus (μ_R), mortalidade das células terminais devido a ação do vírus (α), ação do sistema imunológico (ϵ, σ) e taxa de infecção (γ) são objetos de estudo mais cuidadoso e só podem assumir valores coerentes com o levantamento literário sobre o rotavírus apresentado neste trabalho. Sendo assim, todas as variações de valores nos parâmetros testadas nas simulações devem trazer elucidações sobre o fenômeno biológico e dados epidemiológicos da doença.

k_E	k_S	μ	μ_S	φ
1	0,25	0,0133	0,0333	0,5

Tabela 4.1: Valores de parâmetros utilizados nas simulações [1], [12].

Relembrando, os parâmetros do modelo têm as seguintes dimensões: para as taxas de mortalidades, de transferência do estado infectada para o estado terminal e taxa de proliferação das células do sistema inato, $[\text{tempo}]^{-1}$; para as taxas de reposição das células, $[\text{concentração}] \times [\text{tempo}]^{-1}$; para as taxas de desativação pela ação do sistema inato e taxa de ataque às células epiteliais pelo rotavírus, $[\text{concentração}]^{-1} \times [\text{tempo}]^{-1}$. Consideramos tempo em dias.

Depois de muitos testes numéricos variando os valores dos parâmetros, sempre respeitando a coerência biológica e considerando a condição $\gamma > \gamma_0$, selecionamos apenas algumas para explicitar neste trabalho que verificam que, de fato, todas as raízes da equação característica (4.3) são reais negativas ou possuem parte real negativa. Para o conjunto de parâmetros apresentado na Tabela 4.1:

- e $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\mu_R = 0,01$, $c = 10$, $\epsilon = 0,1$, $\sigma = 0,1$, $\gamma_0 = 0,0079$, $\gamma = 0,079$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-1,7222 + 0,8339i$	$-1,7222 - 0,8339i$	$-0,0198 + 0,1300i$	$-0,0198 - 0,1300i$	$-0,0295$

- e $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\mu_R = 0,01$, $c = 10$, $\epsilon = 1$, $\sigma = 1$, $\gamma_0 = 0,6904$, $\gamma = 0,8283$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-8,0448 + 1,9827i$	$-8,0448 - 1,9827i$	$-0,0120 + 0,0377i$	$-0,0120 - 0,0377i$	$-0,0248$

- e $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,75$, $\mu_R = 0,025$, $c = 15$, $\epsilon = 0,5$, $\sigma = 0,5$, $\gamma_0 = 0,0283$, $\gamma = 0,0339$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-4,5642 + 1,7290i$	$-4,5642 - 1,7290i$	$-0,0133 + 0,0442i$	$-0,0133 - 0,0442i$	$-0,0217$

- e $\alpha = 0,5$, $\beta = 1$, $\mu_R = 0,05$, $c = 20$, $\epsilon = 1$, $\sigma = 1$, $\gamma_0 = 0,0796$, $\gamma = 0,0955$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-8,5114 + 2,7935i$	$-8,5114 - 2,7935i$	$-0,0120 + 0,0518i$	$-0,0120 - 0,0518i$	$-0,0245$

- e $\alpha = 0,1$, $\beta = 0,5$, $\mu_R = 0,01$, $c = 20$, $\epsilon = 0,5$, $\sigma = 5$, $\gamma_0 = 0,8539$, $\gamma = 8,539$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-39,2489$	$-4,5136$	$-0,0550 + 0,2167i$	$-0,0550 - 0,2167i$	$-0,0341$

- e $\alpha = 0,5$, $\beta = 0,5$, $\mu_R = 0,01$, $c = 10$, $\epsilon = 5$, $\sigma = 0,5$, $\gamma_0 = 0,4262$, $\gamma = 0,5114$, temos as seguintes raízes

λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
$-39,0969$	$-5,0078$	$-0,0134 + 0,0396i$	$-0,0134 - 0,0396i$	$-0,0220$

4.4 Bifurcação

A Figura (4.1) mostra o diagrama de bifurcação para a população de células no estado terminal em relação ao coeficiente de infecção (γ). A expressão que permite obter o seguinte diagrama de bifurcação é dado pela equação (4.2):

- Se $\gamma < \gamma_0$ há um ponto de equilíbrio trivial estável, $P_0 = (0, \frac{k_E}{\mu}, 0, 0, \frac{k_S}{\mu_S})$, onde existem somente as populações de células-alvo e células do sistema imunológico;
- Se $\gamma > \gamma_0$ há um ponto de equilíbrio não-trivial estável, onde todas as variáveis do sistema coexistem;
- $\gamma = \gamma_0$ é o valor onde ocorre a bifurcação.

A bifurcação é do tipo “forward”. Mostramos para $0 \leq \gamma \leq 20$ que existem dois tipos de região de equilíbrio, uma para o trivial e outra para o endêmico, tal que, $\gamma_0 = 0,6904$ para o conjunto de parâmetros utilizados nesta simulação. Portanto, para valores de $\gamma < 0,6904$, isto é, $\gamma < \gamma_0$, temos o equilíbrio trivial estável, livre da doença. Para $\gamma > 0,6904$, isto é, $\gamma > \gamma_0$, temos o equilíbrio endêmico estável.

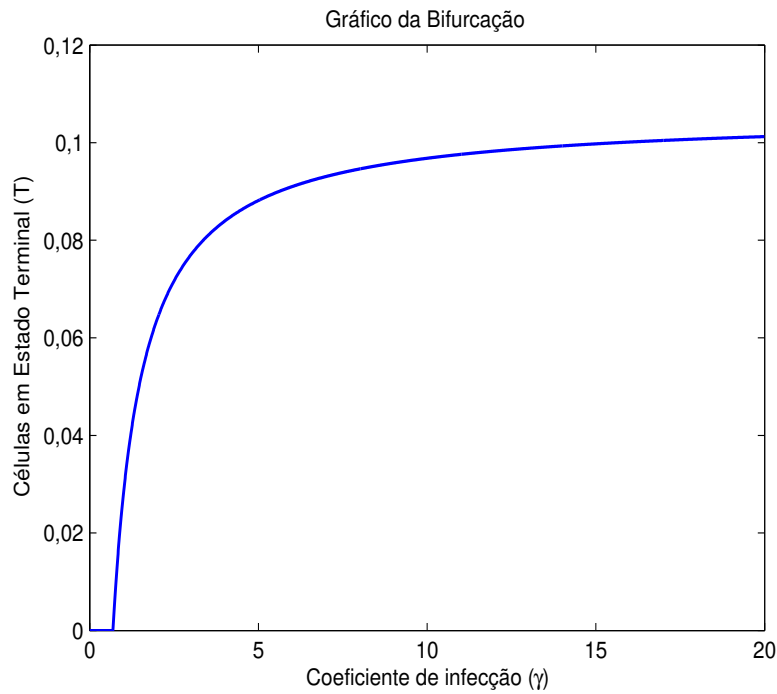


Figura 4.1: Diagrama de bifurcação.

CAPÍTULO 5

ANÁLISE QUALITATIVA DAS RESPOSTAS HUMORAL E CELULAR

5.1 Interpretação biológica do limiar

Podemos reescrever γ_0 , dado em (3.4), da seguinte maneira, dependendo de ϵ e σ ,

$$\gamma_0 = \gamma_0(\epsilon, \sigma) = \frac{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon](\beta + \mu)[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]}{c(\frac{k_E}{\mu})\beta(\mu + \alpha)}.$$

Note que $(\frac{k_S}{\mu_S})$ representa a concentração das células do sistema imunológico no equilíbrio. Essas células de defesa estão a postos para agir contra uma infecção. ϵ e σ são as taxas de desativação, pela ação do sistema imunológico, dos rotavírus e células epiteliais em estado terminal, respectivamente. Essas taxas influenciam diretamente no aumento de γ_0 . Se $\epsilon \rightarrow 0$ e $\sigma \rightarrow 0$ então γ_0 decresce e

$$\bar{\gamma} = \gamma_0(0, 0) = \frac{(\mu_R)(\beta + \mu)}{c\left(\frac{k_E}{\mu}\right)\beta}.$$

Assim,

$$\Gamma_0 = \frac{\gamma}{\bar{\gamma}} = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{c\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\mu_R}.$$

Observe que β é a taxa de transferência das células infectadas para o estado terminal e μ é a mortalidade natural das células epiteliais em qualquer estado, então $\frac{1}{(\beta + \mu)}$ é o período médio de sobrevivência de uma célula no estado infectado, mas não detectada pela defesa imunológica, que não morreu naturalmente. Portanto $\frac{\beta}{(\beta + \mu)}$ é a probabilidade de que uma célula sobreviva ao período infectado e entre no estado terminal. Temos que μ_R é a taxa de “mortalidade natural” do rotavírus, γ é a taxa de infecção, $\left(\frac{k_E}{\mu}\right)$ é a concentração de células epiteliais suscetíveis no organismo e c é a quantidade de vírus liberados por uma célula terminal morta naturalmente ou por ação do vírus. Assim, $\frac{c\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\mu_R}$ será a quantidade de células epiteliais infectadas por c vírus durante a “vida média” do vírus.

Portanto, Γ_0 é o número médio de células epiteliais infectadas, na ausência de resposta imunológica, a partir de uma célula infectada que libere c vírus.

Se $\epsilon \rightarrow \infty$ e/ou $\sigma \rightarrow \infty$ então, $\gamma_0 \rightarrow \infty$. Note que

$$\Gamma = \frac{\gamma}{\gamma_0} = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)c}{[(\alpha + \mu) + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\sigma]} \frac{\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{[\mu_R + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\epsilon]}.$$

Já explicitamos a interpretação de $\frac{\beta}{(\beta + \mu)}$. Agora temos $(\alpha + \mu)$ que é composto pelas taxas de mortalidade por ação do vírus e natural, respectivamente, de uma célula no estado terminal. Existem $\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)$ células de defesa circulando no organismo, que podem eliminar o vírus. Assim, há “morte adicional” de $\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\sigma$ de células no estado terminal, devido ao encontro com células de defesa. Logo, $\frac{1}{(\alpha + \mu) + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\sigma}$ é o período médio de sobrevivência de uma célula no estado terminal que não foi desativada pela ação do sistema imunológico, mortalidade natural ou ação do vírus. E, $\frac{(\alpha + \mu)}{(\alpha + \mu) + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\sigma}c$ é a probabilidade de uma célula terminal morrer “produtivamente” e liberar c vírus, sem que seja desativada pelo sistema

imunológico. Note que no caso anterior, em que $\sigma = 0$, essa expressão era c . Há “morte adicional” de $(\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon$ de vírus devido ao encontro com anticorpos. Logo, $\frac{1}{\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon}$ é o período médio de sobrevivência do rotavírus que não foi desativado pela “mortalidade natural” ou pela ação do sistema imunológico. Finalmente, $\frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon}$ é o risco de infecção das células epiteliais sãs, por parte de um vírus, durante sua “vida média”, sem ser desativado pela ação de anticorpos.

Portanto Γ vai nos dar o número médio de células epiteliais que são infectadas na presença da resposta imunológica, a partir de uma célula infectada que libere c vírus. Se $\Gamma \leq 1$ a infecção será debelada, caso contrário, a infecção se estabelecerá.

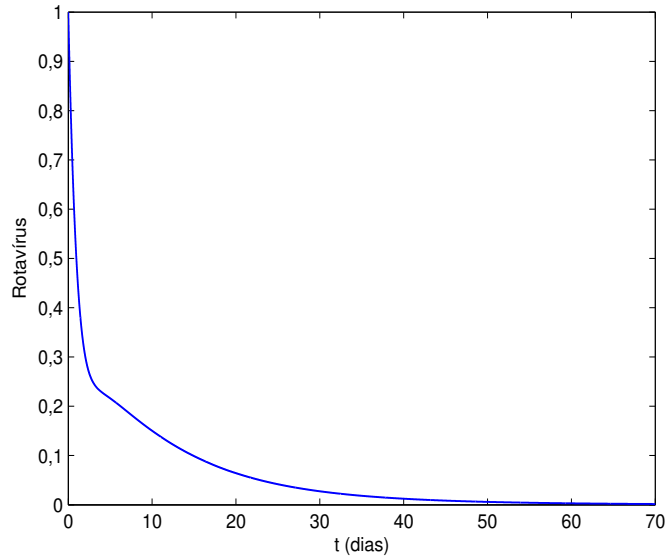


Figura 5.1: Comportamento qualitativo da concentração de vírus, representando a situação em que $\Gamma \leq 1$, isto é, $\gamma \leq \gamma_0$.

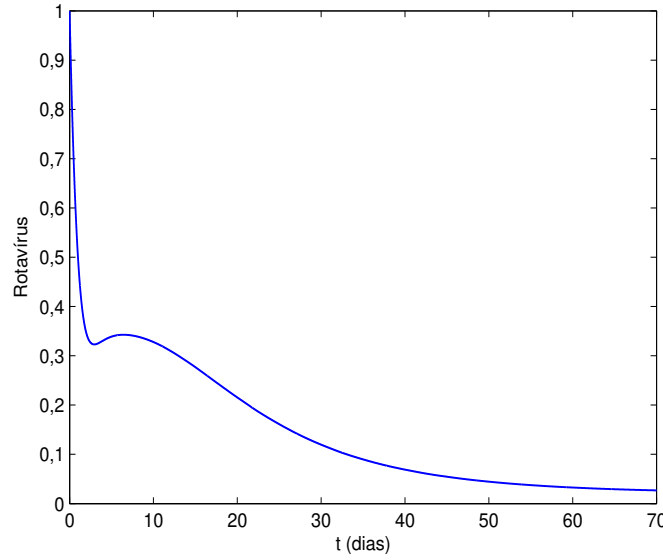


Figura 5.2: Comportamento qualitativo da concentração de vírus, representando a situação em que $\Gamma > 1$, isto é, $\gamma > \gamma_0$.

5.2 Análise comparativa das respostas humoral e celular

Vamos reescrever Γ da seguinte maneira:

$$\Gamma = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} g(\sigma) f(\epsilon),$$

onde

$$g(\sigma) = \frac{(\alpha + \mu)c}{(\alpha + \mu) + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\sigma},$$

e

$$f(\epsilon) = \frac{\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\mu_R + \left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)\epsilon},$$

cujas interpretações foram dadas na seção anterior.

Supondo que não haja uma resposta imunológica, isto é, $\epsilon = \sigma = 0$, neste caso $g(0) = c$, quantidade de vírus liberados por uma célula no estado terminal que morre, e $f(0) = \frac{\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\mu_R}$,

é o risco de infecção das células epiteliais livres, por parte de um vírus, durante sua “vida média”, sem a ação de anticorpos. A partir daí uma relação entre f e g se estabelece, tal que, podemos ter $g(\sigma) \leq f(\epsilon)$ ou $g(\sigma) \geq f(\epsilon)$, conforme ϵ e σ variam positivamente. Desta maneira podemos analisar, comparativamente, o esforço das respostas celular e humoral diante da infecção.

Assim, vejamos em que condições obtemos a interseção das curvas f e g . Consideramos $\sigma = \epsilon = x$, tal que, $g(x) = f(x)$. Logo,

$$\begin{aligned} f(x) - g(x) &= \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})x} - \frac{(\alpha + \mu)c}{(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})x} \\ &= \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})x] - [\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})x](\alpha + \mu)c}{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})x][(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})x]} \\ &= \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})(\alpha + \mu) + \gamma(\frac{k_E}{\mu})(\frac{k_S}{\mu_S})x - \mu_R(\alpha + \mu)c - (\alpha + \mu)c(\frac{k_S}{\mu_S})x}{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})x][(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})x]}, \end{aligned}$$

e, $f(x) - g(x) = 0$ resulta em

$$[\gamma(\frac{k_E}{\mu}) - (\alpha + \mu)c](\frac{k_S}{\mu_S})x = [c\mu_R - \gamma(\frac{k_E}{\mu})](\alpha + \mu),$$

ou seja,

$$x = \frac{[c\mu_R - \gamma(\frac{k_E}{\mu})](\alpha + \mu)}{[\gamma(\frac{k_E}{\mu}) - (\alpha + \mu)c](\frac{k_S}{\mu_S})}.$$

Lembrando que só nos interessa os valores positivos de ϵ e σ (ou zero), para que seja biologicamente viável. Assim nos deparamos com os seguintes casos:

- **Caso 1.** Se $c \geq \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$, para que $x \geq 0$ temos que ter $\gamma(\frac{k_E}{\mu}) - (\alpha + \mu)c > 0 \Rightarrow \frac{c(\alpha + \mu)}{\mu_R} < \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$. Note que $c \geq \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$ equivale a $g(0) \geq f(0)$, então, para valores menores que x , $g(\sigma) > f(\epsilon)$. Depois da interseção entre as curvas f e g , a situação se inverte.
- **Caso 2.** Se $c \leq \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$, para que $x \geq 0$ temos que ter $\gamma(\frac{k_E}{\mu}) - (\alpha + \mu)c < 0 \Rightarrow \frac{c(\alpha + \mu)}{\mu_R} > \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$. Como $c \leq \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$ equivale a $g(0) \leq f(0)$, então para valores

menores que x , $g(\sigma) < f(\epsilon)$. Depois da interseção entre as curvas f e g , a situação se inverte.

Assim, notamos que:

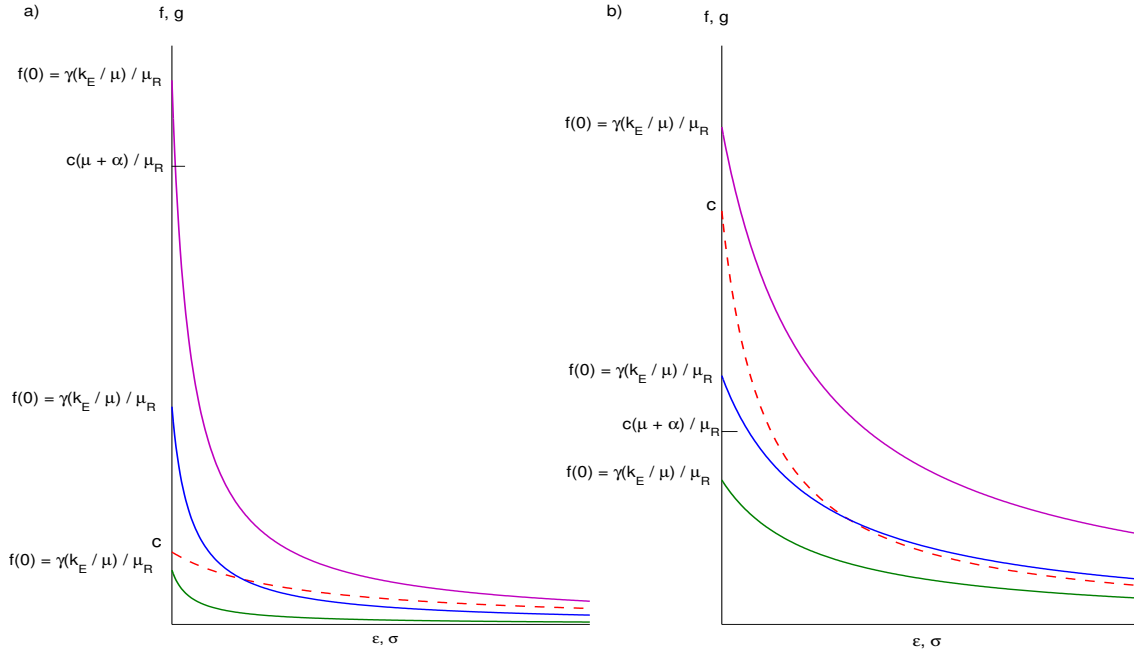


Figura 5.3: Gráfico qualitativo da relação entre as respostas humoral e celular. As curvas em lilás, azul e verde representam a curva $f(\epsilon)$ em 3 posições diferentes. A curva tracejada, em vermelho, representa $g(\sigma)$. Em (a) temos $\mu_R < (\alpha + \mu)$. Em (b) temos $\mu_R > (\alpha + \mu)$.

- se $\mu_R < (\alpha + \mu)$, a “mortalidade natural” do vírus é pequena comparada à “mortalidade produtiva”, logo, as células terminais estão morrendo rapidamente por ação do vírus, não dando tempo da resposta celular agir sobre elas, além disso, a maioria dos vírus sobrevive e está apto a infectar. Esta condição nos remete ao cenário apresentado no gráfico (a) da Figura (5.3), em que a curva $f(\epsilon)$ pode assumir 3 posições diferentes em relação a $g(\sigma)$, dependendo do intervalo em que o risco de infecção se encontra. Nesta situação é possível obtermos a interseção do Caso 2, em que o esforço da resposta humoral se mostra maior do que o da resposta celular, para o controle da infecção.

- se $\mu_R > (\alpha + \mu)$, a “mortalidade natural” do vírus é grande comparada à “mortalidade produtiva”, logo, as células terminais estão morrendo pouco por ação do vírus, não estão sendo tão “produtivas”, assim a resposta celular tem mais chance de agir, além disso, poucos vírus sobrevivem e estão aptos a infectar. Esta condição nos remete ao cenário apresentado no gráfico (b) da Figura (5.3). Nesta situação é possível obtermos a interseção do Caso 1, em que o esforço da resposta celular se mostra maior do que o da resposta humoral, para o controle da infecção.

5.3 Análise do desempenho das respostas humoral e celular isoladamente

Vamos fazer a análise da eficiência das ações humoral e celular do sistema imunológico isoladamente, assim saberemos os parâmetros que influenciam no desempenho dessas ações e em que situações uma tem mais efeito para debelar a infecção do que a outra. Para isto, em algumas situações vamos supor que não haja resposta imunológica celular ou humoral.

Se tomarmos $\Gamma = 1$ otemos

$$\frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)c}{[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]} \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]} = 1,$$

então

$$\epsilon = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)c}{[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]} \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{(\frac{k_S}{\mu_S})} - \frac{\mu_R}{(\frac{k_S}{\mu_S})}, \quad (5.1)$$

ou

$$\sigma = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)c}{(\frac{k_S}{\mu_S})} \frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]} - \frac{(\alpha + \mu)}{(\frac{k_S}{\mu_S})}. \quad (5.2)$$

O gráfico qualitativo, apresentado na Figura (5.4), mostra a relação de ϵ e σ com a curva $\Gamma = 1$, resultando em duas regiões. Os pontos $\bar{\epsilon}$ e $\bar{\sigma}$ são as interseções da curva $\Gamma = 1$ com os eixos de variação de ϵ e σ . Para $\epsilon > \bar{\epsilon}$ obtemos, com $\sigma = 0$, pela equação 5.1, $\Gamma < 1$. Para $\sigma > \bar{\sigma}$ obtemos, com $\epsilon = 0$, pela equação (5.2), $\Gamma < 1$. Portanto a região **II** representa o controle da infecção, isto é, a região de ausência do vírus. Logo, a região **I**, abaixo da

curva $\Gamma = 1$, representa a região de epidemia, onde existe a presença do vírus. Através desta análise, dado um σ , saberemos que ϵ tomar para que haja controle da infecção, ou, dado um ϵ , saberemos que σ tomar para que haja o controle.

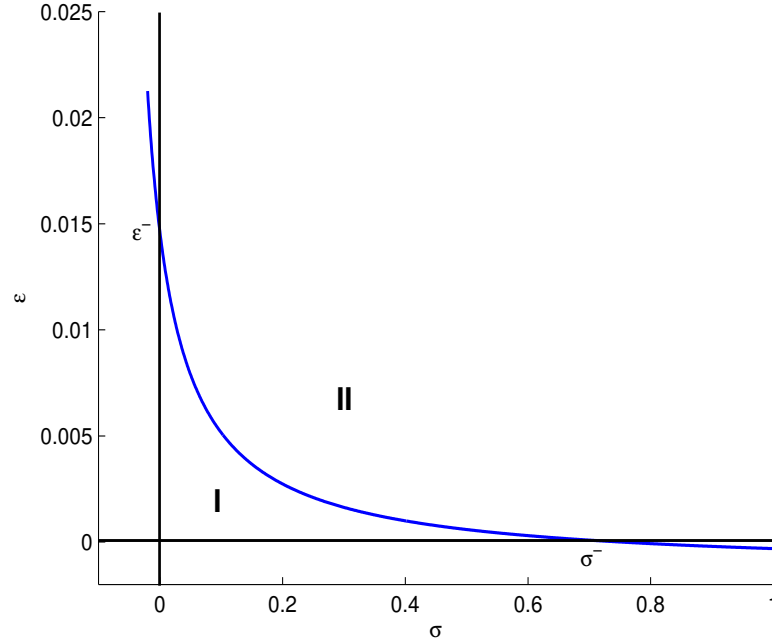


Figura 5.4: Variação da resposta humoral, em relação a variação da resposta celular. A curva representa $\Gamma = 1$ e dá origem a duas regiões: região **I**, que representa a presença do vírus e região **II**, que representa a ausência do vírus

Agora vamos explicitar $\bar{\sigma}$ e $\bar{\epsilon}$:

- Seja $\epsilon = 0$, então

$$\begin{aligned}
 \bar{\sigma} &= \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)c \gamma \left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) \mu_R} - \frac{(\alpha + \mu)}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} \\
 &= \left[\frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{\gamma c \left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\mu_R} - 1 \right] \left[\frac{(\alpha + \mu)}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} \right] \\
 &= (\Gamma_0 - 1) \frac{(\alpha + \mu)}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)}.
 \end{aligned}$$

Quanto maior o valor de α significa que as células terminais estão morrendo mais rapidamente, então a resposta imunológica celular precisa ser mais forte para conseguir destruir estas células a tempo, isto é, antes de morrerem liberando vírus. Portanto, quanto maior o valor de α , maior é o valor de σ . Podemos dizer que σ é diretamente proporcional a α , tal que $\bar{\sigma} = \bar{\sigma}(\alpha)$, então $\bar{\sigma}(0) = (\Gamma_0 - 1) \frac{\mu}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)}$.

- Seja $\sigma = 0$, então

$$\begin{aligned}\bar{\epsilon} &= \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{\gamma c\left(\frac{k_E}{\mu}\right)}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} - \frac{\mu_R}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} \\ &= \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \gamma c\left(\frac{k_E}{\mu}\right) \frac{1}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} - \frac{\mu_R}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)} \\ &= (\Gamma_0 - 1) \frac{\mu_R}{\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)}.\end{aligned}$$

Quanto maior o valor de μ_R menos vírus vão estar circulando no organismo e também, como μ_R está no denominador de Γ_0 , Γ_0 vai diminuir, isto é, menos células vão ser infectadas, assim, com poucos vírus, a resposta imunológica humoral pode ser fraca e, ainda assim, controlar a infecção. Quanto menor o valor de μ_R , mais vírus estarão circulando no organismo, Γ_0 aumenta indicando que mais células estão sendo infectadas e a resposta humoral vai ter que ser forte. Portanto, quanto menor o valor de μ_R , maior é o valor de ϵ . Podemos dizer que $\bar{\epsilon}$ é inversamente proporcional a μ_R , tal que $\bar{\epsilon} = \bar{\epsilon}(\mu_R)$, então $\bar{\epsilon}(\mu_R \rightarrow 0) = \frac{\beta}{\beta + \mu} c\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)$.

Note que $\bar{\epsilon}$ e $\bar{\sigma}$ são maiores ou iguais a zero se $\Gamma_0 \geq 1$, que é o caso que nos interessa para avaliar formas de controle da infecção. Assim, no caso em que $\sigma = 0$ para que $\bar{\epsilon}$ seja positivo ou zero, precisamos ter $\mu_R \leq \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \gamma c\left(\frac{k_E}{\mu}\right)$. Se μ_R ultrapassar este valor, $\bar{\epsilon}$ passa a ser negativo.

Para $\bar{\epsilon}$ e $\bar{\sigma}$ obtidos nos casos anteriores, se $\mu_R < (\mu + \alpha)$, então $\bar{\epsilon} < \bar{\sigma}$, isto é, quando não houver resposta celular ($\sigma = 0$) a resposta humoral precisará de menos esforço para controlar a infecção, do que a resposta celular precisaria se não houvesse a ação dos anticorpos ($\epsilon = 0$).

Se $\mu_R > (\mu + \alpha)$, então $\bar{\epsilon} > \bar{\sigma}$, isto é, quando não houver resposta celular ($\sigma = 0$) a resposta humoral precisará ser mais forte para controlar a infecção, do que a resposta celular precisaria se não houvesse a ação dos anticorpos ($\epsilon = 0$).

CAPÍTULO 6

SIMULAÇÕES NUMÉRICAS E DISCUSSÃO

Neste capítulo vamos aplicar as análises sobre as respostas imunológicas, feitas de uma forma geral no capítulo 5, ao caso do rotavírus.

6.1 Discussão

O modelo que apresentamos no capítulo 2, que descreve a interação dos rotavírus com o sistema imunológico, é diferente da maioria de modelos que descreve outros vírus, isso devido à grande quantidade de vírus produzida em uma infecção. Poucos vírus são necessários para iniciar uma infecção por rotavírus e, em menos de 24 horas, milhões de novos vírus são produzidos, então a constante c considerada no modelo é muito grande. Este fato faz com que desconsideremos a subtração dos vírus que já infectaram uma célula do compartimento que representa a população dos vírus (vide Apêndice B). Porém, temos que considerar que $\max(\Gamma) = c$, isto é, o número médio de células epiteliais infectadas, na presença da resposta imunológica, a partir de uma célula que libere c vírus, é no máximo c , assim a taxa de

infecção fica restrita, $0 \leq \gamma \leq c\gamma_0$, ou seja, $0 \leq \gamma \leq \frac{(\beta + \mu)}{\beta} \frac{[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]}{(\alpha + \mu)} \frac{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]}{(\frac{k_E}{\mu})}$.

A literatura a respeito de uma infecção causada por rotavírus não explicita valores para as taxas envolvidas no modelo, porém, com as informações biológicas e epidemiológicas que apresentamos aqui, podemos esboçar um intervalo de valores coerentes para cada um dos parâmetros. Por exemplo, um intervalo razoável para a taxa de transferência das células infectadas para o estado terminal, β , é $[0, 5; 1]$, isto acontece rápido visto que rotavírus se replicam muito, levando as células a se tornarem “produtivas” rapidamente, fazendo com que elas assumam o estado terminal. Para α , que é a taxa de mortalidade das células no estado terminal por ação do vírus, podemos tomar o intervalo $[0, 1; 0, 5]$, ou seja, a cada 100 células no estado terminal que morrem, de 10 a 50 morrem por ação dos vírus, as demais morrem naturalmente ou por ação do sistema imunológico.

Quanto a “mortalidade natural” do rotavírus, μ_R , apenas uma pequena parcela morre desta maneira, já que este é um vírus muito resistente, como vimos no primeiro capítulo, portanto um intervalo razoável seria $[0, 01; 0, 05]$. Finalmente, para a quantidade de vírus liberados por uma célula no estado terminal que morre, c , podemos tomar um intervalo $[10, 20]$, uma quantidade alta, que é característica destes vírus que se replicam rapidamente e em grande quantidade. Os demais parâmetros do modelo têm valores já estimados na literatura e foram explicitados na Tabela 4.1 do capítulo 4.

Portanto, em uma infecção por rotavírus, assumindo estes intervalos de valores para os parâmetros envolvidos, percebemos que o risco de infecção das células epiteliais livres, por parte de um vírus durante sua “vida média”, sem que este sofra ação de anticorpos ($\frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$), é menor do que a quantidade de vírus liberados por célula T que morre (c). Isso nos leva a pensar que a resposta celular teria, então, um esforço maior para controlar a infecção, no entanto, temos que $(\mu + \alpha) > \mu_R$, isto é, a “mortalidade produtiva” é maior que a “mortalidade natural” do vírus. As células terminais estão morrendo por ação do vírus rapidamente, tal que a resposta celular não está tendo tempo de agir antes que a célula morra liberando novos vírus. Assim, muitos vírus são liberados e sobrevivem às adversidades do meio, estando aptos a infectar. Portanto, a ação de anticorpos no controle da infecção é essencial, isso ficará claro nas simulações numéricas.

O fato de $(\mu + \alpha) > \mu_R$, também nos remete ao caso em que, supondo a resposta celular nula, a resposta humoral demanda menos esforço pra controlar a infecção do que a resposta celular demandaria, caso não houvesse resposta humoral.

6.2 Simulações numéricas

O estudo numérico é realizado com o conjunto de parâmetros apresentado na Tabela 4.1, no capítulo 4. Conforme esclarecemos naquela seção e na anterior, os parâmetros relacionados à dinâmica de ação dos rotavírus e do sistema imunológico só podem assumir valores coerentes com os encontrados na literatura sobre rotavírus. Sendo assim, consideramos para estes parâmetros valores dentro dos intervalos explicitados na seção 6.1. No intuito de construir gráficos para comparação na próxima seção, sobre o comportamento de cada variável do modelo 2.3, selecionamos valores para os parâmetros envolvidos na dinâmica de uma infecção causada por rotavírus, dados na Tabela 6.1, que vamos utilizar como valores padrões. As mudanças nos valores destes parâmetros, daqui por diante, resultarão em gráficos a serem comparados com estes gráficos pradonizados para que possamos comparar também os resultados.

α	μ_R	β	c	ϵ	σ	γ
0,1	0,01	0,5	10	0,1	0,1	0,009401

Tabela 6.1: Valores de parâmetros, relacionados à dinâmica de uma infecção causada por rotavírus, utilizados nas simulações.

Note que com o conjunto de parâmetros da Tabela 6.1, mais o conjunto de parâmetros da Tabela 4.1, obtemos um valor aproximado para γ_0 , tal que $\gamma_0 \approx 0,0079$. Esse valor limiar com γ dado na Tabela 6.1 faz com que $\Gamma = \frac{\gamma}{\gamma_0}$ seja, próximo, mas maior que 1. Assim, os gráficos, que consideraremos padrões, da Figura (6.1) são obtidos utilizando o conjunto de parâmetros das Tabelas 4.1 e 6.1.

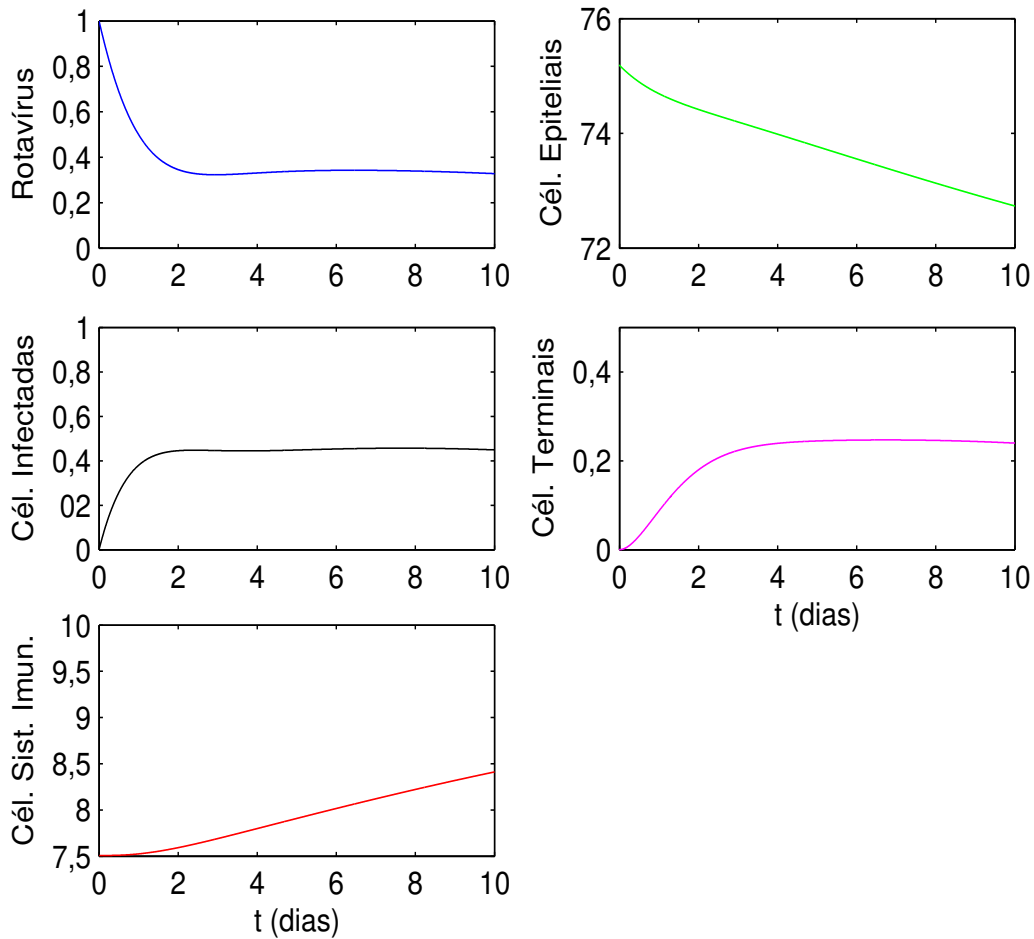


Figura 6.1: Gráficos das concentrações de cada variável em relação ao tempo de infecção (em dias), considerados padrões para comparação, com valores dados nas Tabelas 4.1 e 6.1.

A Figura (6.2) ilustra o desempenho das respostas celular e humoral diante de uma infecção causada por rotavírus. Com os valores de parâmetros assumidos nela garantimos que $(\mu + \alpha) > \mu_R$ e que o risco de infecção das células epiteliais livres, $\frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}$, seja menor que a quantidade de vírus liberados por uma célula T que morre, c , que são características de uma infecção causada por rotavírus. O resultado disto é que a queda da curva $f(\epsilon)$ é mais acentuada do que a da curva $g(\sigma)$, ou seja, o risco de infecção das células epiteliais está diminuindo mais do que a probabilidade de “morte produtiva” das células terminais, demonstrando que o esforço da resposta humoral é maior do que o da resposta celular, para

controlar a infecção.

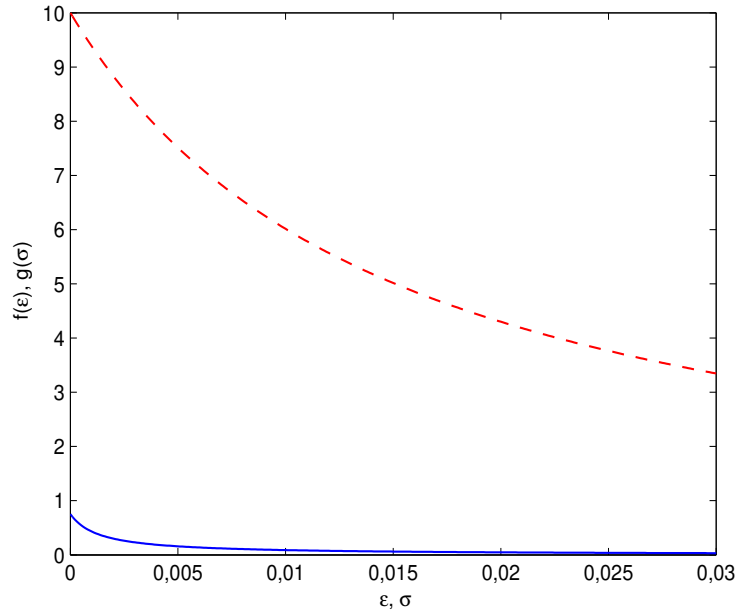


Figura 6.2: Variação do risco de infecção das células epiteliais livres e probabilidade de “mortalidade produtiva” das células T , em relação a variação da resposta imunológica (sobre vírus e células T). A curva tracejada representa $g(\sigma)$ e a curva contínua representa $f(\epsilon)$. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto γ , que tomamos $\gamma = 0,0001$.

A Figura (6.3) considera os valores dos parâmetros respeitando as características peculiares do rotavírus, portanto $(\mu + \alpha) > \mu_R$. Assim, através do gráfico, podemos perceber que o valor de ϵ , quando $\sigma = 0$, é aproximadamente 0,0179, enquanto que o valor de σ , quando $\epsilon = 0$, é aproximadamente 0,2032. Isto descreve uma situação em que, isoladamente, a resposta humoral controla melhor a infecção causada por rotavírus, do que a resposta celular.

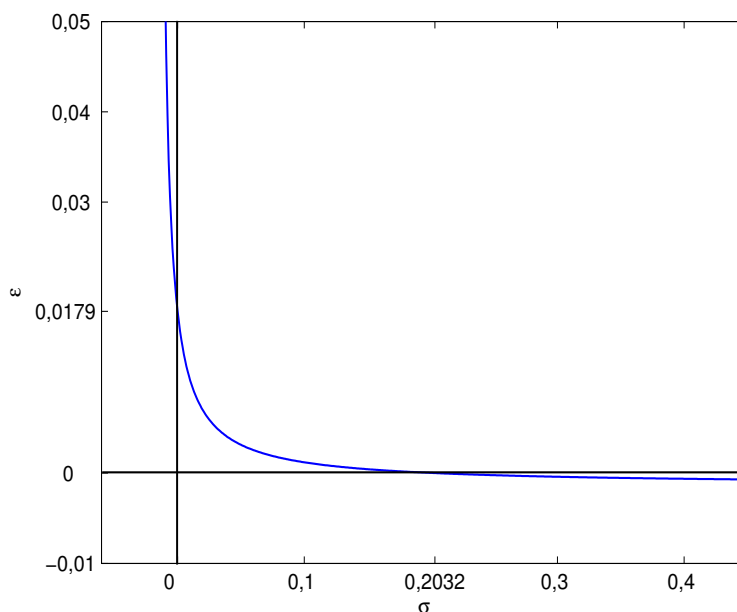


Figura 6.3: Variação da resposta humoral, em relação a variação da resposta celular. A curva representa $\Gamma = 1$. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto γ , que tomamos $\gamma = 0,0001$.

6.3 Controlando a doença e a infecção

No tratamento das gastroenterites por rotavírus o objetivo primário é a reposição dos fluídos e eletrólitos, cuja acentuada perda se processa através dos episódios diarreicos e vômitos. A terapia com a solução de reidratação oral (TRO) oferece resultados satisfatórios, porém outros recursos terapêuticos adicionais têm sido objeto de estudo e experimento no curso das gastroenterites, não só no intuito de atenuar os sintomas causados pela doença, mas também, de minimizar o tempo e a intensidade da infecção. Adiante vamos descrever, de forma sintetizada, algumas destas propostas.

Os probióticos, que são microorganismos vivos (grupo das bactérias ácido lácticas), apresentam efeito benéfico ao hospedeiro, equilibrando a flora intestinal [21]. Vanderhooh chama a atenção para o amplo alcance do efeito sobre o sistema imunológico mostrado pelas bactérias ácido lácticas, que pode se dar devido ao aumento da função fagocitária, bem

como o aumento de macrófagos, neutrófilos e monócitos [29].

Nas diarreias causadas por rotavírus, embora ainda haja controvérsias, há vários relatos indicando que a administração oral das imunoglobulinas de origens humana e bovina, além de anticorpos específicos obtidos a partir da gema do ovo, apresentaram resultados interessantes, tanto no controle da infecção e tratamento da doença, quanto no recurso profilático. Tanto o leite materno, quanto o colostro de origem bovina, ambos com elevadas concentrações de anticorpos contra rotavírus, parecem exercer efeito terapêutico nas gastroenterites por rotavírus, embora os resultados como um todo não demonstrem consistência [6].

Embora os exemplos acima ilustrem o efeito antiviral estimulando a resposta imunológica, os estudos sobre substâncias antivirais contra rotavírus, em geral, se direcionam àqueles que atuam na inibição da replicação viral de diversas maneiras. Vamos citar alguns exemplos, como os antivirais que inibem a protease. Enquanto alguns vírus utilizam proteases do hospedeiro, outros, como os rotavírus, expressam suas próprias proteases, desta forma os inibidores de proteases representam potentes agentes antivirais, pois impedem que a replicação aconteça. Como é o caso do *foscarnet*, base conjugada do ácido fosfonofórmico, cujo mecanismo de ação se baseia em sua estrutura que chega a imitar o íon pirofosfato, o qual se une ao sítio do pirofosfato da enzima RNA polimerase do vírus, inibindo-a e impedindo a replicação viral [23]. Ebina e Tsukada mostraram que a *cistina E64* diminui a replicação dos rotavírus pela inibição da protease [8]. Outro mecanismo de inibir a replicação viral, pela ação do antiviral *Ribavirin*, é a interferência na duplicação do material genético viral, impedindo a formação do RNA mensageiro viral, impedindo, portanto, sua tradução para polipeptídeos [25].

Teoricamente, um agente antiviral se administrado relativamente cedo na infecção, pode ser capaz de inibir os efeitos cumulativos dos danos no epitélio intestinal, diminuir o tempo da doença e a intensidade da infecção. A vacina é um potente antiviral contra rotavírus estimulando o aumento da ação humoral. No entanto, em geral, vacinas são mais profiláticas do que terapêuticas.

As vacinas da primeira geração contra rotavírus, desenvolvidas no início da década de 1980, eram de origem animal (bovina e suína). A grande variação nos resultados dos estudos de campo atribuiu-se ao fato de as vacinas não oferecerem proteção contra os sorotipos

epidemiologicamente mais importantes. As vacinas da segunda geração eram de natureza antigênica polivalente e com rearranjo genético. A primeira foi licenciada nos Estados Unidos, em 1998, mas teve sua utilização suspensa em 1999 devido ao aumento de casos de invaginação intestinal [24].

Duas novas vacinas demonstraram segurança e eficácia em proteger crianças contra gastroenterites severas causadas por rotavírus: a Rotarix (GlaxSmithKline), uma preparação monovalente, administrando rotavírus atenuados de origem humana, e licenciada em 2004; e a Rotateq (Merck), pentavalente, geneticamente rearranjada e de origem bovina-humana, licenciada em 2006. Embora as duas vacinas estejam sendo licenciadas em um crescente número de países ao redor do mundo, os mecanismos pelos quais elas induzem proteção e a base molecular de sua atenuação não são bem entendidos e algumas questões considerando sua segurança e eficácia devem ser esclarecidas [2].

A Rotarix foi introduzida no Brasil em 2006. O desenvolvimento dessa vacina, de origem humana, fundamenta-se em vários estudos sustentando que infecções naturais repetidas por rotavírus protegem contra subseqüentes exposições. O estímulo propiciado pela vacina assumiria papel de uma “reinfecção induzida”, daí decorrendo resposta imunológica ampla e notoriamente limitante aos quadros diarréicos mais graves, considerando que a vacina protege contra doença severa, mas não contra a infecção [6], [10], [24].

Com estas informações obtidas na literatura, identificamos quais parâmetros podem ser afetados pela atuação dos antivirais. Então, vamos analisar, através das simulações numéricas, os efeitos destas alterações na dinâmica da infecção causada por rotavírus.

Se considerarmos os rotavírus infectando uma criança que já tenha sido vacinada, a produção de anticorpos vai ser mais rápida e a sua quantidade maior, bem como a resposta celular também aumenta, ainda que não tanto quanto a resposta mediada por anticorpos. Portanto, vamos aumentar os valores de ϵ e σ , o que provoca uma queda considerável na concentração de rotavírus e também diminui a concentração de células em estado terminal quando comparado ao gráfico padrão na Figura (6.1), como mostra a Figura (6.4).

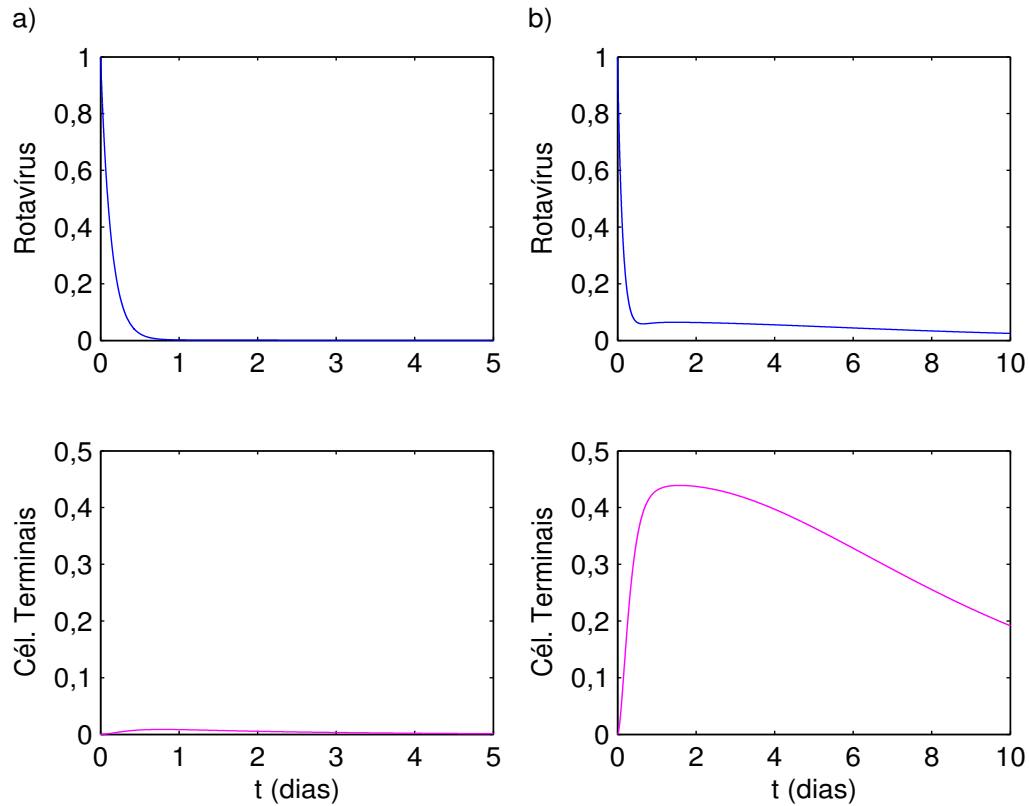


Figura 6.4: Gráficos que simulam a variação das concentrações de rotavírus e células T , em relação ao tempo, em uma pessoa previamente vacinada. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto ϵ e σ , tal que $\epsilon = 1$ e $\sigma = 0,5$. Nos gráficos da coluna b), além de $\epsilon = 1$ e $\sigma = 0,5$, tomamos $\gamma = 0,416857$.

Note que nos gráficos da Figura (6.4a) nós mantivemos o valor de γ dado na Tabela 6.1, mas como os valores de ϵ e σ aumentaram, o valor de γ_0 também aumentou, tornando $\gamma_0 > \gamma$, levando à eliminação da infecção. Nos gráficos da Figura (6.4b) aumentamos o valor de γ , tal que $\gamma > \gamma_0$ de uma forma proporcional, tal que o valor de Γ seja, próximo, mas maior que 1. A queda brusca, nas concentrações de vírus e células terminais causadas pelo antiviral, permite que o sistema imunológico controle a situação, a infecção se estabelece, mas de forma menos intensa, provavelmente a doença não será severa e, talvez, até assintomática.

Quando introduzimos, de forma terapêutica, a administração de imunoglobulinas, o resultado nas simulações é muito parecido com o obtido pelas vacinas (vide a Figura (6.5)), exceto pelo fato de que não estamos estimulando diretamente a resposta celular.

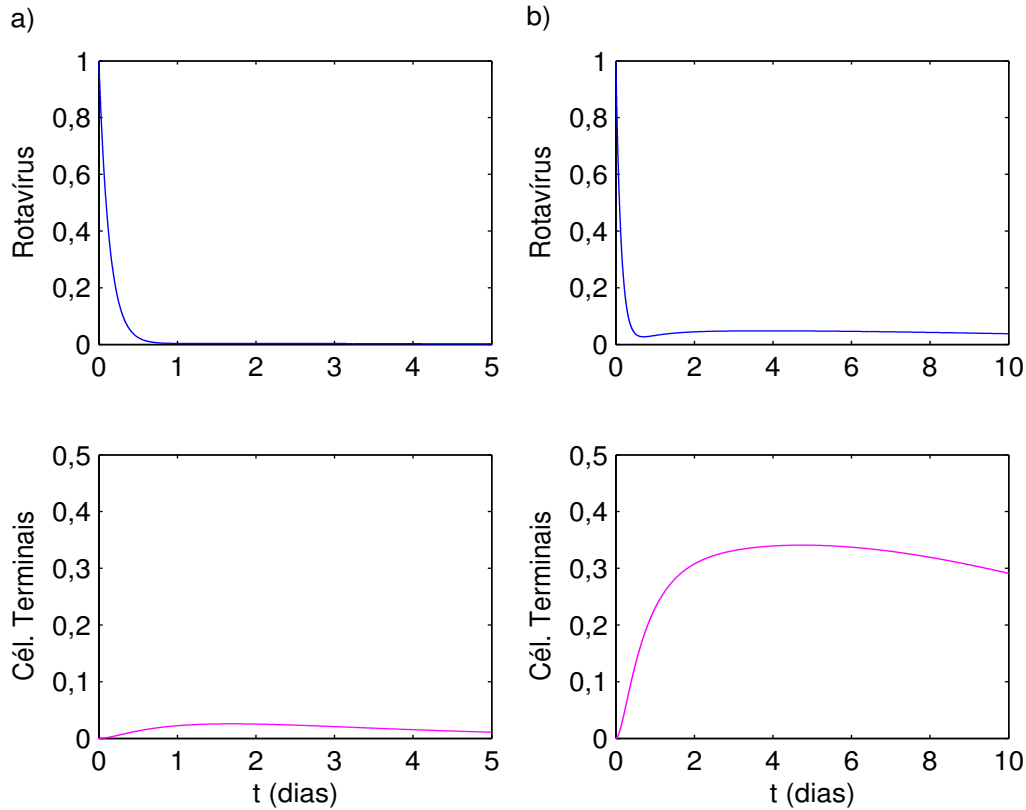


Figura 6.5: Gráficos que simulam a variação das concentrações de rotavírus e células T , em relação ao tempo, durante administração de antiviral. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto ϵ , tal que $\epsilon = 1$. Nos gráficos da coluna b), além de $\epsilon = 1$, tomamos $\gamma = 0,093177$.

Note que nos gráficos da Figura (6.5a) mantivemos o valor de γ dado na Tabela 6.1, mas como o valor de ϵ aumentou, o valor de γ_0 também aumentou, tornando $\gamma_0 > \gamma$, levando à eliminação da infecção. Nos gráficos da Figura (6.5b), como anteriormente, aumentamos o valor de γ , tal que $\gamma > \gamma_0$ de uma forma proporcional, tal que o valor de Γ seja, próximo, mas maior que 1. Neste caso, devido, novamente, às quedas bruscas de concentrações de vírus e células terminais, provavelmente o sistema imunológico dominará a situação, impedindo que os sintomas se desenvolvam.

Agora, considerando um agente terapêutico que aumente o recrutamento de células do sistema imunológico, ou seja, aumente o parâmetro φ , notamos um grande aumento da con-

centração de células do sistema imunológico, conseqüentemente as concentrações de rotavírus e células no estado terminal diminuem comparado ao gráfico padrão apresentado pela Figura (6.1), pois vão existir mais células do sistema imunológico agindo, como mostram os gráficos da Figura (6.6).

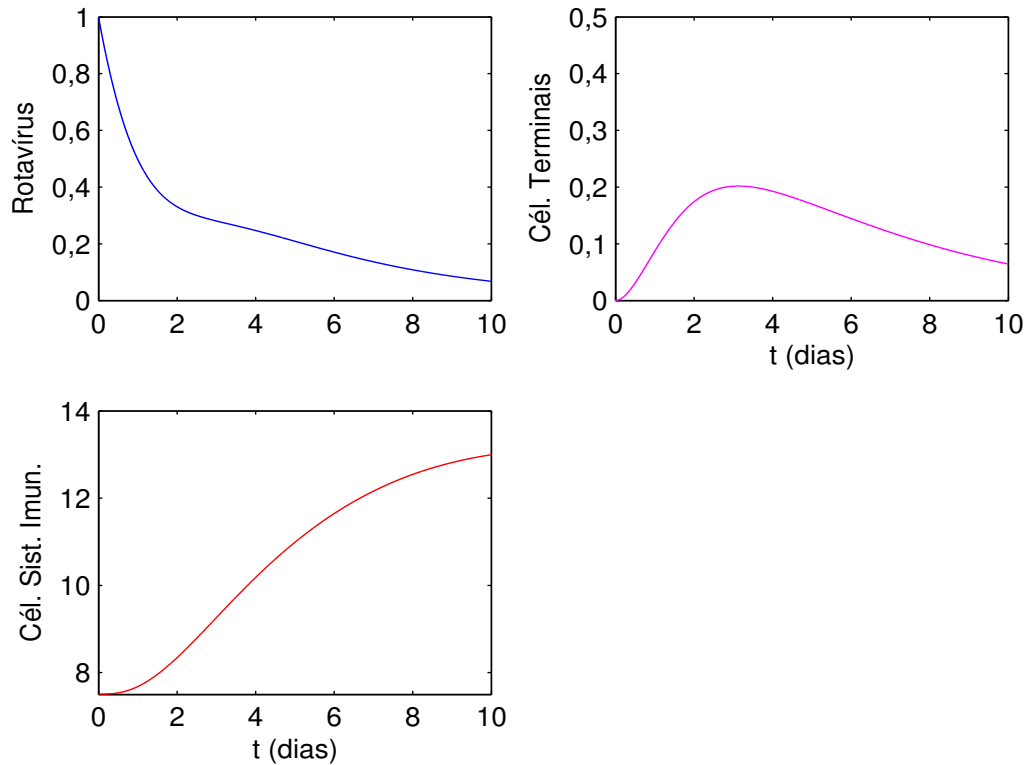


Figura 6.6: Gráficos que simulam a variação das concentrações de rotavírus e células T , em relação ao tempo, durante administração de antiviral. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto o valor de φ , que aumenta em 10 vezes o seu valor, tal que, $\varphi = 5$.

Note que neste caso o valor de γ_0 não se altera com a mudança do valor de φ , pois o limiar não depende deste parâmetro.

Por fim, consideramos os antivirais que diminuem a capacidade de replicação do vírus. Independente da maneira como atuam, se na protease ou no material genético do vírus, estes antivirais interferem no valor do parâmetro c e o resultado desta interferência vemos na Figura (6.7).

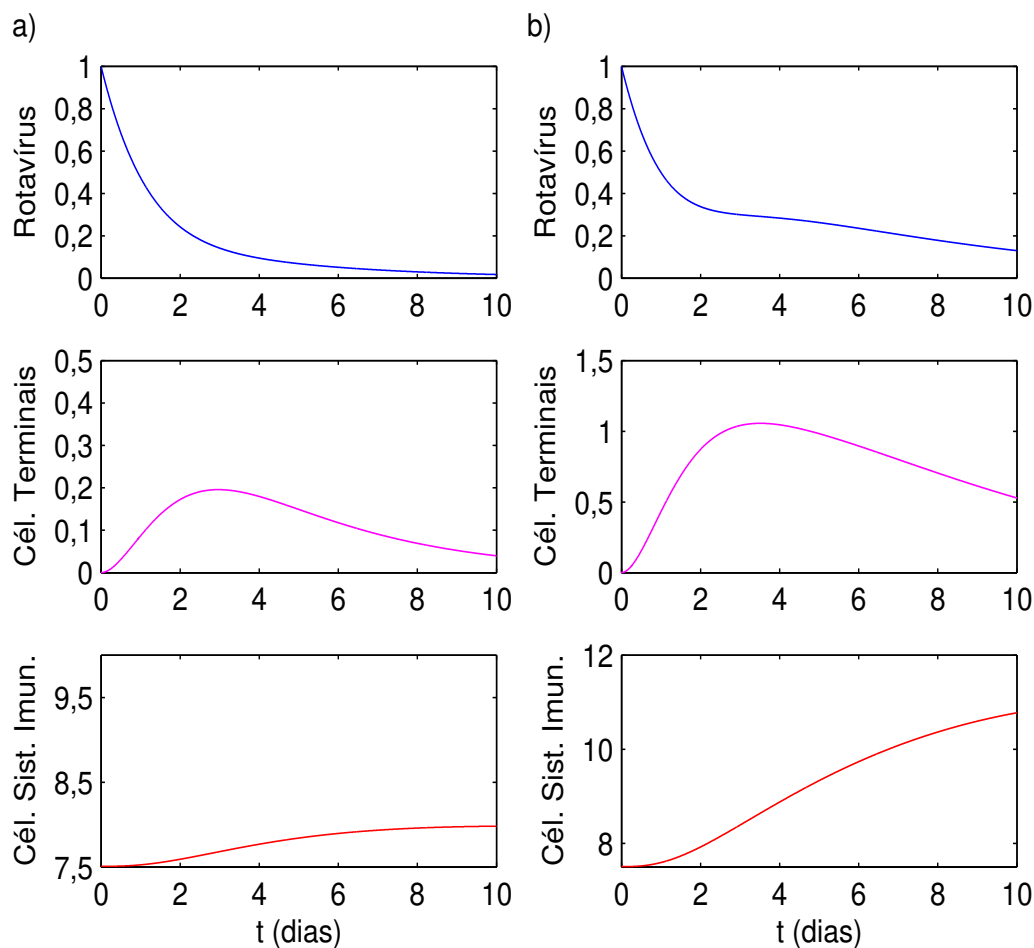


Figura 6.7: Gráficos que simulam a variação das concentrações de rotavírus, células T e células do sistema imunológico, em relação ao tempo, durante administração de antiviral. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto o valor de c , que diminui em 10 vezes o seu valor, tal que, $c = 2$. Nos gráficos da coluna (b), além de $c = 2$, tomamos $\gamma = 0,047124$.

Note, novamente, nos gráficos da Figura (6.7a), nós mantivemos o valor de γ dado na Tabela 6.1, mas como o valor de c aumentou, o valor de γ_0 também aumentou, tornando $\gamma_0 > \gamma$, levando à eliminação da infecção. Nos gráficos da Figura (6.7b) aumentamos o valor de γ , tal que $\gamma > \gamma_0$ de uma forma proporcional, tal que o valor de Γ seja, próximo, mas maior que 1.

Agora vamos colocar a infecção em situação extrema, em que a quantidade de vírus liberados por célula T que morre e a taxa de infecção sejam muito altas, assim, vamos comparar a atuação dos antivirais apresentados, aplicados a esta situação. A Figura (6.8) representa o comportamento de cada compartimento do modelo submetidos aos novos parâmetros.

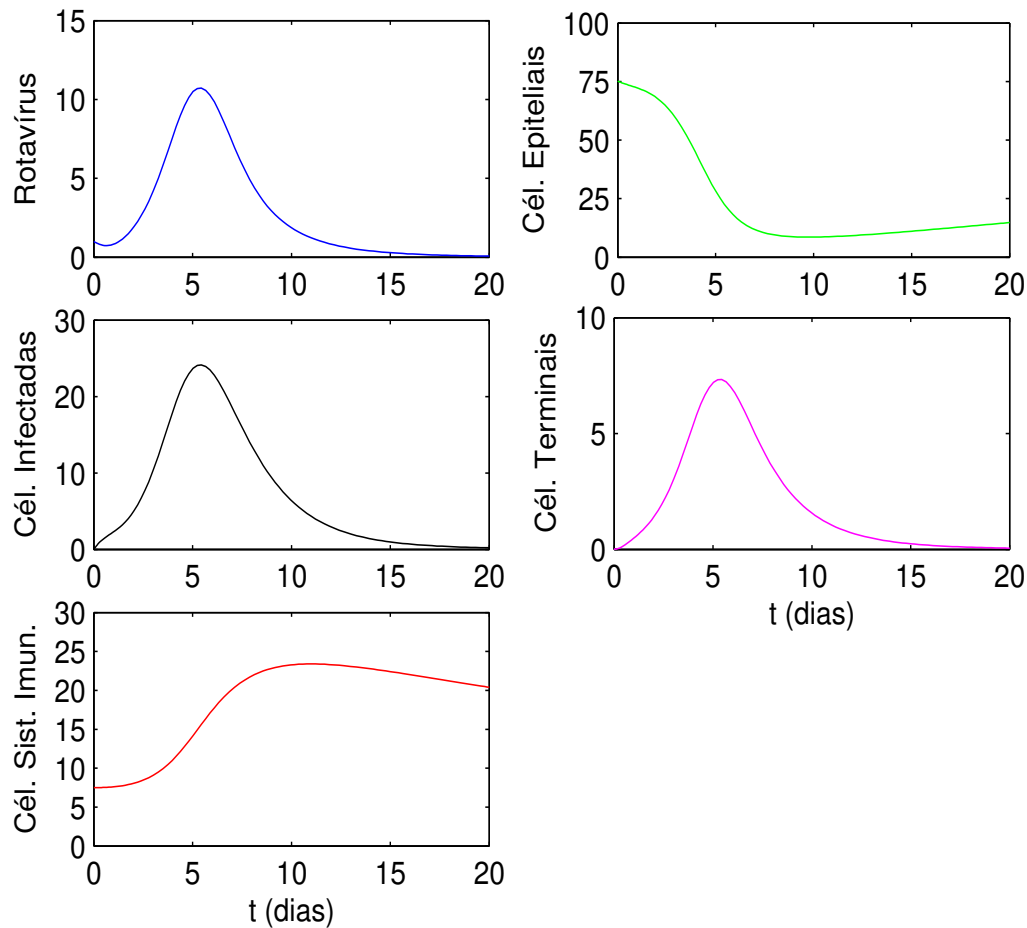


Figura 6.8: Gráficos das concentrações de cada variável em relação ao tempo de infecção (em dias). Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto o valor de c , que aumentamos consideravelmente para $c = 20$, e γ , que também aumentamos para $\gamma = 0,05$.

Nas 3 colunas da Figura (6.9) podemos observar o efeito dos antivirais que aumentam a ação da resposta humoral, diminuem a replicação do vírus e proliferam as células do sistema imunológico, respectivamente. O comportamento da infecção sobre uma pessoa que já tenha sido vacinada é apresentado na Figura (6.10).

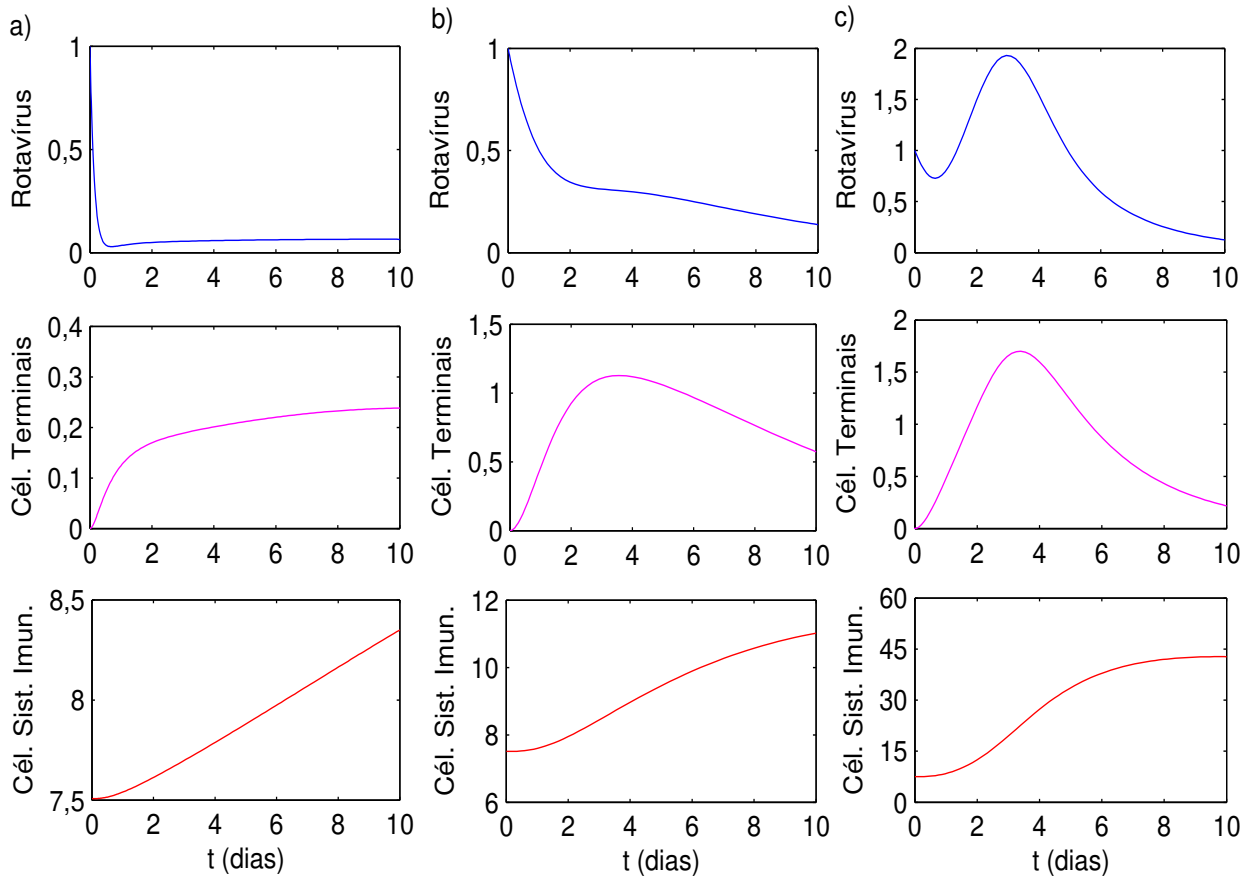


Figura 6.9: Simulação da variação das concentrações de rotavírus, células T e células do sistema imunológico, em relação ao tempo, durante administração de antiviral. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto c e γ , que alteramos para 20 e 0,05, respectivamente. Na coluna (a), além destas alterações, tomamos $\epsilon = 1$. Na coluna (b) tomamos $c = 2$. Na coluna (c) tomamos $\varphi = 5$.

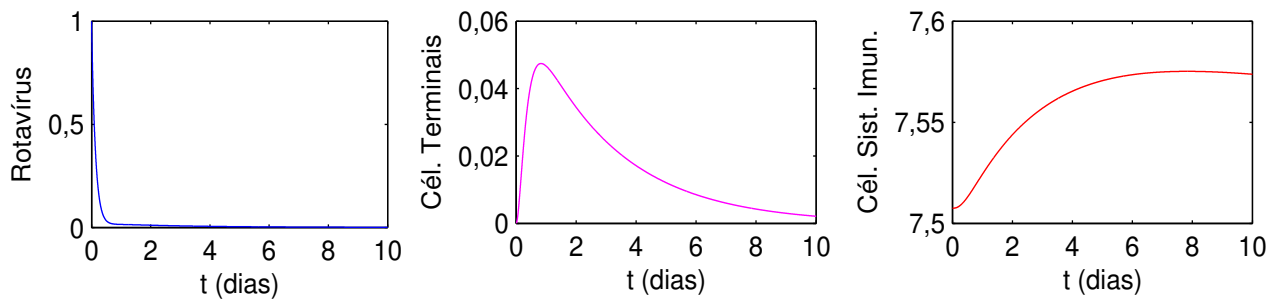


Figura 6.10: Simulação da variação das concentrações de rotavírus, células T e células do sistema imunológico, em relação ao tempo, em uma pessoa previamente vacinada. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto c , γ , ϵ e σ que alteramos para 20, 0,05, 1 e 0,5, respectivamente.

Note que com estes parâmetros a vacina leva à eliminação da infecção, pois o valor de γ_0 é 0,1752, ou seja, $\gamma_0 > \gamma$. O resultado utilizando a vacina é mais satisfatório, visto que, tanto a resposta humoral como a celular aumentam em uma infecção em crianças que já tenham sido vacinadas. Como vimos na literatura, a vacina é um recurso profilático, na Figura (6.9) o intuito é comparar os antivirais que atuam de forma terapêutica. Pelo que podemos observar, na coluna (a) da Figura (6.9), que o aumento na resposta humoral ($\epsilon = 1$) apresenta os melhores resultados, comparada aos outros efeitos antivirais e ao gráfico padrão apresentado na Figura (6.8). Este efeito antiviral refere-se à administração, por exemplo, das imunoglobulinas no tratamento de uma infecção por rotavírus. Poderíamos esperar que os antivirais que aumentam a proliferação das células do sistema imunológico obtivessem bons resultados, mas como em uma infecção por rotavírus as células terminais morrem “produtivamente” muito rápido, a resposta celular não tem muita chance de atuar, minimizando a eficácia deste recurso.

Podemos observar como se comportam rotavírus e sistema imunológico diante dos efeitos antivirais que citamos, através dos retratos de fases da Figura (6.11).

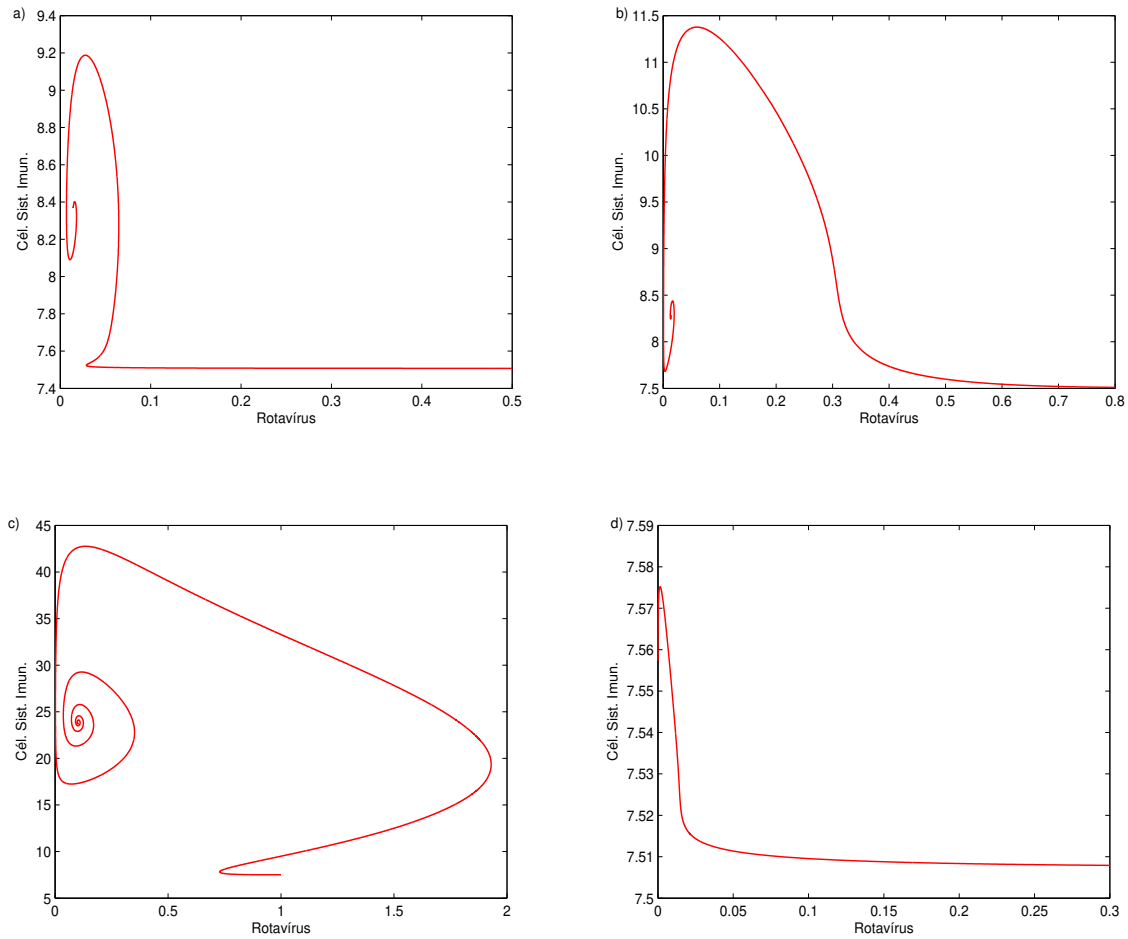


Figura 6.11: Concentração de células do sistema imunológico, em relação a concentração de rotavírus. Utilizamos o conjunto de valores apresentados nas Tabelas 4.1 e 6.1, exceto os valores de c e γ , que alteramos para 20 e 0,05, respectivamente. Em (a) temos $\epsilon = 1$, $t=200$. Em (b) temos $c = 2$, $t=400$. Em (c) temos $\varphi = 5$, $t=250$. Finalmente, em (d) temos $\epsilon = 1$ e $\sigma = 0,5$, $t=20$.

Podemos notar, no gráfico (c) da Figura (6.11), um comportamento oscilatório. No gráfico (a), onde aumentamos a resposta humoral, as oscilações são amortecidas e no gráfico (d), em que aumentamos as 2 respostas, humoral e celular, as oscilações desaparecem. A diminuição na replicação do vírus também atenua as oscilações, embora seja com menos eficiência do que o aumento na resposta imunológica.

Ilustramos essa relação, entre oscilações e resposta imunológica, na Figura (6.12), onde os gráficos descrevem o comportamento das curvas que representam os compartimentos do

modelo que, sob altas taxas de infectividade, podem sofrer oscilações que são amortecidas à medida que a resposta imunológica aumenta,

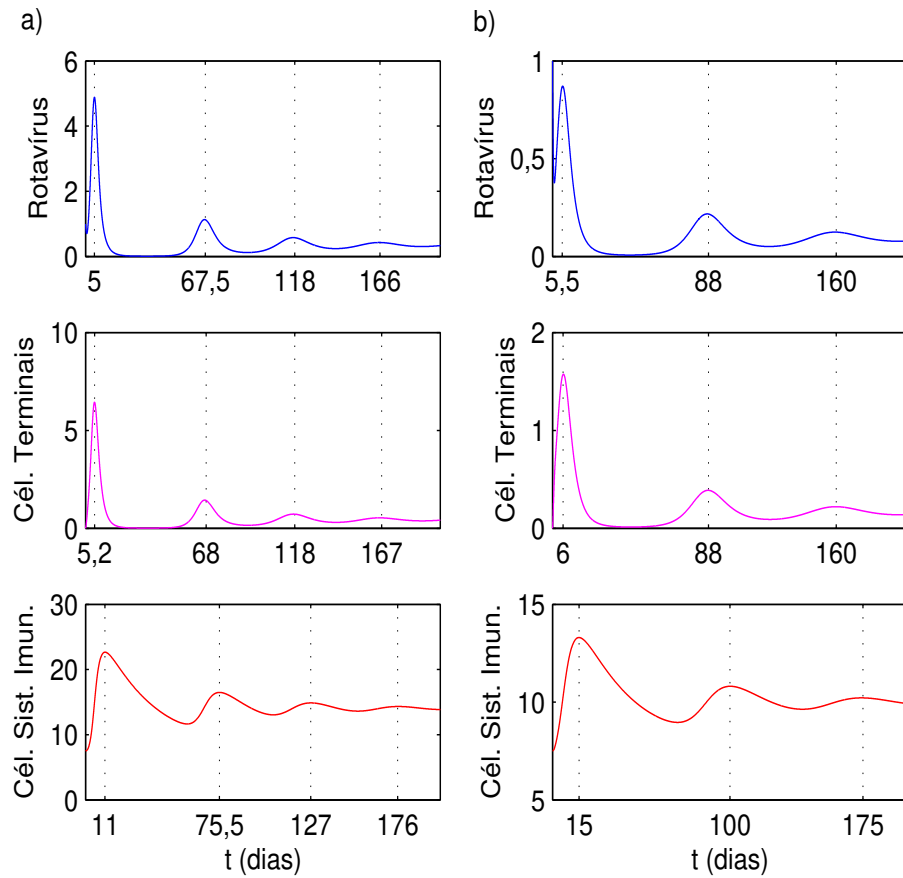


Figura 6.12: Gráfico das oscilações. Utilizamos os valores das Tabelas 4.1 e 6.1, exceto: em (a) tomamos $\gamma = 0,079$; em (b) tomamos $\gamma = 0,079$ e aumentamos $\epsilon = \sigma = 0,02$.

CONCLUSÕES

Neste trabalho estudamos um modelo matemático que descreve a interação do sistema imunológico com o vírus causador de gastroenterite, o rotavírus. Vimos que o sistema imunológico, no caso dos rotavírus, não age nas células prontamente infectadas (I), mas sobre as células no estado terminal (T), que são aquelas nas quais os vírus já estão se replicando intensamente e sendo liberados por lise celular, e são, portanto, “visíveis” ao sistema imunológico. Do estudo constatamos a importância de uma boa resposta do sistema imunológico inato, para que, em um segundo momento, os mecanismos específicos do sistema imunológico, especialmente os anticorpos, possam controlar a infecção. No gráfico da Figura (6.13), obtido na literatura sobre uma infecção por rotavírus, temos esta descrição da resposta imunológica interagindo com os rotavírus

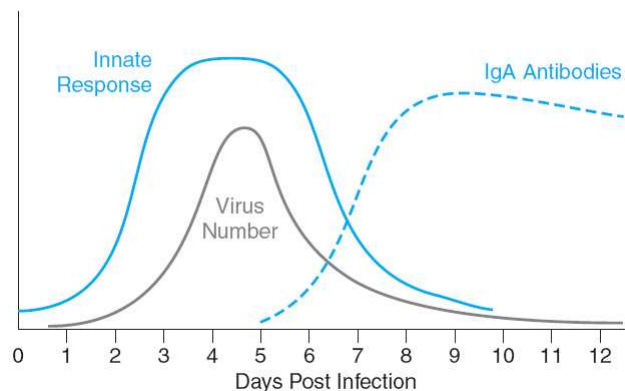


Figura 6.13: Gráfico qualitativo dos mecanismos da resposta imunológica e rotavírus em relação ao tempo [26].

Quando simulamos essa relação de concentração de células do sistema imunológico e rotavírus, em relação ao tempo de infecção, a partir do modelo que construímos (2.3), aplicado aos valores de parâmetros que estabelecemos, comparando com a resposta dada na Figura (6.13), verificamos um comportamento semelhante,

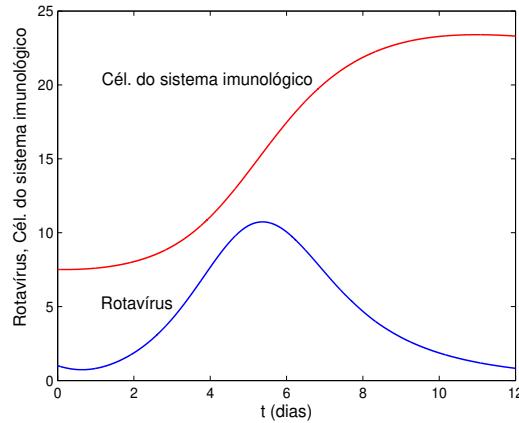


Figura 6.14: Gráfico da variação de concentração dos rotavírus e células do sistema imunológico, em relação ao tempo de infecção, na situação extrema da infecção em que assumimos os valores das Tabelas 4.1 e 6.1, exceto γ e c , que tomamos $\gamma = 0,05$ e $c = 20$.

Outra particularidade do modelo apresentado é que não leva em consideração a diminuição da concentração de vírus devido ao descarte dos vírus que já infectaram uma célula, visto que o parâmetro c é muito alto em uma infecção por rotavírus, então garantimos que um vírus infecta uma única célula, limitando a taxa de infecção ao intervalo $[0, \frac{(\beta+\mu)}{\beta} \frac{[(\alpha+\mu)+(\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]}{(\alpha+\mu)} \frac{[\mu_R+(\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]}{(\frac{k_E}{\mu})}]$, visto que assim, $\max(\Gamma) = c$.

O estudo matemático mostrou a existência de um ponto de equilíbrio trivial, correspondente à ausência de rotavírus no organismo, e um ponto de equilíbrio não trivial, correspondente à coexistência dos rotavírus e da resposta imunológica.

Provamos a estabilidade do equilíbrio trivial condicionada a relação entre a taxa de infecção e um valor limiar que também é a condição de existência e estabilidade do equilíbrio não-trivial. Analiticamente, através do Critério de Hurwitz, provamos que o equilíbrio trivial é local e assintoticamente estável quando a taxa de infecção γ for inferior ao valor de γ_0 . Analítica e numericamente verificamos que, se o contrário acontece, $\gamma > \gamma_0$, o equilíbrio não trivial é assintoticamente estável.

O limiar denominado Γ depende fortemente dos parâmetros que representam a ação do sistema imunológico sobre rotavírus (ϵ) e células no estado terminal (σ). Do ponto de vista biológico, esses resultados indicam que, se as taxas de ataque aos vírus e/ou células em estado terminal estiverem acima de um patamar, o sistema imunológico é capaz de debelar a infecção.

Quando estudamos o comportamento das respostas humoral e celular, isoladamente, observamos que, se a “mortalidade produtiva” das células terminais ($\mu + \alpha$) cresce, a resposta celular tem menos chance de agir, pois os vírus matam as células antes que o sistema imunológico possa eliminá-las, então σ tem que ser alto. No entanto, se o contrário acontece, essa resposta é mais eficiente, pois existiriam muitas células terminais vivas para serem exterminadas. No caso da resposta humoral, que age diretamente sobre o vírus, ela é eficiente quando a “mortalidade natural” dos vírus (μ_R) decresce, pois neste caso muitos vírus sobrevivem às adversidades do meio e estão aptos a infectar, caso contrário o sistema inato já estaria conseguindo evitar a infecção e quando a resposta imunológica adaptativa iniciasse sua ação, a infecção já teria sido eliminada.

Quando assumimos ϵ e σ com o mesmo valor, comparamos a “mortalidade natural” do vírus com a “mortalidade produtiva” das células terminais para prever qual resposta vai ter mais chance de agir contra a infecção, tal que se $\mu_R < (\mu + \alpha)$, obtemos maior esforço da resposta humoral, enquanto que se $\mu_R > (\mu + \alpha)$, o esforço da resposta celular será maior.

No caso dos rotavírus, como podíamos prever pelo que colhemos na literatura sobre sua interação com o sistema imunológico, a resposta humoral se sobressai à resposta celular. Com os intervalos de valores assumidos para o conjunto de parâmetros que envolvem uma infecção por rotavírus, vimos que, embora o risco de infecção das células epiteliais seja menor do que a quantidade de vírus liberados por célula terminal que morre, a “mortalidade produtiva” das células terminais é muito grande comparada a “mortalidade natural” dos vírus, assim as simulações apresentam, claramente, que a resposta humoral tem mais efeito para controlar a infecção do que a resposta celular.

Através do que encontramos na literatura, e das simulações feitas em torno de meios de controle de uma infecção causada por rotavírus, a vacina, sem dúvida, mostrou-se o antiviral mais eficaz para atenuar a intensidade da infecção, capaz, inclusive, de evitar formas seve-

ras da doença. Porém, a vacina é utilizada, de forma segura, como um recurso profilático. Por isso, apresentamos neste trabalho, também, alguns antivirais que têm sido usados como recurso terapêutico. Dentre estes, os que se destacaram, nas simulações, foram os antivirais que despertam o aumento da resposta humoral, cujo exemplo que apresentamos, foi a inoculação das imunoglobulinas como forma de tratamento.

APÊNDICE A

DESENVOLVIMENTO DOS TERMOS A_4, A_3, A_1A_2

A.1 Desenvolvimento do termo A_4

Na seção 4.2.3 mostramos que $A_4 > 0$, mas escrevemos A_4 de modo simplificado, aqui vamos fazer o desenvolvimento completo deste coeficiente.

Temos que

$$\begin{aligned} A_4 = & \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)a + \mu_S(e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)) + \\ & + (e + \varphi\sigma\bar{T})(\beta + \mu)a^2\mu_S] + \left[\frac{\gamma ck_E\beta(\mu + \alpha)(\mu_S(\varphi\epsilon\bar{T} - a) - a\mu)}{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)} \right], \end{aligned}$$

em que $a = (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}$ e $e = \mu_S(\mu + \alpha) + \sigma(k_S + \varphi\bar{T})$. Podemos reescrever A_4 da seguinte maneira

$$A_4 = \frac{Z(\bar{T})}{((\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T})(\mu_S^2)((\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c + \mu\varphi\epsilon)\bar{T} + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon))},$$

onde $Z(\bar{T}) = B_0^* \bar{T}^4 + B_1^* \bar{T}^3 + B_2^* \bar{T}^2 + B_3^* \bar{T} + B_4^*$ e

$$\begin{aligned}
B_0^* &= a_0^* [(2\mu_S)(\varphi^2 \epsilon^2) + (\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)] + Z_0 \\
&= [(\varphi \sigma)(\beta + \mu)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)][(\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + (\mu_S \varphi^2 \epsilon^2)] + \\
&\quad + 2(\mu_S \varphi \epsilon)(\varphi \sigma)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)^2, \\
B_1^* &= a_0^* [(2\mu_S^2 + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon))(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + 2(\mu \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \\
&\quad + 4(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + a_1^* [(\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + (\mu_S)(\varphi^2 \epsilon^2)] + Z_1 \\
&= [(\varphi \sigma)(\beta + \mu)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)][2\mu_S^2 + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)][(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)] + \\
&\quad + [(\varphi \sigma)(\beta + \mu)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)][2(\mu \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\varphi \sigma)(\beta + \mu)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu \epsilon \varphi)][4(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [\beta + \mu][(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma) + \\
&\quad + (\mu \sigma \varphi)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)][(\varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi) + (\mu_S \varphi^2 \epsilon^2)] + (\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu \epsilon \varphi)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S^2)(\beta + \mu)(\varphi \epsilon) + [(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)^2][(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S(\mu + \\
&\quad + \alpha) + k_S \sigma) + 2(\mu_S \varphi \sigma)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + 4(\mu_S \varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu \varphi \sigma)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \\
&\quad + (\beta + \mu)(\mu_S \varphi^2 \epsilon^2)(\mu \varphi \sigma)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon), \\
B_2^* &= a_1^* [(2\mu_S + \mu)(\varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + a_0^* [2(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \\
&\quad + 2\mu \mu_S^2)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)][\mu_S \varphi^2 \epsilon^2] - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \\
&\quad + \alpha)][\mu \varphi^2 \epsilon^2] + Z_2 \\
&= [\beta + \mu][(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma) + (\mu \sigma \varphi)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)][(2\mu_S + \\
&\quad + \mu)(\varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\varphi \sigma)(\beta + \mu)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)][2(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \\
&\quad + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + 2\mu \mu_S^2)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)][\mu_S \varphi^2 \epsilon^2] - \\
&\quad - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\mu \varphi^2 \epsilon^2] + (\mu_S)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu_S(\beta + \mu) + (\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)) + \\
&\quad + (\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)((\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + (\mu_S^2)) + 2(\mu \varphi \epsilon)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S)(\mu_S \mu_R + \\
&\quad + k_S \epsilon)(\mu_S(\beta + \mu) + (\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)) + 4(\mu \varphi \sigma)(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2 + \\
&\quad + 2(\mu \varphi \epsilon)(\mu \varphi \sigma)(\mu_S)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2, \\
B_3^* &= a_1^* [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + 2\mu \mu_S^2)] + a_2^* [(\mu \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + \\
&\quad + a_2^* [(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma)][\mu_S \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + \\
&\quad + k_S \epsilon)] - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\mu \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + Z_3 \\
&= [\beta + \mu][(\gamma \mu_S(\alpha + \mu)c + \mu \epsilon \varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma) + (\mu \sigma \varphi)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)][(\mu_S \mu_R + \\
&\quad + k_S \epsilon)(\mu(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \mu_S(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + 2\mu \mu_S^2)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \\
&\quad + k_S \sigma) - \gamma c \mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][\mu \varphi \epsilon(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S \sigma) -
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& - \gamma c \mu_S^2 k_E \beta (\mu + \alpha) [(\mu_S \varphi \epsilon)(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \mu (\beta + \mu) (\mu_S (\mu + \alpha) + \\
& + k_S \sigma)] [\mu_S \varphi \epsilon (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] - [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta (\mu + \alpha)] [\mu \varphi \epsilon (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)] + (\beta + \\
& + \mu) (\mu \varphi \sigma) (\mu_S) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^3 + 2(\mu) (\gamma \mu_S (\alpha + \mu) c + \mu \epsilon \varphi) (\mu_S) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) (\mu_S (\beta + \mu) + \\
& + (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma)) + (\gamma \mu_S (\alpha + \mu) c + \mu \epsilon \varphi) (\beta + \mu) (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma) (\mu) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2 + \\
& + (\mu_S) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2 (\mu_S (\beta + \mu) + (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma)) (\mu^2 \epsilon \varphi) + 2(\mu^2 \sigma \varphi) (\mu_S) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^3, \\
B_4^* &= a_2^* [\mu (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + a_2^* [\mu_S (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + Z_4 \\
&= [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \mu (\beta + \mu) (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma) - \gamma c \mu_S^2 k_E \beta (\mu + \alpha)] [\mu (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + \\
&+ [(\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) \mu (\beta + \mu) (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma) - \gamma c \mu_S^2 k_E \beta (\mu + \alpha)] [\mu_S (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^2] + \\
&+ (\mu^2) (\mu_S^2) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon)^3 (\beta + \mu) + (\mu_S^2) (\beta + \mu) (\mu_S (\mu + \alpha) + k_S \sigma) + (\mu_S) (\mu_S (\mu + \\
&+ \alpha) + k_S \sigma) (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon).
\end{aligned}$$

A.2 Desenvolvimento do termo A_3

Agora vamos fazer o desenvolvimento completo do coeficiente A_3 .

Temos que

$$\begin{aligned}
A_3 &= \frac{1}{a \mu_S^2} [(\gamma \mu_S (\mu + \alpha) c \bar{T} + \mu a) ((\mu_S^2 + e) ((\beta + \mu) \mu_S + a) + (\beta + \mu) a \mu_S + \mu_S^2 (e + \varphi \sigma \bar{T})) + \\
&+ a (\mu_S^2 + e) (\beta + \mu) (a^2) + (e + \varphi \sigma \bar{T}) ((\beta + \mu) \mu_S + a) (\mu_S a)] - \left[\frac{a \gamma c k_E \beta (\mu + \alpha)}{(\gamma \mu_S (\mu + \alpha) c \bar{T} + \mu a)} \right].
\end{aligned}$$

Então, podemos reescrever A_3 da seguinte maneira

$$A_3 = \frac{W(\bar{T})}{((\mu_S \mu_R + k_S \epsilon) + \epsilon \varphi \bar{T}) (\mu_S^2) ((\gamma \mu_S (\mu + \alpha) c + \mu \varphi \epsilon) \bar{T} + (\mu_S \mu_R + k_S \epsilon))},$$

com $W(\bar{T}) = B_0 \bar{T}^4 + B_1 \bar{T}^3 + B_2 \bar{T}^2 + B_3 \bar{T} + B_4$ e

$$\begin{aligned}
B_0 &= a_0^*(\varphi^2\epsilon^2) + W_0 \\
&= [(\varphi\sigma)(\beta + \mu)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)][(\varphi^2\epsilon^2)] + (\varphi\sigma)(\varphi\epsilon)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2, \\
B_1 &= 2a_0^*(\mu_S^2\varphi\epsilon) + a_1^*(\varphi^2\epsilon^2) + 2a_0^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_0^*(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + W_1 \\
&= 2(\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + \\
&\quad + k_S\sigma) + (\mu\sigma\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][\varphi^2\epsilon^2] + 2(\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + \\
&\quad + k_S\epsilon) + (\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S\varphi^2\epsilon^2) + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S^2\varphi\sigma) + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi^2\epsilon^2) + \\
&\quad + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\varphi\epsilon)(\mu\varphi\sigma)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + [\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]^2[(\varphi\sigma)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \\
&\quad + (\mu_S^2\varphi\epsilon)] + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2(\beta + \mu)(\mu_S\varphi\epsilon) + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2(\varphi\epsilon)(\mu_S(\mu + \\
&\quad + \alpha) + k_S\sigma), \\
B_2 &= 2a_0^*(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + a_1^*(\mu_S^2\varphi\epsilon) + 2a_1^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_0^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\
&\quad + a_0^*(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_1^*(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + a_2^*(\varphi^2\epsilon^2) + W_2 \\
&= 2(\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\sigma)][\mu_S^2\varphi\epsilon] + 2[\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\sigma)][(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\epsilon\varphi)] + (\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + (\varphi\sigma)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)\mu\mu_S(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \\
&\quad + [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu\sigma\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S)] + [(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) - \gamma\mu_S^2k_E\beta(\mu + \alpha)][\varphi^2\epsilon^2] + \\
&\quad + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\sigma)(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu)(\mu_S\varphi^2\epsilon^2) + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \\
&\quad + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + 4(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\sigma) + \\
&\quad + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2(\mu_S^2)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi^2\epsilon^2) + \\
&\quad + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2\mu_S^3(\beta + \mu) + \\
&\quad + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu\varphi\sigma)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\
&\quad + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\epsilon) + (\mu\varphi\sigma)(\mu\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\
&\quad + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)\mu(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\beta + \mu)(\mu_S\varphi\epsilon) + (\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)^2(\mu_S\mu_R + \\
&\quad + k_S\epsilon)(\beta + \mu)(\mu_S), \\
B_3 &= a_1^*(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + a_1^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + 2a_2^*(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + a_1^*(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + \\
&\quad + k_S\epsilon) + W_3 \\
&= [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu\sigma\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][(\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + \\
&\quad + [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu\sigma\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2] +
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + [\beta + \mu][(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu\sigma\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)][(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + \\
& + k_S\epsilon)] + 2[(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) - \gamma c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][(\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)] + \\
& + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)(\mu\varphi\sigma)(\beta + \mu)(\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \\
& + k_S\sigma)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + 2\mu_S(\mu\varphi\epsilon)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \mu_S(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi) + \\
& + 2\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\mu^2\varphi\sigma) + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma)(\mu\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \\
& + (\beta + \mu)(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\mu_S^2) + 2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2\mu(\beta + \mu)(\mu_S^2\varphi\epsilon) + \\
& + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\beta + \mu)(\mu\mu_S^3)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + \\
& + k_S\sigma)(\mu_S(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)) + 2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\
& + 2(\mu)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) + (\mu\varphi\sigma)(\mu)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + \\
& + 2(\mu\mu_S)(\beta + \mu)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi) + (\mu)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\mu\varphi\epsilon)(\mu_S(\mu + \alpha) + \\
& + k_S\sigma) + [(\mu^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2(\mu_S\varphi\epsilon)][\mu_S + (\beta + \mu)], \\
B_4 & = a_2^*(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + W_4 \\
& = [(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma) - \gamma c\mu_S^2 k_E \beta(\mu + \alpha)][(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2] + \\
& + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma)(\mu_S^2(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)) + (\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^3 + \\
& + (\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma)(\mu^2\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^2 + (\beta + \mu)(\mu\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^3 + \\
& + (\mu^2\mu_S^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^3 + (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)\mu(\beta + \mu)(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma)(\mu\mu_S)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \\
& + (\beta + \mu)(\mu^2\mu_S^3)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^3 + (\mu^2)(\mu_S\mu_R + k_S\epsilon)^3(\mu_S(\mu + \alpha) + k_S\sigma).
\end{aligned}$$

A.3 Desenvolvimento do termo A_1A_2

Vamos desenvolver o termo A_1A_2 . Para isso lembramos que

$$A_1 = \frac{1}{a\mu_S}[a(\mu_S^2 + e) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)\mu_S + ((\beta + \mu)\mu_S + a)a],$$

e

$$\begin{aligned}
A_2 & = \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)\mu_S((\beta + \mu)\mu_S + a + (\mu_S^2 + e)) + \\
& + a((\beta + \mu)a\mu_S + (\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T}))].
\end{aligned}$$

Em que $a = (\mu_S\mu_R + k_S\epsilon) + \epsilon\varphi\bar{T}$ e $e = \mu_S(\mu + \alpha) + \sigma(k_S + \varphi\bar{T})$. Assim obtemos

$$\begin{aligned}
A_1A_2 &= A + Y \\
&= \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(\mu_S) + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(a)}{\mu_S} + \\
&\quad + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + e)^2}{\mu_S} + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (\mu_S^2 + e)^2(\beta + \mu)(a) + \\
&\quad + \frac{(\mu_S^2 + e)^2(a^2)}{\mu_S} + (\mu_S^2 + e)(e + \varphi\sigma\bar{T})(a\mu_S) + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)^2(\beta + \mu)(\mu_S^2)}{a} + \\
&\quad + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)^2 + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)^2(\mu_S^2 + e)}{a} + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\beta + \\
&\quad + \mu)(a\mu_S) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(\mu_S) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + \\
&\quad + e)(a) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2)(e + \varphi\sigma\bar{T}) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2)(\beta + \mu)^2 + \\
&\quad + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\beta + \mu)(a) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\beta + \mu)(\mu_S^2 + e) + \\
&\quad + (\beta + \mu)^2(a^2\mu_S) + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)^2(a\mu_S) + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (a\mu_S^2)(\beta + \\
&\quad + \mu)(e + \varphi\sigma\bar{T}) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\beta + \mu)(a\mu_S) + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(a^2)}{\mu_S} + \\
&\quad + (\beta + \mu)(a^3) + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(a)}{\mu_S} + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + \\
&\quad + \frac{(\mu_S^2 + e)(a^3)}{\mu_S} + (a^2\mu_S)(e + \varphi\sigma\bar{T})] \\
&= \frac{1}{a\mu_S^2}[(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)c\bar{T} + \mu a)((\mu_S^2 + e)((\beta + \mu)\mu_S + a) + (\beta + \mu)a\mu_S + \mu_S^2(e + \varphi\sigma\bar{T})) + \\
&\quad + a(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + (e + \varphi\sigma\bar{T})((\beta + \mu)\mu_S + a)(\mu_Sa)] +
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{1}{a\mu_S^2} \left[\frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(a)}{\mu_S} + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\mu_S^2 + e)^2}{\mu_S} + \right. \\
& + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)^2(\beta + \mu)(\mu_S^2)}{a} + \frac{(\mu_S^2 + e)^2(a^2)}{\mu_S} + (\mu_S^2 + e)(e + \varphi\sigma\bar{T})(a\mu_S) + \\
& + (\mu_S^2 + e)^2(\beta + \mu)(a) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)^2 + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)^2(\mu_S^2 + e)}{a} + \\
& + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(\mu_S) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\mu_S^2)(\beta + \mu)^2 + \\
& + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\beta + \mu)(a) + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\beta + \mu)(\mu_S^2 + e) + \\
& + (\beta + \mu)^2(a^2\mu_S) + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)^2(a\mu_S) + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + \\
& + (\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\beta + \mu)(a\mu_S) + \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(a^2)}{\mu_S} + (\beta + \mu)(a^3) + \\
& + \left. \frac{(\gamma\mu_S(\mu + \alpha)\bar{cT} + \mu a)(\mu_S^2 + e)(a)}{\mu_S} + (\mu_S^2 + e)(\beta + \mu)(a^2) + \frac{(\mu_S^2 + e)(a^3)}{\mu_S} \right].
\end{aligned}$$

APÊNDICE B

MODELO GERAL

Neste modelo vamos considerar, no compartimento do vírus (R), a diminuição da concentração de vírus devido ao descarte dos que já infectaram uma célula, já que um vírus pode infectar no máximo uma célula. O intuito é explicitar o limiar para analisarmos se haverá restrição de algum parâmetro do modelo, como no caso do modelo (2.3). Assim, consideremos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dR}{dt} = (\mu + \alpha)cT - \epsilon SR - \mu_R R - \gamma RE \\ \frac{dE}{dt} = k_E - \gamma RE - \mu E \\ \frac{dI}{dt} = \gamma RE - \beta I - \mu I \\ \frac{dT}{dt} = \beta I - (\mu + \alpha)T - \sigma ST \\ \frac{dS}{dt} = k_S + \varphi T - \mu_S S \end{array} \right. \quad (B.1)$$

Note que no compartimento R subtraímos γRE que corresponde aos vírus que já infec-

taram uma célula e, portanto, são descartados da população de vírus circulantes. Vamos analisar o equilíbrio trivial deste modelo para descobrirmos qual o impacto dessa mudança na dinâmica da infecção.

Igualando a zero os membros direitos do sistema (B.1), exatamente como fizemos no capítulo 3, obtemos um único ponto de equilíbrio trivial que é $P_0^* = (0, \frac{k_E}{\mu}, 0, 0, \frac{k_S}{\mu_S})$.

Teorema B.0.1. *O ponto de equilíbrio trivial P_0^* é local e assintoticamente estável se $\gamma < \gamma_0^*$.*

Demonstração:

A estabilidade deste ponto de equilíbrio vai ser determinada pelos autovalores correspondentes a matriz jacobiana associada ao sistema de equações (B.1) e aplicada no ponto P_0^* , como segue

$$J_{P_0^*} = \begin{pmatrix} -(\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R + \gamma(\frac{k_E}{\mu})) & 0 & 0 & (\mu + \alpha)c & 0 \\ -\gamma(\frac{k_E}{\mu}) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \gamma(\frac{k_E}{\mu}) & 0 & -(\beta + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta & -(\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \varphi & -\mu_S \end{pmatrix}$$

A equação característica dada por $\det(J_{P_0^*} - \lambda I) = 0$ é

$$(\mu_S + \lambda)(\mu + \lambda)P^*(\lambda) = 0, \quad (\text{B.2})$$

em que o polinômio característico é

$$P^*(\lambda) = c\gamma(\frac{k_E}{\mu})\beta(\alpha + \mu) - [\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R + \gamma(\frac{k_E}{\mu}) + \lambda][\beta + \mu + \lambda][\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S}) + \lambda].$$

Para verificar a estabilidade de P_0^* devemos mostrar que os autovalores associados a equação característica (B.2) são negativos (se reais) ou possuem parte real negativa (se complexos). Facilmente vemos que duas raízes para a equação (B.2) são $\lambda_1 = -\mu_S$ e $\lambda_2 = -\mu$, que são reais negativas. Para garantir a estabilidade do ponto precisamos analisar os outros três autovalores designados por λ_3 , λ_4 e λ_5 , que são dados pelas raízes da seguinte equação característica:

$$P^*(\lambda) = \lambda^3 + b_1\lambda^2 + b_2\lambda + b_3 = 0,$$

onde

$$b_1 = \epsilon\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) + \mu_R + \gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right) + (\beta + \mu) + [\mu + \alpha + \sigma\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)],$$

$$b_2 = [\epsilon\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) + \mu_R + \gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)][\beta + \mu] + [\epsilon\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) + \mu_R + \gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right) + (\beta + \mu)][\mu + \alpha + \sigma\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)],$$

$$b_3 = [\epsilon\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) + \mu_R + \gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)][\beta + \mu][\mu + \alpha + \sigma\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)] - c\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)\beta(\alpha + \mu).$$

Para essa análise vamos recorrer ao Critério de Hurwitz. Assim, as condições necessárias para estabilidade, tratando-se de uma equação de ordem $k = 3$, são: $b_1 > 0$, $b_3 > 0$ e $b_1b_2 > b_3$.

- Claramente temos que $b_1 > 0$.

- Note que

$$b_1b_2 = [\epsilon\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right) + \mu_R + \gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)][\beta + \mu][\mu + \alpha + \sigma\left(\frac{k_S}{\mu_S}\right)] + X^*,$$

tal que $X^* > 0$

Logo,

$$b_1b_2 - b_3 = X^* + c\gamma\left(\frac{k_E}{\mu}\right)\beta(\alpha + \mu) > 0$$

Portanto fica verificado que $b_1b_2 > b_3$.

- Agora basta verificar quando $b_3 > 0$, isto é, quando

$$[\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R + \gamma(\frac{k_E}{\mu})][\beta + \mu][\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})] - c\gamma(\frac{k_E}{\mu})\beta(\alpha + \mu) > 0,$$

que equivale a

$$c\gamma(\frac{k_E}{\mu})\beta(\alpha + \mu) < [\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R + \gamma(\frac{k_E}{\mu})][\beta + \mu][\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})],$$

ou seja,

$$\gamma < \gamma_0^*,$$

em que

$$\gamma_0^* = \frac{[\epsilon(\frac{k_S}{\mu_S}) + \mu_R + \gamma(\frac{k_E}{\mu})][\beta + \mu][\mu + \alpha + \sigma(\frac{k_S}{\mu_S})]}{c(\frac{k_E}{\mu})\beta(\alpha + \mu)}.$$

Portanto, quando $\gamma < \gamma_0^*$, todas as condições de Hurwitz são satisfeitas. Logo, P_0^* é local e assintoticamente estável se $\gamma < \gamma_0^*$. $\square$

As taxas ϵ e σ influenciam diretamente no crescimento de γ_0^* . Note que

$$\Gamma^* = \frac{\gamma}{\gamma_0^*} = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{(\alpha + \mu)}{[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]} \frac{c\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{[\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon + \gamma(\frac{k_E}{\mu})]}.$$

Se $\Gamma^* < 1$ o ponto de equilíbrio trivial é local e assintoticamente estável, este é o limiar.

Assim notamos que para qualquer valor positivo de γ temos $\frac{\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R + (\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon + \gamma(\frac{k_E}{\mu})} < 1$ e como $\frac{\beta}{(\beta + \mu)} < 1$ e $\frac{(\alpha + \mu)}{[(\alpha + \mu) + (\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]} < 1$, vamos sempre ter $\Gamma^* < c$. Assim podemos escolher qualquer valor para γ , não há restrição como no modelo (2.3) de interação dos rotavírus com o sistema imunológico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; POBER, Jordan S. *Imunologia Celular e Molecular*. 5 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.
- [2] ANGEL, Juana; FRANCO, Manuel A.; GREENBERG, Harry B. Rotavirus vaccines: recent developments and future considerations. *Nature Reviews Microbiology*. v. 5, n. 7, p. 529-539, Jul. 2007.
- [3] BARROZO, Sidnéia; YANG, Hyun M. Desenvolvimento de um modelo para resposta imunológica primária célula-mediada. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*. v. 7, n. 1, p. 31-41, 2006.
- [4] BARROZO, Sidnéia; YANG, Hyun M. Mecanismos da interação antígeno-anticorpo em uma resposta primária célula T-mediada. *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*. v. 7, n. 1, p. 43-52, 2006.
- [5] CAMPOS, Shirley de. Rotavírus. <http://www.drashirleydecampos.com.br>. Acesso em: 2 set. 2006.
- [6] COURA, José R. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

-
- [7] DALEY, Daryl & GANI, Joe. *Epidemic Modelling: An Introduction*. New York: Cambridge University Press, 1999.
- [8] EBINA, T.; TSUKADA, K. Protease inhibitors prevent the development of human rotavirus-induced diarrhea in suckling mice. *Microbiology and Immunology*. v. 35, n. 7, p. 583-588, 1991.
- [9] EDELSTEIN-KESHET, Leah. *Mathematical Models in Biology*. New York: Birkhauser Mathematics Series, 1988.
- [10] FARHAT, Calil K.; CARVALHO, Luiza Helena F. R.; MENEZES SUCCI, Regina Célia de. *Infectologia Pediátrica*. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.
- [11] GLASS, Roger I. Combate ao rotavírus, *Scientific American Brasil*. v. 4. n. 48. São Paulo, Maio de 2006.
- [12] GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- [13] HETHCOTE, Herbert W. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*. v. 42, n. 4, p. 599-653. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2000.
- [14] INSTITUTO ADOLFO LUTZ E CENTRO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA "PROFESSOR ALEXANDRE VRANJAC". Diarréia e rotavírus. *Revista da Saúde Pública*. v. 38, n. 6, p. 844-845. Dez. 2004.
- [15] JIANG, Baoming; GENTSCH, Jon R.; GLASS, Roger I. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview. *Clinical Infectious Diseases*. v. 10, n. 34, p. 1351-1361, Mai. 2002.
- [16] KANE, Erin M.; TURCIOS, Reina M.; ARVAY, Melissa L. et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America: anticipating rotavirus vaccines. *Rev. Panam. Salud Publica*. v. 16, n. 6, p. 371-377. Dez. 2004.

-
- [17] KAUFHOLD, R. M. *et al.* Memory T-cell response to rotavirus detected with a gamma interferon enzyme-linked immunospot assay. *Journal of Virology*. v. 79, n. 9, p. 5684-5694, Mai. 2005.
- [18] KERMACK, William O.; MCKENDRICK, Anderson G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*. v. 115, n. 772, p. 700-721. Ago. 1927.
- [19] MASCARENHAS, Joana D'Arc P. *Caracterização molecular de genótipos de rotavírus do grupo A em Belém, Pará, no período de 1990 a 2003: estudo em neonatos, crianças diarreicas de 0 e 3 anos e ensaio clínico com vacinas*. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária), 2006.
- [20] MURRAY, James D. *Mathematical Biology I: An Introduction*. New York: Springer-Verlag, 2002.
- [21] OLIVEIRA, Livia T. de; BATISTA, Sônia M. M. A atuação dos probióticos na resposta imunológica. *Nutrição em Pauta*. n. 57. Dez. 2002.
- [22] PAULA EDUARDO, Maria Bernadete de. Manual das doenças transmitidas por alimentos e água - rotavírus. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/IF_63ROTA.htm. Acesso em: 2 set 2006.
- [23] RÍOS, Maritza; MUÑOZ, Marianne; SPENCER, Eugenio. Antiviral activity of phosphonoformate on rotavirus transcription and replication. *Antiviral Research*. v. 27, p. 71-83, 1995.
- [24] SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE DE SAO PAULO. Divisão de Imunização e Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Vaccine against rotavírus. *Revista da Saúde Pública*. v. 40, n. 2, p. 355-358, Abr. 2006.
- [25] SMEE, Donald F.; SIDWELL, Robert W.; CLARK, Scott M.; BARNETT, Bill B.; SPENDLOVE, Rex S. Inhibition of rotaviruses by selected antiviral substances: mecha-

- nisms of viral inhibition and in vivo activity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 21, n. 1, p. 66-73, Jan. 1982.
- [26] SOMPAYRAC, Lauren. *How Pathogenic Viruses Work*. Canadá: Janes and Bartlett, 2002.
- [27] SOUZA et al. Indícios de rotavírus na etiologia de um surto de infecção de origem alimentar. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* v. 24, n. 1, p. 88-93. Campinas, 2004.
- [28] TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. *Microbiology: an introduction*. 6 ed. , 1997.
- [29] VANDERHOOF, J. A.; WHITNEY, D. B.; ANTONSON, D. L.; HANNER, T. L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *The Journal of Pediatrics* . v. 135, n. 5, p. 564-568, Nov. 1999.
- [30] VILELA, Ana Luisa M. Linhas de combate do sistema imune. <http://www.afh.bio.br/imune/>. Acesso em: 2 abril 2008.