



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Karen Pieri

Um Modelo Espacial para a Resposta  
Imunológica Adaptativa da Hepatite *B*

Botucatu

2010

Karen Pieri

Um Modelo Espacial para a Resposta  
Imunológica Adaptativa da Hepatite B

Monografia apresentada ao Instituto de  
Biotecnologia da Universidade Estadual  
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",  
Campus de Botucatu, para obtenção do  
título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira

Botucatu

2010

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus, por sempre mostrar Sua presença na minha vida, mesmo nas coisas mais pequeninas (como é bom caminhar debaixo de Sua graça!).

Ao meu pai, o homem que sem dúvida eu mais admiro, pois sempre investiu nos meus sonhos sem nunca duvidar, sempre confiando e acreditando no que eu sou (mesmo nas horas em que eu mesma não confiei). Por ser exemplo de uma das poucas pessoas que conheço que com muito esforço e integridade foi capaz de mudar sua história de vida. (Eu deveria receber dois diplomas pai: um para mim e outro para você, pois, com certeza você trilhou esse caminho todo, semestre a semestre e se formou comigo).

À minha mãe e à minha irmã, Karina, pelo aconchego de todo final de semana e o carinho com que sempre me recebiam de volta. Pelas inúmeras conversas, pelas risadas. Por se fazerem tão presentes mesmo quando estávamos tão longe.

Ao Adriel, por ocupar um lugar tão importante na minha vida, sempre me apoiando em cada decisão, em cada palavra, e por nas horas mais difíceis ter me ajudado a prosseguir. E claro, por sempre me mostrar o lado engraçado das coisas.

Aos meu avôs, Wanda e Pedro, que agora tem alegrado nossa casa, e mesmo antes, sempre me ajudaram infinitas vezes. Pelas esperas no ponto de ônibus, pelos lanchinhos para levar no estágio, pela disposição de quem já vive uma fase sossegada e aceita voltar à correria por um tempo para fazer parte do sonho de outra pessoa. (Como prometido farei uma cópia do meu diploma e darei para vocês num quadro, pois um pedacinho dele pertence a vocês também).

Aos amigos de Botucatu que me deixaram tanta saudade, foram minha família nestes anos, sempre com muito companheirismo e alegria, dividiram comigo cada momento dessa nossa pequena luta. Em especial à Carol, Tost, Lana, Horofote, Nhonho, Katatau e Berinjela (insisti em manter os apelidos, pois quero me lembrar de vocês exatamente assim). Dificilmente encontrarei amigos tão bons quanto vocês souberam ser para mim. A todos da *IV* turma de Física Médica da UNESP.

À minha orientadora, professora Cláudia Pio, pelo seu tão grande comprometimento e esforço com o meu aprendizado e trabalho. Mais que isso, pelo carinho com que ensina seus alunos, sendo sempre acessível para auxiliar e para dar inúmeros conselhos profissionais.

Não poderia esquecer da minha colega de curso e veterana, Priscila Muniz, quem com

tanto empenho iniciou este trabalho estudando a resposta imunológica adaptativa, me dando a oportunidade de continuá-lo e desenvolvê-lo.

A todos do Departamento de Bioestatística e desta universidade que contribuíram para este projeto ou simplesmente fizeram parte destes anos, tornando meus dias aqui muito mais felizes.

*Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).*

*“...Seja bendito o nome de Deus de eternidade a eternidade,  
porque Dele são a sabedoria e a força;  
e ele muda os tempos e as estações;  
Ele remove os reis e estabelece os reis;  
Ele dá sabedoria aos sábios e conhecimento aos entendidos.  
Ele revela o profundo e o escondido;  
conhece o que está em trevas, e com Ele mora a luz.  
Ô Deus de meus pais, eu Te dou graças e Te louvo,  
porque me deste sabedoria e força...”*

*Dn(2.20-23)*

# Resumo

Este trabalho propôs o desenvolvimento de um modelo espacial bidimensional que descrevesse a resposta imunológica adaptativa para a infecção viral da hepatite  $B$ . Este modelo foi construído baseando-se na dinâmica de interação entre seis populações: hepatócitos saudáveis  $T$ , hepatócitos infectados  $Y$ , células virais  $V$  (representando o vírus da hepatite  $B$ , i.e.,  $HBV$ ), sistema imune inativo  $I$ , sistema imune ativo  $X$  e células de memória  $X$ .

Inicialmente construiu-se um modelo compartimental adimensional e estudou-se as soluções de equilíbrio e os valores limiares que determinam a estabilidade de cada uma delas. Com este modelo foi possível reproduzir as diversas evoluções observadas para a doença, são elas: indivíduos que eliminam a infecção sem formar resposta imunológica, portadores agudos e portadores crônicos.

Ao incluirmos difusão das células de defesa do sistema imunológico e do vírus (modelo espacial), analisamos duas situações: modelo homogêneo, no qual os parâmetros do modelo são os mesmos em todos os pontos da rede, e modelo heterogêneo, o qual caracteriza células mais permeáveis ou menos permeáveis à invasão do vírus. Para os dois modelos espaciais observou-se que, os tempos de eliminação viral e/ou invasão do vírus tornam-se menores em relação ao modelo compartimental. Os resultados mostraram ainda que, para o conjunto de valores utilizados nas simulações, o modelo é sensível às variações na taxa de difusão viral e não depende da difusão das células de memória, considerando o caso em que as duas taxas de difusão são diferentes de zero.

Finalmente, o modelo heterogêneo quando comparado ao modelo homogêneo, mostra que podemos ter a infecção limitada espacialmente dependendo do tipo de célula envolvida no processo de infecção.

Palavras-chave: hepatite  $B$ ; resposta imunológica adaptativa; modelagem matemática; modelos espaciais.

# Abstract

This paper proposed a two-dimensional spatial model to describe the adaptive immune response for viral hepatitis  $B$ . This model considered six populations: healthy hepatocytes  $T$ , infected hepatocytes  $Y$ , hepatitis B virus  $V$ , innate immune system  $I$ , active immune system  $X$  and memory cells,  $X$ .

First, a compartmental model was constructed and its equilibrium solutions and also the threshold values related to the stability of each solution were obtained. Using this model, we were able to reproduce the different trends observed for the disease, which are: individuals that eliminate the infection without forming immune response, patients with acute and chronic carriers.

By including dispersion of defense cells of the immune system and virus (spatial model), we analyze two situations: homogeneous model, in which the model parameters are the same at all points of the network, and heterogeneous model, which characterizes cells more permeable and less permeable to virus invasion. For the two spatial models (homogeneous and heterogeneous) the times related to the viral eradication and/or virus invasion and persistence becoming smaller in relation to the compartmental model. The results also showed that for the set of values used in the simulations and if the two diffusion rates are different from zero, the model is sensitive to variations in the rate of viral spread and not dependent on the dispersion of memory cells.

Finally, the heterogeneous model when compared to the homogeneous model shows that the infection can be spatially limited depending on the type of the cell involved in the infection process.

Key-words: hepatitis  $B$ ; adaptive immune response; mathematical modeling, spatial models.

# Sumário

<b>Resumo</b>	<b>5</b>
<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>9</b>
1.1 Hepatite B ( <i>HBV</i> ) . . . . .	9
1.2 Curso sorológico da hepatite <i>B</i> . . . . .	10
<b>2 Objetivos</b>	<b>14</b>
<b>3 Modelo Dinâmico Viral Sem Acoplamento Espacial</b>	<b>14</b>
3.1 Modelo Matemático da Dinâmica Viral do <i>HBV</i> . . . . .	14
3.2 Modelo Adimensional . . . . .	17
3.3 Soluções de equilíbrio . . . . .	17
3.4 Estudo da Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio . . . . .	18
3.4.1 Estabilidade de $P_0$ . . . . .	18
3.4.2 Estabilidade de $P_1$ . . . . .	20
3.4.3 Estabilidade de $P_2$ . . . . .	21
3.5 Resultados . . . . .	22
<b>4 Modelo Dinâmico Viral Espacial</b>	<b>26</b>
4.1 Modelo Matemático Espacial da Dinâmica Viral do <i>HBV</i> . . . . .	26
4.2 Metodologia . . . . .	27
4.3 Resultados e Discussão . . . . .	29
4.3.1 Acoplamento Espacial Homogêneo . . . . .	29
4.3.2 Acoplamento Espacial Heterogêneo . . . . .	34
<b>5 Conclusão</b>	<b>36</b>

## Lista de Figuras

1	Curso sorológico da hepatite $B$ para um portador agudo. . . . .	12
2	Curso sorológico da infecção crônica pelo vírus da hepatite $B$ para um portador crônico. . . . .	12
3	Evolução temporal das células para o modelo compartimental convergindo para o ponto de equilíbrio livre da doença. . . . .	23
4	Evolução temporal das células para o modelo compartimental convergindo para o ponto de equilíbrio livre da doença com formação de células de memória. . . . .	25
5	Evolução temporal das células para o modelo compartimental convergindo para o ponto de equilíbrio endêmico, onde as populações de células coexistem com a população viral. . . . .	25
6	Dispersão espacial da população viral com acoplamento espacial e parâmetros relativos à solução de eliminação viral. . . . .	30
7	Evolução temporal das células segundo o modelo espacial e conjunto de parâmetros relativo ao ponto de equilíbrio livre da doença. . . . .	31
8	Dispersão da população viral com acoplamento espacial e conjunto de parâmetros relativos a coexistência das populações. . . . .	32
9	Evolução temporal das células no modelo espacial e conjunto de parâmetros relativos a coexistência das populações. . . . .	32
10	Tempo de eliminação do vírus em função da taxa de difusão do vírus. . . . .	33
11	Tempo de invasão do vírus em função da taxa de difusão do vírus. . . . .	33
12	Dispersão espacial da população viral em malha heterogênea. . . . .	34
13	Evolução temporal das células segundo o modelo espacial, em malha heterogênea. . . . .	35

# 1 Introdução

Nesta seção discutiremos brevemente os principais aspectos envolvidos na infecção pelo *HBV* (vírus da hepatite *B*) com o objetivo de destacar pontos importantes para a formulação matemática deste problema biológico. Entre eles: estudo da cinética viral e, identificação dos cursos sorológicos de portadores crônicos e agudos.

## 1.1 Hepatite B (*HBV*)

A doença hepática devida ao *HBV* é um problema global com uma taxa mundial estimada de 300 milhões de indivíduos infectados [8]. No Brasil, sua distribuição geográfica não é uniforme e apresenta áreas de baixa prevalência no sul e sudeste e, alta prevalência na Região Amazônica [9].

O vírus da hepatite *B* (*HBV*) pode evoluir de diversas formas após o contágio, podendo produzir hepatite aguda; hepatite crônica não progressiva; hepatite crônica progressiva culminando em cirrose; hepatite fulminante com necrose hepática maciça; um estado de portador assintomático, com ou sem doença subclínica progressiva e, ainda servir de pano de fundo para a hepatite *D* (*HDV*).

Ele é 100 vezes mais infeccioso que o vírus da imunodeficiência humana (*HIV*) e 10 vezes mais que o da hepatite *C* (*HCV*). O *HBV* é um membro dos Hepadnaviridae, uma família de vírus contendo *DNA* que causa hepatite em múltiplas espécies de animais [6]. Sua partícula viral é constituída por uma molécula de ácido nucléico, envolvida por uma estrutura protéica chamada capsídeo. Além disso, ele é revestido por duas camadas: uma externa (envelope) e, outra interna (core). A camada externa é constituída por *HBsAg*, o antígeno de superfície do vírus da hepatite *B*. Este antígeno é a substância que o organismo identificará como estranha e que induzirá a produção de proteínas específicas pelo sistema imune. A interna é constituída por *HBcAg*, o antígeno *c* do vírus da hepatite *B* que assim como o antígeno *s* também desencadeará resposta imunológica. O *HBV* possui ainda uma outra proteína, *HBeAg* [3].

Estudos de cinética viral realizados *in vivo* indicam alta taxa de replicação do *HBV* em torno de  $10^{11}$  a  $10^{12}$  partículas virais por dia. Estima-se que cerca de  $10^9$  células infectadas sejam destruídas por dia, indicando que aproximadamente de 1% a 7% da

massa hepatocitária do fígado seja reciclada diariamente nos pacientes infectados. No entanto tem sido demonstrado que a meia-vida dos hepatócitos que contém o HBV é altamente variável, dependendo principalmente do grau de ativação do sistema imunológico do hospedeiro. Modelos matemáticos indicam que pacientes com hepatite crônica *B* que possuem meia vida das células infectadas ao redor de 10 dias necessitariam aproximadamente de 1 ano de supressão da viremia para obter a erradicação completa do *HBV* do organismo, enquanto que pacientes com meia vida das células infectadas da ordem de 100 dias necessitariam de mais de 10 anos de supressão para obter a cura [5].

É interessante ressaltar que o *HBV* não causa diretamente a patologia observada, já que a lesão hepatocelular ocorre devido a ação do próprio sistema imune do hospedeiro contra os hepatócitos infectados, ou seja, o vírus faz com que as células de defesa ataquem as células do fígado, sendo esse fato essencial para a resolução da doença hepática.

## 1.2 Curso sorológico da hepatite *B*

A seguir, estudaremos separadamente os cursos sorológicos das hepatites aguda e crônica resultantes da infecção pelo *HBV*.

### a. *Hepatite B Aguda:*

A Figura 1 apresenta a evolução temporal dos marcadores sorológicos da hepatite *B* para um portador agudo. Observamos que

- o *HBsAg* está presente no soro antes mesmo do início das alterações da alanina transferase (*ALT*) e do aparecimento dos sintomas. Este é portanto, o primeiro a aparecer e sua concentração máxima coincide com o início dos sintomas. Por isso, é um dos marcadores pesquisados tanto na triagem de doadores de sangue em unidades hemoterápicas quanto no diagnóstico em laboratórios de saúde pública. Declina a níveis indetectáveis no prazo de 3 a 6 meses [1];
- O *HBeAg* surge no início da infecção, logo após o *HBsAg*, e pode ser detectado durante várias semanas. Este marcador indica intensa multiplicação viral e, portanto, um maior potencial de transmissão. Nota-se que quando a replicação viral é máxima a curva de *ALT* também apresenta seu máximo, uma vez que

- a última é uma enzima que é liberada quando ocorre algum tipo de agressão à membrana dos hepatócitos;
- Já o anti-*HBcIgM* surge na fase aguda, atingindo quantidades detectáveis no soro pouco antes do aparecimento dos sintomas, podendo permanecer até oito meses após o início da infecção. É o único capaz de ser detectado na fase de janela imunológica, sendo de extrema importância na detecção de casos agudos. Geralmente, não é detectado em portadores crônicos;
  - O anti-*HBcIgG* substitui gradativamente o anti-*HBcIgM* e, em geral, persiste por toda a vida, sendo útil para indicar que houve em algum momento infecção pelo vírus da hepatite *B*;
  - O anti-*HBcTotal* (*IgM* + *IgG*) é o único marcador que define a etiologia da doença, detectável entre o desaparecimento dos antígenos e o aparecimento dos anticorpos. Como contém o anti-*HBcIgG* também persiste por toda a vida sem conferir imunidade, servindo de parâmetro para saber se em algum momento da vida do indivíduo houve a infecção;
  - Por fim, o anti-*HBe* pode ser detectado após o desaparecimento do *HBeAg* indicando diminuição da multiplicação viral e a provável evolução para a cura da infecção, enquanto que o anti-*HBs* pode ser detectado após o desaparecimento do *HBsAg*. A presença de anti-*HBs* indica imunidade em relação à infecção, sendo o princípio das estratégias atuais de vacinação, que empregam *HBsAg* não infeccioso [1, 3].

Em pessoas vacinadas contra a hepatite B, espera-se portanto encontrar anti-*HBs*. Em cerca de 5% a 10% dos casos de infecção pelo vírus da hepatite *B* não há desenvolvimento de imunidade, configurando a evolução para a forma crônica [1].

b. *Hepatite B crônica:*

Na Figura 2, podemos conferir como se caracteriza sorologicamente a evolução para a forma crônica da infecção pelo vírus da hepatite *B*. A permanência do *HBsAg* por mais de seis meses caracteriza este tipo de portador, sendo que podemos observar

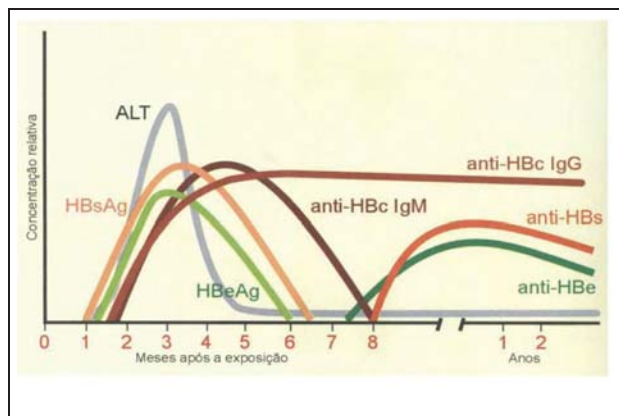


Figura 1: Curso sorológico da hepatite *B* para um portador agudo [3].

que este marcador está sempre presente ao longo do seu curso sorológico. No curso sorológico da infecção crônica podem ainda ser detectados o *HBeAg* ou o *anti-HBe* (não mostrados na Figura 2): o primeiro sinaliza uma forma mais grave de infecção enquanto que o segundo indica um estágio com diminuição da multiplicação viral.

Em geral nos pacientes que desenvolvem a forma crônica o *Anti-HBcIgM* deixa de ser detectado (como mostra a Figura 2, a partir de oito meses de infecção), a não ser em casos de alta replicação viral. A presença do *anti-HBcIgG*, da mesma forma que na infecção aguda, persiste por toda a vida do paciente sem trazer qualquer ganho em termos de imunidade.

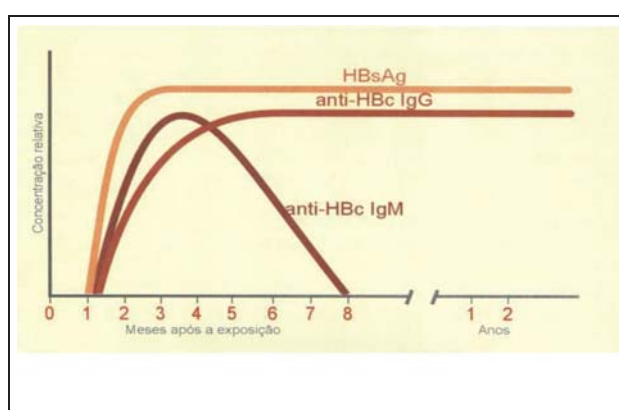


Figura 2: Curso sorológico da infecção crônica pelo vírus da hepatite *B* para um portador crônico [3].

Baseado na argumentação biológica anterior desenvolveu-se um modelo matemático para o estudo da evolução temporal da infecção pelo vírus da hepatite B enfatizando sua resposta imunológica adaptativa. As principais referências estudadas foram o artigo de Funk [2] e a monografia de Muniz [7]. A *seção 3, Modelo Dinâmico Viral Sem Acoplamento Espacial*, traz a formulação do modelo matemático, a adimensionalização do mesmo, a obtenção dos pontos de equilíbrio e estudo da estabilidade para cada um deles e, por fim, os resultados. Na *seção 4, Modelo Dinâmico Viral Espacial*, estão descritas as alterações necessárias para adaptarmos o modelo compartimental a um modelo espacial, a metodologia seguida e, resultados obtidos para acoplamentos espaciais homogêneos e heterogêneo. Por fim, a *seção 5* encerra esta monografia com as *Conclusões*.

Esta monografia é baseada no trabalho de iniciação científica da aluna Karen Pieri, a qual realizou estágio no Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da UNESP/Botucatu de Janeiro de 2007 à Dezembro de 2009, com a Profa. Dra Claudia P. Ferreira, no tema de modelagem matemática. Durante o estágio a aluna se familiarizou com o ambiente Linux, aprimorando seus conhecimentos em Linguagem de Programação C, processador de texto latex e outros pacotes do Linux, como por exemplo, os pacotes gráficos xmgrace e gnuplot. Foi bolsista FAPESP de Fevereiro de 2008 à Janeiro de 2010 sob responsabilidade da Profa Dra Claudia Pio Ferreira. Resultados parciais do trabalho foram apresentados em congressos, como o CONFIAM- Congresso de física aplicada a medicina - em 2009 (Botucatu - SP), Workshop da Pós - Graduação "ciência, mercado e sociedade - em 2009 (Botucatu - SP) e Encontro regional de matemática aplicada e computacional (Petrópolis - RJ).

No ano de 2010 a aluna realizou estágio de janeiro à novembro no Centro Infantil de Investigações Hematológica Dr. Domingos A. Boldrini, no setor de física da radioterapia, e também desenvolveu o trabalho de pesquisa "Implementação do Sistema de Dosimetria *in Vivo* no Hospital Infantil Boldrini", trabalhando com um programa de controle de qualidade adicional baseado em dosímetros semicondutores, com o objetivo de utilizá-lo em procedimentos de T.B.I (*total body irradiation*), tratamento de radioterapia aplicado comumente após transplantes de medula. Este trabalho está inscrito para ser apresentado no XII Congresso Brasileiro de Radioterapia em outubro de 2010.

## 2 Objetivos

Desenvolver um modelo espacial que descreva a dinâmica da resposta imunológica adaptativa para a infecção do vírus da hepatite B. Para isso, utilizou-se a idéia apresentada no artigo de Funk [2], isto é, considerou-se acoplamento espacial entre as variáveis do modelo compartimental original, o qual considera seis populações de células: hepatócitos saudáveis, hepatócitos infectados, células virais, sistema imune inativo, sistema imune ativo e células de memória. Como a maioria das infecções tem uma localização espacial e as interações entre as populações de vírus e células são locais, modelos com estrutura espacial são um importante passo para entendermos o que acontece quando a suposição de populações bem misturadas é relaxada. A comparação entre os dois modelos (com e sem estrutura espacial) foi feita através da medida da intensidade e da velocidade de espalhamento da infecção.

## 3 Modelo Dinâmico Viral Sem Acoplamento Espacial

Esta seção apresenta o modelo matemático da dinâmica viral da hepatite B, sem acoplamentos espaciais, seguido pelo estudo de seus pontos de equilíbrio e estabilidade do mesmos, analiticamente e/ou numericamente.

### 3.1 Modelo Matemático da Dinâmica Viral do HBV

Este modelo foi construído baseando-se na dinâmica de interação entre seis populações: hepatócitos saudáveis  $T$ , hepatócitos infectados  $Y$ , células virais  $V$  (representando o vírus da hepatite B, i.e., HBV), sistema imune inativo  $I$ , sistema imune ativo  $X$  e células de memória  $X$ .

Sabemos que as células do fígado se regeneram e que o vírus ao sair da célula infectada não a destrói, de maneira que células saudáveis e infectadas crescem de acordo com um termo logístico, o que nos leva a incluir um termo de suporte  $K$ , relativo ao número de células presentes no fígado.

No modelo, a população de hepatócitos saudáveis  $T$  varia no tempo de acordo com as seguintes condições: as células são produzidas a uma taxa  $r_1$  (crescimento logístico) e morrem a uma taxa  $u_1$  e, ainda têm uma fração transformada em hepatócitos infectados  $Y$

devido à taxa de encontro  $e$  entre o vírus e os hepatócitos sadios. Por sua vez, hepatócitos infectados,  $Y$ , são produzidos a uma taxa  $e$ , devido ao encontro entre vírus  $HBV$  e hepatócitos normais, e a uma taxa  $r_2$  (crescimento logístico). Sua morte pode estar associada a dois fatores: a taxa  $u_2$ , de degradação celular natural, ou devido ao encontro com probabilidade  $\alpha$  com uma célula do sistema imune ativo. O vírus  $V$ , varia apenas com a taxa de crescimento regida pelo parâmetro  $p$  e, pela taxa de mortalidade dada por  $c$ .

As células imunes inativas  $I$  são produzidas no timo de acordo com a taxa  $f$  e caso encontrem hepatócitos infectados são ativadas em a uma taxa  $a$  (sendo também proporcionais à quantidade de células infectadas). Células imunológicas ativadas, geram duas células imunes ativas (reprodução binária)  $X$ , evento expresso por  $2aIY$ , e têm taxa de mortalidade natural  $g$ .

O sistema imune ativo,  $X$ , segundo a taxa  $k$  é capaz de eliminar os hepatócitos infectados. Células ativas também têm reprodução binária, originando duas células de memória  $M$ , sendo este evento controlado pelo termo  $q\frac{Xl}{l+X}$ , em que  $l$  é a taxa de saturação e  $q$  é taxa de conversão de células imunes ativas em imunes de memória (capacidade de memorização limitada do sistema imunológico).

As células de memória podem retornar ao estado de células imunes ativas, em duas situações: quando o organismo necessitar da apresentação rápida, pois a taxa de formação de células imunes ativas a partir das células de memória depende de um fator  $z_1a$ , sendo  $z_1 > 1$ , enquanto que, sua formação a partir do sistema imune ativo está relacionado apenas ao fator  $a$ , o que torna o primeiro método mais veloz; ou quando uma taxa de ativação de background  $n$  estiver presente. Finalmente, as células de memória morrem a uma taxa  $s$ .

Essas condições biológicas nos levam ao seguinte conjunto de equações diferenciais ordinárias, o qual descreve a evolução temporal de cada uma das populações:

$$\begin{aligned}
 \dot{T} &= r_1T\left(1 - \frac{H}{K}\right) - eTV - u_1T \\
 \dot{Y} &= r_2Y\left(1 - \frac{H}{K}\right) + eTV - \alpha XY - u_2Y \\
 \dot{V} &= pY - cV \\
 \dot{I} &= f - gI - aIY
 \end{aligned} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}\dot{X} &= 2aIY - \frac{qX}{l+X} - gX + (z_1aY + n)M \\ \dot{M} &= \frac{2qX}{l+X} - sM - (z_1aY + n)M\end{aligned}$$

em que

$$T + Y = H,$$

sendo  $T, Y, V, I, X, M$ , respectivamente, hepatócitos não infectados, hepatócitos infectados, vírus *HBV* livres, células imunes inativas, células imunes ativas e células de memória.

A *Tabela 1* resume a discussão anterior, associando cada um dos parâmetros ao seu respectivo sentido biológico.

<i>Tabela 1: Descrição dos parâmetros do modelo viral-imunológico da HBV</i>	
<i>Parâmetro</i>	<i>Sentido Biológico</i>
$r_1$	Taxa de crescimento dos hepatócitos saudáveis ( $T$ )
$r_2$	Taxa de crescimento dos hepatócitos infectados ( $T$ )
$K$	Capacidade de suporte do Meio
$e$	Taxa de Encontro entre hepatócitos ( $T$ ) e vírus <i>HBV</i> ( $V$ )
$u_1$	Taxa de Mortalidade dos hepatócitos saudáveis
$u_2$	Taxa de Mortalidade dos hepatócitos infectados
$\alpha$	Taxa de Encontro entre células imunes ativas ( $X$ ) e hepatócitos infectados
$p$	Taxa de Crescimento do vírus <i>HBV</i>
$c$	Taxa de Mortalidade dos vírus <i>HBV</i>
$f$	Taxa de Crescimento das células imunes inativas ( $I$ )
$g$	Taxa de Mortalidade das células imunológicas ( $I$ e $X$ )
$a$	Taxa de Encontro entre hepatócitos infectados e células imunes inativas
$q$	Taxa de Transição de $I$ para células de memória $M$
$l$	Termo de Saturação da produção de $M$
$z_1$	Taxa de Ativação das células de memória
$n$	Taxa de Ativação de <i>background</i> das células $M$
$s$	Taxa de Mortalidade das células de memória

### 3.2 Modelo Adimensional

Utilizaremos o processo de adimensionalização para reduzir o número de parâmetros através da seguinte mudança de variáveis:

$$\varphi = r_1\theta, \quad t = \frac{T}{K}, \quad y = \frac{Y}{K}, \quad v = \theta_1^{-1}V, \quad i = \frac{I}{l}, \quad x = \frac{X}{l}, \quad \text{e} \quad m = \frac{M}{l} \quad (2)$$

onde  $\theta$  representa a variável tempo e  $\varphi$  a variável tempo após a adimensionalização.

Substituindo (2) em (1) e após algumas manipulações algébricas, temos:

$$\begin{aligned} \dot{t} &= t(1 - (t + y)) - tv - \eta_1 t \\ \dot{y} &= ry(1 - (t + y)) + tv - \gamma xv - \eta_2 y \\ \dot{v} &= \beta y - \eta_c v \\ \dot{i} &= \Psi - \eta_g i - \sigma iy \\ \dot{x} &= 2\sigma iy - \theta \frac{x}{1+x} - \eta_g x + (zy + \eta_n)m \\ \dot{m} &= 2\theta \frac{x}{x+1} - \eta_s m - (zy + \eta_n)m, \end{aligned} \quad (3)$$

sendo

$$\begin{aligned} \eta_1 &= \frac{u_1}{r_1}, \quad r = \frac{r_2}{r_1}, \quad \eta_2 = \frac{u_2}{r_1}, \quad \eta_c = \frac{c}{r_1}, \quad \Psi = \frac{f}{\theta_2 r_1}, \quad \eta_g = \frac{g}{r_1}, \\ \sigma &= \frac{ak}{r_1}, \quad \theta = \frac{q}{lr_1}, \quad z = \frac{z_1 ak}{r_1}, \quad \eta_n = \frac{n}{r_1}, \quad \text{e} \quad \eta_s = \frac{s}{r_1}. \end{aligned}$$

Escolhendo  $\frac{e\theta_1}{r_1} = 1$  obtemos que

$$\theta_1 = \frac{r_1}{e}, \quad \gamma = \frac{\alpha l}{ke} \quad \text{e} \quad \beta = \frac{pe}{r_1^2}. \quad (4)$$

A adimensionalização proposta reduz o sistema de equações (1) o qual possui dezenove parâmetros ao sistema de equações (3) o qual possui doze parâmetros.

### 3.3 Soluções de equilíbrio

Para a obtenção das soluções de equilíbrio basta igualarmos o conjunto de equações (3) à zero. As soluções de equilíbrio são escritas da forma  $P_n = (\hat{t}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{i}, \hat{x}, \hat{m})$ , assim:

1. Se  $\hat{v} = 0$  obtemos duas soluções:

$$P_0 = (1 - \eta_1, 0, 0, \frac{\Psi}{\eta_g}, 0, 0) \text{ e,}$$

$$P_1 = (1 - \eta_1, 0, 0, \frac{\Psi}{\eta_g}, \frac{\theta}{\eta_g}(-1 + \frac{2\eta_n}{\eta_s + \eta_n}) - 1, \frac{2\theta}{(\eta_s + \eta_n)} \frac{\frac{\theta}{\eta_g}(-1 + \frac{2\eta_n}{\eta_s + \eta_n}) - 1}{\frac{\theta}{\eta_g}(-1 + \frac{2\eta_n}{\eta_s + \eta_n})})$$

2. Se  $\hat{v} \neq 0$

$$P_2 = (1 - \frac{\eta_c}{\beta}\hat{v} - \hat{v} - \eta_1, \frac{\eta_c}{\beta}\hat{v}, \hat{v}, \frac{\Psi}{(\eta_g + \sigma\frac{\eta_c}{\beta}\hat{v})}, \hat{x}, \frac{2\theta}{\eta_s + \sigma\frac{\eta_c}{\beta}\hat{v} + \eta_n} \frac{\hat{x}}{\hat{x} + 1}).$$

### 3.4 Estudo da Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio

Tendo encontrado os pontos de equilíbrio estudaremos separadamente a estabilidade de cada um deles através da análise de seus autovalores (soluções de seus polinômios característicos). Com este propósito construiremos a matriz de derivadas parciais de (3), também conhecida como matriz jacobiana  $J$ .

#### 3.4.1 Estabilidade de $P_0$

Substituindo o ponto  $P_0$  em  $J$  obtemos a matriz jacobiana calculada em  $P_0$ :

$$J_0 = \begin{bmatrix} -1 + \eta_1 & -1 + \eta_1 & -1 + \eta_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r - r(1 - \eta_1) - \eta_2 & 1 - \eta_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & -\eta_c & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\sigma i & 0 & -\eta_g & 0 & 0 \\ 0 & 2\sigma i & 0 & 0 & -\theta - \eta_g & \eta_n \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2\theta & -\eta_s - \eta_n \end{bmatrix}. \quad (5)$$

O polinômio característico é dado por  $\det|J_0 - \lambda I|$ , em que  $I$  é a matriz identidade de mesmas dimensões que  $J_0$ . Devido a grande dificuldade de manipular os termos, (trata-se de uma matriz  $6 \times 6$ ), reescrevemos  $J_0 - \lambda I$  como uma matriz de dimensões  $4 \times 4$  através do método dos cofatores e, então aplicamos a propriedade:

$$M = \begin{bmatrix} A & B \\ C & D \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & 0 \\ C & I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I & A^{-1}B \\ 0 & D - CA^{-1}B \end{bmatrix} \quad (6)$$

portanto,  $\det M = \det A \det(D - CA^{-1}B)$ , em que  $A$ ,  $B$ ,  $C$  e  $D$  são matrizes de ordem  $2 \times 2$ . A resolução do determinante deste modo, nos permitiu encontrar um polinômio característico fatorado, com termos no qual  $\lambda$  tem grau de no máximo 2, dado por

$$(-1)^{1+1}(-1 + \eta_1 - \lambda)(-1)^{3+3}(-\eta_g - \lambda)\Delta_1\Delta_2, \quad (7)$$

sendo

$$\begin{aligned}\Delta_1 &= (r - r(1 - \eta_1) - \eta_2 - \lambda)(-\eta_c - \lambda) - \beta(1 - \eta_1) \quad e \\ \Delta_2 &= (-\theta - \eta_g - \lambda)(-\eta_s - \eta_n - \lambda) - (\eta_n 2\theta).\end{aligned}\quad (8)$$

Resolvendo cada termo do polinômio encontraremos seus autovalores, dados por

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -1 + \eta_1, \\ \lambda_2 &= -\eta_g, \\ \lambda_3 &= \frac{-1}{2}(r\eta_1 - \eta_2 - \eta_c \pm \sqrt{r^2\eta_1^2 - 2r\eta_1\eta_2 + 2r\eta_1\eta_c + \eta_2^2 - 2\eta_2\eta_c + \eta_c^2 + 4\beta - 4\beta\eta_1}) \quad e, \\ \lambda_4 &= \frac{1}{2}(-\theta - \eta_g - \eta_s - \eta_n \pm \sqrt{\theta^2 + 2\theta\eta_g - 2\theta\eta_s + 6\theta\eta_n + \eta_g^2 - 2\eta_g\eta_s - 2\eta_g\eta_n + \eta_s^2 + 2\eta_s\eta_n + \eta_n^2}),\end{aligned}$$

onde as soluções  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$  foram encontradas através do software de manipulação algébrica *Maple*.

A estabilidade dos pontos de equilíbrio  $P_0$  será avaliada partindo do princípio que um ponto estável é aquele que possui todos os seus autovalores com parte real negativa ou parte real nula (neste caso, desde que a multiplicidade algébrica e geométrica destes autovalores sejam iguais). Nossos autovalores são distintos, o que implica em multiplicidade algébrica  $m = 1$  e, sendo  $1 \leq \mu \leq m$ , a multiplicidade geométrica de cada autovalor é  $\mu = 1$ .

Uma vez que todos os parâmetros são positivos e, conseqüentemente  $\lambda_2 < 0$ , as restrições incluem apenas  $\lambda_1$ ,  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$ .

- Para que  $\lambda_1$  tenha parte real negativa ou nula:  $-1 + \eta_1 \leq 0 \implies \eta_1 \leq 1$ .

Os autovalores  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$  são compostos por duas raízes reais sendo uma positiva e outra negativa. Analisaremos somente a raiz positiva de cada um deles, pois, caso ela satisfaça o critério  $\lambda < 0$ , sua raiz negativa conseqüentemente também atenderá essa condição. Assim,

- Para que  $\lambda_3$  tenha parte real negativa ou nula:

$$\left( \sqrt{r^2\eta_1^2 - 2r\eta_1\eta_2 + 2r\eta_1\eta_c + \eta_c^2 - 2\eta_2\eta_c + \eta_2^2 - 4\beta\eta_1 + 4\beta} \right)^2 \leq (-r\eta_1 + \eta_2 + \eta_c)^2,$$

$$\text{logo } \frac{\beta(1 - \eta_1)}{\eta_c(\eta_2 - r\eta_1)} \leq 1.$$

- Por fim, para que  $\lambda_4$  tenha sua parte real negativa ou nula:

$$\sqrt{\theta^2 + 2\theta\eta_g - 2\theta\eta_s + 6\theta\eta_n + \eta_g^2 - 2\eta_g\eta_s - 2\eta_g\eta_n + \eta_s^2 + 2\eta_s\eta_n + \eta_n^2} \leq (\theta + \eta_g + \eta_s + \eta_n)^2,$$

$$\text{teremos } 1 \leq \frac{\theta\eta_s + \eta_g\eta_s + \eta_g\eta_n}{\theta\eta_n}.$$

Definindo  $R_0 = \frac{\beta(1-\eta_1)}{\eta_c(\eta_2-r\eta_1)}$  e,  $R_1 = \frac{\theta\eta_s + \eta_g\eta_s + \eta_g\eta_n}{\theta\eta_n}$ , obtemos que, se  $R_0 \leq 1$ ,  $R_1 \leq 1$  e  $\eta_1 < 1$  a solução convergirá ao ponto de equilíbrio  $P_0$ .

### 3.4.2 Estabilidade de $P_1$

Do ponto de vista biológico, para que as células imunes ativas existam devemos considerar

$$\hat{x} > 0 \implies \frac{\theta}{\eta_g} \left( \frac{\eta_n - \eta_s}{\eta_s + \eta_n} \right) > 1.$$

Definindo  $R_2 = \frac{\theta}{\eta_g} \frac{\eta_n - \eta_s}{\eta_s + \eta_n}$ , temos que  $\hat{x} = R_2 - 1$  e, portanto  $P_1$  pode ser escrito como

$$P_1 = (1 - \eta_1, 0, 0, \frac{\Psi}{\eta_g}, R_2 - 1, \frac{2\theta}{(\eta_s + \eta_n)} \frac{R_2 - 1}{R_2}).$$

Utilizando os mesmos conceitos empregados para estudar a estabilidade de  $P_0$ , a estabilidade do ponto de equilíbrio  $P_1$  será analisada. A matriz Jacobiana calculada em  $P_1$  é dada por:

$$J_1 = \begin{bmatrix} -1 + \eta_1 & -1 + \eta_1 & -1 + \eta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & r - r(1 - \eta_1) - \gamma(R_2 - 1) - \eta_2 & 1 - \eta_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & -\eta_c & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\sigma \frac{\Psi}{\eta_g} & 0 & -\eta_g & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2\sigma \frac{\Psi}{\eta_g} + \frac{2z\theta(R_2-1)}{(\eta_s + \eta_n)R_2} & 0 & 0 & \frac{-\theta}{R_2} + \frac{\theta(R_2-1)}{R_2^2} - \eta_g & \eta_n & 0 \\ 0 & -\frac{2z\theta(R_2-1)}{(\eta_s + \eta_n)R_2} & 0 & 0 & \frac{2\theta}{R_2} - \frac{2\theta(R_2-1)}{R_2^2} & -\eta_s - \eta_n & 0 \end{bmatrix}, \quad (9)$$

sendo o polinômio característico dado por  $\det|J_1 - \lambda I|$ :

$$(-1)^{1+1}(-1 + \eta_1 - \lambda)(-1)^{3+3}(-\eta_g - \lambda)\Delta_3\Delta_4,$$

onde

$$\begin{aligned} \Delta_3 &= (r - r(1 - \eta_1) - \gamma(R_2 - 1) - \eta_2 - \lambda)(-\eta_c - \lambda) - \beta(1 - \eta_1) \quad \text{e,} \\ \Delta_4 &= \left( \frac{-\theta}{R_2} + \frac{\theta(R_2 - 1)}{R_2^2} - \eta_g - \lambda \right) (-\eta_s - \eta_n - \lambda) - \eta_n \left( \frac{2\theta}{R_2} - \frac{2\theta(R_2 - 1)}{R_2^2} \right). \end{aligned}$$

Resolvendo o polinômio através do software de manipulação algébrica *Maple* encontraremos seus autovalores, dados por:

$$\begin{aligned}\lambda_5 &= \eta_1 - 1, \\ \lambda_6 &= -\eta_g, \\ \lambda_7 &= \frac{1}{2}(r\eta_1 - \gamma R_2 + \gamma - \eta_2 - \eta_c \pm \sqrt{\Upsilon_1}), \\ \lambda_8 &= \frac{1}{2} \frac{1}{R_2^2}(-\theta - \eta_g R_2^2 - R_2^2 \eta_s - R_2^2 \eta_n \pm \sqrt{\Upsilon_2}),\end{aligned}$$

em que

$$\begin{aligned}\Upsilon_1 &= -2r\eta_1\gamma R_2 + r^2\eta_1^2 + 2r\eta_1\gamma - 2r\eta_1\eta_2 + 2r\eta_1\eta_c + \gamma^2 R_2^2 - 2\gamma^2 R_2 + 2\gamma R_2\eta_2 \\ &\quad - 2\gamma R_2\eta_c + \gamma^2 - 2\gamma\eta_2 + 2\gamma\eta_c + \eta_2^2 - 2\eta_2\eta_c + \eta_c^2 + 4\beta(1 - \eta_1) \quad e, \\ \Upsilon_2 &= \theta^2 + 2\theta\eta_g R_2^2 - 2\theta R_2^2 \eta_s + 6\theta R_2^2 \eta_n + \eta_g^2 R_2^4 - 2\eta_g R_2^4 \eta_n + R_2^4 \eta_s^2 + 2R_2^4 \eta_s \eta_n + R_2^4 \eta_n^2.\end{aligned}$$

Todos os parâmetros são positivos, portanto  $\lambda_6 < 0$ . Com relação aos outros autovalores temos que:

- Para que  $\lambda_5$  tenha sua parte real negativa ou nula:

$$\eta_1 - 1 \leq 0 \implies \eta_1 \leq 1; \tag{10}$$

- Para que  $\lambda_7$  tenha sua parte real negativa ou nula:

$$r\eta_1 - \gamma R_2 + \gamma - \eta_2 - \eta_c + \sqrt{\Upsilon_1} \leq 0$$

então temos

$$1 \leq \frac{\eta_c(\eta_2 - \gamma - r\eta_1 + \gamma R_2)}{\beta(1 - \eta_1)};$$

- Para que  $\lambda_8$  tenha sua parte real negativa ou nula:

$$\begin{aligned}-\theta - \eta_g R_2^2 - R_2^2 \eta_s - R_2^2 \eta_n + \sqrt{\Upsilon_2} &\leq 0 \\ \text{tal que, } \frac{\theta(\eta_n - \eta_s)}{R_2^2 \eta_g (\eta_s + \eta_n)} &\leq 1.\end{aligned}$$

Definindo  $R_3 = \frac{\eta_c(\eta_2 - \gamma - r\eta_1 + \gamma R_2)}{\beta(1 - \eta_1)}$  e  $R_4 = \frac{\theta(\eta_n - \eta_s)}{R_2^2 \eta_g (\eta_s + \eta_n)}$ , se,  $\eta_1 \leq 1$ ,  $R_3 \geq 1$  e  $R_4 \leq 1$ , o sistema convergirá ao ponto de equilíbrio  $P_1$ .

### 3.4.3 Estabilidade de $P_2$

A análise da estabilidade de  $P_2$  só é viável se realizada numericamente, portanto o resultado obtido para este ponto está descrito na próxima secção.

### 3.5 Resultados

O resumo da análise da estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo matemático adimensional da dinâmica viral do *HBV* está colocado na *Tabela 2*.

*Tabela 2: Condições de estabilidade dos três pontos de equilíbrio referentes ao modelo dinâmico viral-imunológico do HBV*

Pontos de Equilíbrio	$\eta_1$	$R_0$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
$P_0$	$< 1$	$\leq 1$	$\geq 1$	$\leq 1$	$-$	$-$
$P_1$	$< 1$	$-$	$< 1$	$> 1$	$\geq 1$	$\leq 1$
$P_2$	$< 1$	$-$	$< 1$	$> 1$	$< 1$	$\leq 1$

Pela *Tabela 2* observamos que se  $R_0 = \frac{\beta(1-\eta_1)}{\eta_c(\eta_2-r\eta_1)} \leq 1$  e  $R_1 = \frac{\theta\eta_s+\eta_g\eta_s+\eta_g\eta_n}{\theta\eta_n} \geq 1$  a solução converge para o equilíbrio trivial onde não há população viral  $V$ , nem hepatócitos infectados  $Y$ , sistema imune ativo  $X$  ou células de memória  $M$ .

O parâmetro  $R_0$  pode ser interpretado da seguinte forma:  $\beta$  e  $r$  relacionam-se respectivamente com o crescimento das populações de vírus *HBV* e dos hepatócitos infectados; enquanto que,  $\eta_c$ ,  $\eta_1$  e  $\eta_2$  são termos associados respectivamente à mortalidade do vírus *HBV*, dos hepatócitos saudáveis e dos hepatócitos infectados. O termo  $1 - \eta_1$  é o responsável pela existência ou não das células saudáveis no fígado. Esse termo aparece como autovalor para os três pontos de equilíbrio estudados  $\eta_1 < 1$ , e reflete o fato de que não temos paciente vivo com o fígado totalmente composto por células infectadas. Já o termo  $\eta_2 - r\eta_1$  traz uma perspectiva em torno da eliminação da infecção. Se  $\eta_2 > r\eta_1$ , significa que a infecção decresce com o tempo, sendo que a taxa de mortalidade dos hepatócitos infectados é maior do que o produto da mortalidade dos hepatócitos saudáveis pelo crescimento dos hepatócitos infectados. Por fim o termo  $\frac{\beta}{\eta_c}$  reflete o decrescimento com o tempo da população de *HBV* quando  $\eta_c > \beta$ , a taxa de mortalidade do vírus é maior que a de seu crescimento.

Por sua vez, em  $R_1$  temos  $\eta_n$  representando a taxa de ativação das células ativas em células de memória; enquanto que,  $\eta_s$  e  $\eta_g$  são respectivamente, as taxas de mortalidade das células de memória e imune ativa. Uma vez que  $R_2$  é a condição biológica que determina a existência do sistema imunológico a partir de células imunes ativas  $X$ , podemos estabelecer uma relação entre  $R_2$  e  $R_1$ . Rearranjando  $R_2$  como  $\frac{R_2}{(\eta_s-\eta_n)} = \frac{\theta}{\eta_g} \frac{1}{(\eta_s+\eta_n)}$  e, invertendo os dois lados da equação teremos  $\frac{(\eta_s-\eta_n)}{R_2} = \frac{\eta_g}{\theta}(\eta_s + \eta_g)$ . Podemos reescrever  $R_1$  como

$R_1 = \frac{\eta_s}{\eta_n} + \frac{\eta_g}{\theta\eta_n}(\eta_s + \eta_n)$  e substituir nele a nova expressão de  $R_2$ ,  $R_1 = \frac{\eta_s}{\eta_n} + \frac{\eta_s - \eta_n}{R_2}$ . Fazendo algumas manipulações algébricas, chegamos à  $R_1 = \frac{2\eta_s}{\eta_n} - 1$ . Logo, para que  $R_1$  satisfaça o ponto  $P_0$  devemos ter  $\frac{2\eta_s}{\eta_n} - 1 \geq 1$ , que resulta em  $\eta_s \geq \eta_n$ . Este resultado significa que a taxa de ativação não é suficiente para manter a população das células memória. Consequentemente, no ponto  $P_0$  não há formação de resposta imune.

Figura 3 mostra a evolução temporal das populações, dado o conjunto de valores que obedece às quatro situações discutidas até aqui, i.e.,  $\eta_1 < 1$ ,  $\eta_2 > r\eta_1$ ,  $\eta_c > \beta$  e,  $\eta_s > \eta_n$ . A evolução temporal das populações de células e vírus foram obtidas através da implementação em linguagem *C* do modelo adimensional via um runge-kutta de quarta ordem. Biologicamente o ponto  $P_0$  está associado à indivíduos que nunca entraram em contato com o vírus ou indivíduos que entraram em contato com o vírus e foram capaz de eliminá-lo sem ativar a resposta imunológica adaptativa. Utilizou-se  $r = 0.2$ ,  $\gamma = 10.0$ ,  $\eta_s = 0.3$ ,  $\eta_c = 0.6$ ,  $\eta_g = 0.14$ ,  $\eta_n = 0.2$ ,  $\eta_1 = 0.4$ ,  $\eta_2 = 2.0$ ,  $\beta = 0.2$ ,  $\psi = 0.06$  e  $\theta = 0.3$ .

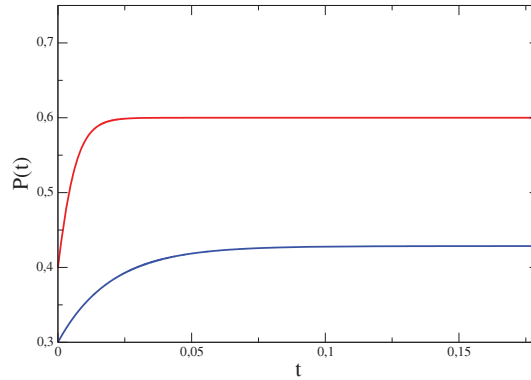


Figura 3: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_0$  com  $R_0 \approx 0.10$  e  $R_1 \approx 2.67$ . Em vermelho temos  $\hat{T} = 0.6$ , em azul escuro temos  $\hat{I} \approx 0.43$  e as outras curvas, não representadas no gráfico, vão a zero.

Novamente da *Tabela 2* observamos que se  $R_1 = \frac{\theta\eta_s + \eta_g\eta_s + \eta_g\eta_n}{\theta\eta_n} < 1$ ,  $R_2 = \frac{\theta}{\eta_g} \frac{\eta_s - \eta_n}{\eta_s + \eta_n} > 1$ ,  $R_3 = \frac{\eta_c(\eta_2 - \gamma - r\eta_1 + \gamma R_2)}{\beta(1 - \eta_1)} \geq 1$  e  $R_4 = \frac{\theta(\eta_n - \eta_s)}{R_2^2 \eta_g(\eta_s + \eta_n)} \leq 1$  a solução converge para o equilíbrio no qual não há população viral *HBV* ( $V$ ) nem hepatócitos infectados  $Y$  mas há sistema imune ativo  $X$  e células de memória  $M$ . Partindo da mesma análise que fizemos para  $P_0$ , dado que  $R_1 = \frac{2\eta_s}{\eta_n} - 1$ , para que a condição dada por  $R_1 < 1$  seja satisfeita, devemos ter

$\eta_s < \eta_n$ , caracterizando o aparecimento e a sustentação no equilíbrio de populações de células imunes ativas  $X$  e criação de memória imunológica  $M$ , mesmo sem a existência de vírus  $HBV$  e de hepatócitos infectados  $Y$ . Se a ativação de *background* das células de memória for maior que uma combinação das taxas de mortalidade dessas células  $M$  e das células imunes efetoras  $X$ , essas células  $X$  são ativadas mesmo na ausência do vírus específico. Esta situação surge quando as células de memória  $M$  são convertidas em linfócitos efetores, células imunes ativas  $X$  (parâmetro  $\eta_n$ ). Em particular, se a taxa de ativação de *background* for nula, encontramos:

$$P_1 = \left(1 - \eta_1, 0, 0, \frac{\Psi}{\eta_g}, \frac{-\theta}{\eta_g} - 1, 2\theta \frac{1 - \frac{-\theta}{\eta_g} - 1}{\frac{-\theta}{\eta_g}}\right), \quad (11)$$

(população negativa) e, portanto, podemos concluir que sob essa condição ( $\eta_n = 0$ ) só é possível obter os pontos de equilíbrio  $P_0$  e  $P_2$  [7].

Quanto à  $R_4$ , podemos reescrevê-lo em função de  $R_2$ , obtendo  $R_4 = \frac{1}{R_2}$ , ou seja, este critério também está intimamente relacionado ao surgimento de resposta imunológica: basta que  $R_2 > 1$ , para que a condição  $R_4 \leq 1$  seja atendida.

O Ponto  $P_1$  com  $\eta_n > 0$  representa duas típicas situações relacionadas à hepatite  $B$  :

- Um indivíduo que entrou em contato com o vírus  $HBV$ , desenvolvendo a doença mas conseguiu eliminá-la, adquirindo imunidade pelo resto de sua vida; caracteriza o portador agudo da doença ou,
- Imunidade induzida pela vacinação;

Este quadro pode ser observado na Figura 4, que mostra a evolução temporal das populações com eliminação do vírus da hepatite e com ganho de imunidade. Utilizou-se  $r = 0.2$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\eta_s = 0.04$ ,  $\eta_c = 0.4$ ,  $\eta_g = 0.16$ ,  $\eta_n = 0.8$ ,  $\eta_1 = 0.46$ ,  $\eta_2 = 0.23$ ,  $\beta = 0.12$ ,  $\psi = 0.27$  e  $\theta = 0.27$ . O critério dado por  $R_3$  determina se após o desenvolvimento da infecção haverá eliminação das populações de vírus  $HBV$  e hepatócitos infectados  $Y$  (características do portador agudo) ou a solução tenderá à coexistência: quando  $R_3 \geq 1$  a solução se estabiliza em  $P_1$  enquanto que se  $R_3 < 1$  tenderá ao ponto  $P_2$  (portador crônico). Portanto, se  $R_1 < 1$ ,  $R_2 > 1$ ,  $R_3 < 1$  e  $R_4 \leq 1$  a solução converge ao ponto de equilíbrio no qual existem todas as populações. Neste caso, o que mantém a população de células imunes efetoras e das células de memória não é a taxa de ativação de *background*  $\eta_n$ , mas sim a

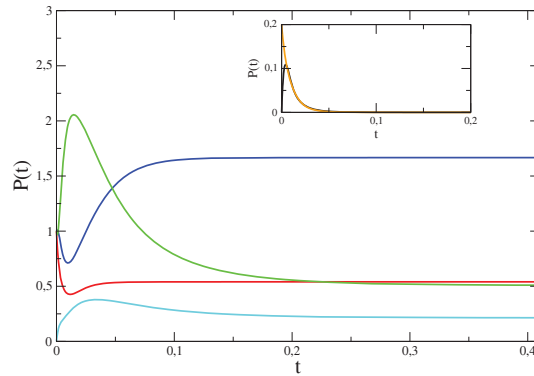


Figura 4: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_1$  com  $R_1 \approx 0.43$ ,  $R_2 \approx 1.51$ ,  $R_3 \approx 1.79$  e  $R_4 \approx 0.663$ . Em vermelho temos  $\hat{T} = 0.54$ , em azul escuro temos  $\hat{I} \approx 1.67$ , em verde temos  $\hat{X} \approx 0.51$ , em azul claro temos  $\hat{M} \approx 0.21$  e as outras duas curvas vão para zero, sendo mostradas na figura menor.

própria presença dos vírus *HBV* e das células infectadas que permanecem no organismo [7]. O ponto  $P_2$  representa o portador crônico, o qual nunca consegue curar-se da infecção. Esta situação pode ser observada na Figura 5. Utilizou-se  $r = 0.71$ ,  $\gamma = 0.57$ ,  $\eta_s = 0.03$ ,  $\eta_c = 0.29$ ,  $\eta_g = 0.1144$ ,  $\eta_n = 0.57$ ,  $\eta_1 = 0.328$ ,  $\eta_2 = 0.23$ ,  $\beta = 0.67$ ,  $\psi = 0.07$  e  $\theta = 0.29$ .

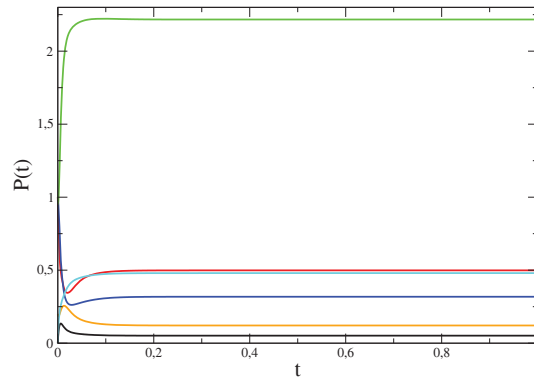


Figura 5: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_2$  com  $R_1 \approx 0.47$ ,  $R_2 \approx 2.26$ ,  $R_3 \approx 0.45$  e  $R_4 \approx 0.44$ . Em vermelho temos  $\hat{T} \approx 0.50$ , em preto temos  $\hat{Y} \approx 0.05$ , em laranja temos  $\hat{V} \approx 0.12$ , em azul escuro temos  $\hat{I} \approx 0.31$ , em verde temos  $\hat{X} \approx 2.21$  e, em azul claro temos  $\hat{M} \approx 0.48$ .

## 4 Modelo Dinâmico Viral Espacial

Nesta seção desenvolveremos um modelo espacial bidimensional, a partir do modelo apresentada na seção anterior, seguindo o desenvolvimento apresentado no artigo de Funk [2], isto é, considerando acoplamentos espaciais entre as variáveis do modelo não espacial. Como a maioria das infecções tem uma localização espacial e as interações entre as populações de vírus e células são locais, modelos com estrutura espacial são um importante passo para entendermos o que acontece quando a suposição de populações bem misturadas é relaxada.

### 4.1 Modelo Matemático Espacial da Dinâmica Viral do *HBV*

Seguindo a idéia proposta por Funk [2], construímos a versão espacial do modelo descrito na seção anterior acrescentando os índices  $i$  e  $j$  a cada uma das populações ( $T, Y, V, I, X, M$ ), de maneira que as mesmas tenham uma posição de coordenada  $(i, j)$  definidas numa rede quadrada. Sendo assim,

$$\begin{aligned}
\dot{T}_{i,j} &= T_{i,j}(1 - (T_{i,j} + Y_{i,j})) - T_{i,j}V_{i,j} - \eta_1 T_{i,j} \\
\dot{Y}_{i,j} &= rY_{i,j}(1 - (T_{i,j} + Y_{i,j})) + T_{i,j}V_{i,j} - \gamma X_{i,j}V_{i,j} - \eta_2 Y_{i,j} \\
\dot{V}_{i,j} &= \beta Y_{i,j} - \eta_c V_{i,j} - \frac{mv}{8} \sum_{i_0=i-1}^{i+1} \sum_{j_0=j-1}^{j+1} (V_{i,j} - V_{i_0,j_0}) \\
\dot{I}_{i,j} &= \Psi - \eta_g I_{i,j} - \sigma I_{i,j} Y_{i,j} \\
\dot{X}_{i,j} &= 2\sigma I_{i,j} Y_{i,j} - \theta \frac{X_{i,j}}{1 + X_{i,j}} - \eta_g X_{i,j} + (zY_{i,j} + \eta_n) M_{i,j} - \frac{mx}{8} \sum_{i_0=i-1}^{i+1} \sum_{j_0=j-1}^{j+1} (X_{i,j} - X_{i_0,j_0}) \\
\dot{M}_{i,j} &= 2\theta \frac{X_{i,j}}{1 + X_{i,j}} - \eta_s M_{i,j} - (zY_{i,j} + \eta_n) M_{i,j}.
\end{aligned} \tag{12}$$

Deve ser ressaltado que com relação ao modelo não espacial alteramos a notação das variáveis  $t, y, v, i, x, m$  de minúsculas para maiúsculas, evitando confundir com os novos parâmetros de locação espacial da matriz  $i, j$  e com o termo de difusão dado por  $mv$  e  $mx$ .

A vizinhança de um sítio é uma coleção  $N$  de elementos usada para determinar o estado  $\sigma_{i,j}$  ou, neste caso, a densidade de população do sítio alvo  $(i, j)$ . Ela pode ser local (elementos adjacentes) ou não-local, pode ser previamente definida ou arbitrária (randômica), pode conter o sítio alvo ou não. Uma vizinhança pode assumir qualquer

configuração espacial e sua escolha depende do processo a ser modelado. A vizinhança de Moore de raio 1 é composta pelos vizinhos adjacentes ao sítio, i. e.,

$$N \equiv \{\sigma_{i-1,j-1}, \sigma_{i-1,j}, \sigma_{i-1,j+1}, \sigma_{i,j-1}, \sigma_{i,j+1}, \sigma_{i+1,j-1}, \sigma_{i+1,j}, \sigma_{i+1,j+1}\}.$$

Os novos termos acrescentados a equação do vírus e das células imunes ativas determinam o tipo de acoplamento espacial considerado no modelo. Os parâmetros  $m\nu$  e  $m\chi$  denotam as taxas de difusão, respectivamente, do vírus (*HBV*) e das células imunes ativas para sítios adjacentes. Estamos supondo que as demais células não se movem, o que é uma simplificação do modelo.

A dinâmica da infecção será estudada numa rede quadrada  $L \times L$ , representando o local onde o processo de infecção acontece, ou seja, no caso da hepatite *B* representa o fígado.

Segundo Funk [2], instabilidades devido a acoplamentos espaciais não acontecem, de maneira que as diferenças observadas entre os dois modelos (com e sem acoplamento espacial) devem ser perceptíveis nos primeiros instantes da evolução da infecção (comportamento transiente). A dinâmica do processo de infecção com e sem estrutura espacial, isto é, a intensidade e velocidade de espalhamento da infecção serão comparadas. Estudaremos também como a intensidade dos acoplamentos ( $m\nu$  e  $m\chi$ ) afeta a dinâmica do processo infeccioso.

## 4.2 Metodologia

Para o modelo espacial utilizaremos o mesmo método de resolução e análise do modelo não adimensional (Runge-kutta), no entanto com algumas diferenças relativas as implementações das rotinas computacionais: no modelo anterior resolvíamos um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias (*EDO*), agora precisamos resolver este mesmo sistema em cada sítio da rede lembrando que eles interagem entre si.

Escolhemos uma malha (matriz) bidimensional  $301 \times 301$ , onde cada sítio  $(i, j)$  da matriz é visto como um vetor de seis elementos:  $T, Y, V, I, X$  e  $M$ , os quais correspondem as populações estudadas. Utilizamos condições de contorno abertas e a atualização é feita de modo assíncrona.

A cada iteração, sorteia-se aleatoriamente um sítio qualquer da rede  $(i, j)$  para atualiza-

lo. No caso das populações de vírus e sistema imune ativo precisamos analisar primeiro o processo de difusão, o qual ocorre entre os sítios vizinhos: a quantidade de população que se difunde depende do gradiente de concentração entre o sítio analisado e seus vizinho, por exemplo, se o sítio  $(i, j)$  tiver concentração de vírus igual a 0.5 e o sítio  $(i, j + 1)$  tiver 0.1, então a quantidade  $0.4/8 \times mv$  deverá ser somada a  $(i, j + 1)$  e subtraída do sítio que descendeu  $(i, j)$ , para respeitarmos a condição de conservação de massas dada pela Lei de Lavoisier. Depois a evolução temporal da população é feita pelo Runge-kutta.

Esse processo ocorrerá até que tenhamos sorteado uma quantidade suficiente de posições, dada pelo número de sítos  $(L \times L)$ . Passamos para uma segunda iteração onde todo processo descrito anteriormente é retomado, só que agora para um passo de tempo  $t + 1$ .

Com relação aos resultados apresentados, mostramos a dispersão viral na matriz e a evolução temporal em função do tempo. A discussão terá como alicerce a análise da dinâmica viral em torno da estabilidade dos três ponto de equilíbrio obtidos para o modelo sem acoplamento espacial:  $P_0$ ,  $P_1$  e  $P_2$ .

## 4.3 Resultados e Discussão

### 4.3.1 Acoplamento Espacial Homogêneo

Nesta subseção apresentaremos os resultados obtidos para os pontos  $P_1$  e  $P_2$  com difusão. A análise referente ao ponto de equilíbrio  $P_0$  é trivial e portanto optamos por não apresentá-la.

Os resultados serão apresentados na forma de dois tipos de gráficos. O primeiro avaliará a dispersão viral na matriz, ou seja a capacidade do vírus ser difundido. Para esta análise da dispersão consideramos a intensidade viral de acordo com as cores apresentadas na *Tabela 3*:

<i>Tabela 3: Código de Cores para a intensidade viral durante a dispersão.</i>	
Cor	Intensidade Viral Correspondente
preto	$V \geq 0.20$
vermelho	$0.13 \leq V < 0.20$
amarelo	$0.08 \leq V < 0.10$
verde	$0.05 \leq V < 0.08$
branco	$V \leq 0.05$

(13)

O segundo gráfico avaliará a evolução temporal das populações em função do tempo no sítio central  $i, j$ , em um segundo sítio  $i + 60; j + 60$  e um terceiro sítio  $i + 140; j + 140$  (a matriz de trabalho é uma  $301 \times 301$ ). Assumiremos que o ambiente é homogêneo, de maneira que os parâmetros do modelo são os mesmos em todos os pontos da rede e que somente o vírus e as células imunes ativas se dispersam (dispersão local).

No caso do ponto de estabilidade  $P_1$ , a infecção viral é introduzida no centro da matriz, nos vetores  $V$  dos sítios de  $(i, j)$  até  $(i - 50, j + 50), (i, j + 50), (i + 50, j + 50); (i - 50, j), (i + 50, j)$  e  $(i - 50, j - 50), (i, j - 50), (i + 50, j - 50)$ ; de forma que conseguimos obter uma grande parcela da malha com vírus inicialmente, simulando um extenso processo de infecção. A intenção simples é notarmos que independente do tamanho da infecção, quando trabalhamos com  $P_1$  ela será eliminada, ou seja, a eliminação viral ocorrerá certamente e independente das condições iniciais. Todos os outros sítios contém inicialmente em seus

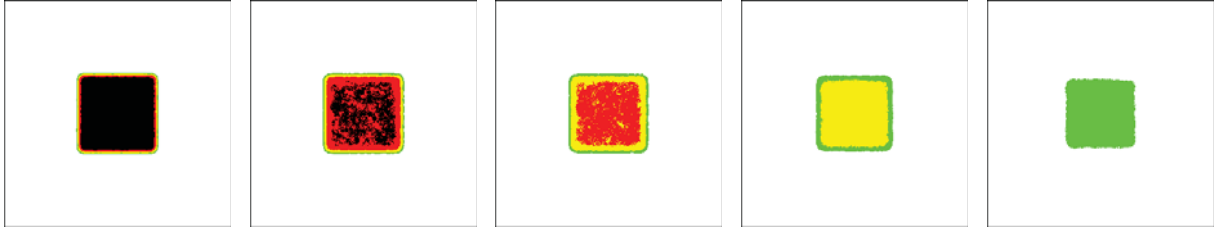


Figura 6: Dispersão da população viral com acoplamento espacial (difusão) correspondente ao estado estacionário  $P_1$ , para  $mv = mx = 0.1$ . Da esquerda para a direita temos as iterações  $t = 2, 3, 4, 5$  e  $6$ .

vetores  $T = I = 1$  e  $Y = V = X = M = 0$ .

A Figura 6 e a Figura 7 mostram a evolução temporal referente ao ponto de equilíbrio  $P_1$  para o modelo com acoplamento ( $mv = mx = 0.1$ ). A solução foi construída convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_1$  com  $R_1 \approx 0.43$ ,  $R_2 \approx 1.51$ ,  $R_3 \approx 1.79$  e  $R_4 \approx 0.663$  e com os parâmetros  $r = 0.2$ ,  $\gamma = 0.3$ ,  $\eta_s = 0.04$ ,  $\eta_c = 0.4$ ,  $\eta_g = 0.16$ ,  $\eta_n = 0.8$ ,  $\eta_1 = 0.46$ ,  $\eta_2 = 0.23$ ,  $\beta = 0.12$ ,  $\phi = 3.0$ ,  $\psi = 0.27$ ,  $\theta = 0.27$  e  $z = 6.0$ .

Na Figura 6 a intensidade viral  $\leq 0.05$  ocorre após seis passos de tempo, havendo eliminação total ao término das iterações. Como já era esperado, uma vez que utilizamos um modelo homogêneo em que todos os sítios recebem idênticos valores de parâmetros que os levarão ao mesmo ponto de equilíbrio, a eliminação da infecção torna-se também homogênea, o que pode ser observado pelos padrões de cores bem distribuídas que foram formados.

Enquanto isso, através da análise da Figura 7 observamos que a eliminação da infecção ocorre antes que o vírus chegue à borda da malha e, quanto mais afastado o sítio analisado estiver do ponto central da matriz menor a intensidade viral o atinge. Em vermelho temos  $\hat{T} = 0.54$ , em azul escuro temos  $\hat{I} \approx 1.67$ , em verde temos  $\hat{X} \approx 0.51$ , em azul claro temos  $\hat{M} \approx 0.21$  e as outras duas curvas vão para zero. Como já era previsto por Funk [2] as diferenças no comportamento das curvas são perceptíveis somente no início da evolução temporal (comportamento transiente) e quando comparamos os resultados com o gráfico de  $P_1$  obtido para o modelo não espacial concluímos que o valor de equilíbrio de cada população não foi alterado.

Para a análise do ponto de equilíbrio  $P_2$  a infecção viral é introduzida apenas no vetor  $V$  do sítio central ( $i = \frac{L}{2}, j = \frac{L}{2}$ ) da matriz, em que  $L \times L$  é o tamanho da malha, sendo

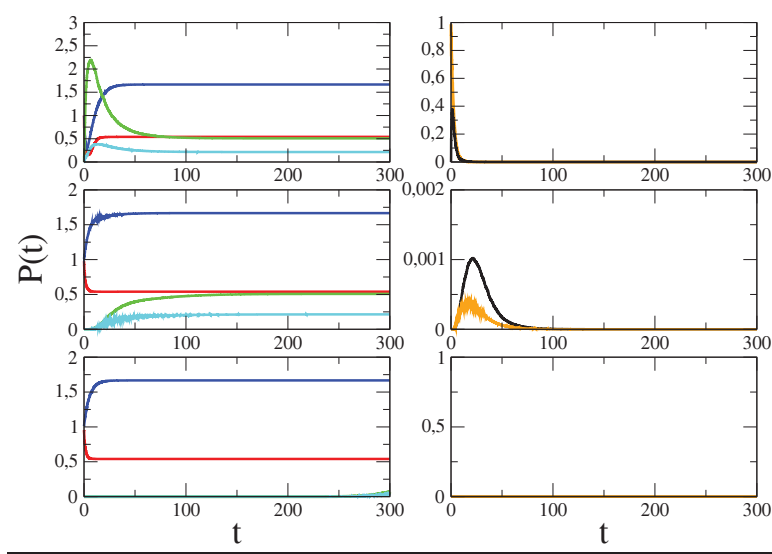


Figura 7: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional espacial, convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_1$ . De cima para baixo temos os sítios  $150 \times 150$ ,  $210 \times 210$  e  $290 \times 290$

$L = 301$ . A idéia neste caso é iniciar com uma quantidade aparentemente insignificante de sítios infectados, para que possamos notar que independente do tamanho da infecção, quando trabalhamos com  $P_2$ , ela será difundida por toda a malha, ou seja, os parâmetros adotados irão caracterizá-la como persistente. Todos os outros sítios contém inicialmente em seus vetores  $T = I = 1$  e  $Y = V = X = M = 0$ .

A Figura 8 e a Figura 9 apresentam a evolução temporal das células segundo o modelo adimensional convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_2$  com  $R_1 \approx 0.47$ ,  $R_2 \approx 2.26$ ,  $R_3 \approx 0.45$  e  $R_4 \approx 0.44$ . A solução foi construída para  $r = 0.71$ ,  $\gamma = 0.57$ ,  $\eta_s = 0.03$ ,  $\eta_c = 0.29$ ,  $\eta_g = 0.1144$ ,  $\eta_n = 0.57$ ,  $\eta_1 = 0.328$ ,  $\eta_2 = 0.23$ ,  $\beta = 0.67$ ,  $\phi = 2.14$ ,  $\psi = 0.07$ ,  $\theta = 0.29$  e  $z = 4.29$ . Em vermelho temos  $\hat{T} \approx 0.50$ , em preto temos  $\hat{Y} \approx 0.05$ , em laranja temos  $\hat{V} \approx 0.12$ , em azul escuro temos  $\hat{I} \approx 0.31$ , em verde temos  $\hat{X} \approx 2.21$  e, em azul claro temos  $\hat{M} \approx 0.48$ .

Em  $P_2$  também observamos que após as primeiras iterações (Figura 9) as soluções convergem para os valores de equilíbrio obtido no modelo compartimental e, a dispersão da infecção pela malha ocorre homogeneamente, atingindo todos os sítios da matriz incluindo os mais próximos das bordas (Figura 8).

O efeito da difusão sobre o modelo, pode ser melhor estudado nas Figura 10 e a Figura



Figura 8: Dispersão da população viral com acoplamento espacial (difusão) para o estado estacionário  $P_2$ . Da esquerda para a direita temos as iterações de número  $t = 10, 30, 60, 110$  e  $180$ .

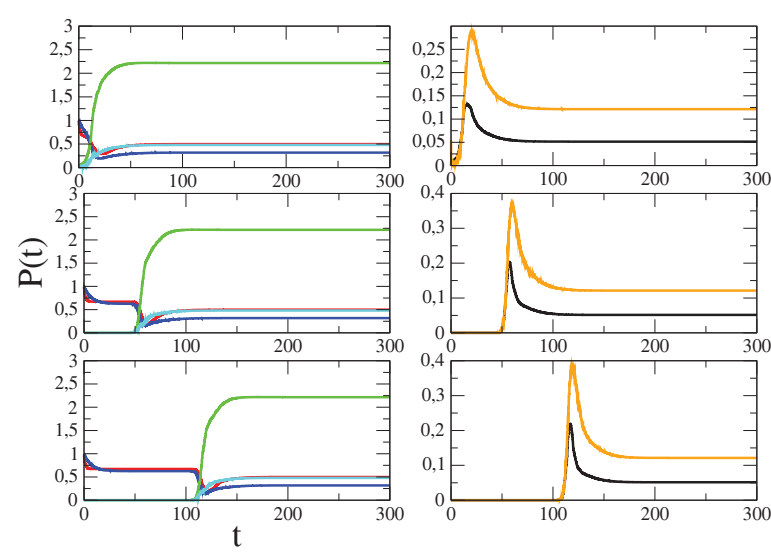


Figura 9: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional espacial, convergindo para o ponto de equilíbrio  $P_2$ . De cima para baixo temos os sítios  $150 \times 150, 210 \times 210$  e  $290 \times 290$ .

11. A Figura 10 apresenta o tempo de eliminação do vírus no sítio central  $(\frac{L}{2}, \frac{L}{2})$  e a Figura 11 o tempo de chegada do vírus aos sítios da borda  $(\frac{L}{2} + 140, \frac{L}{2} + 140)$ , ambos em função da taxa de difusão viral  $mv$  igual a taxa de difusão de células de imunes ativas  $mx$ . Para estes dois gráficos notamos que com o aumento da difusão a velocidade de eliminação viral no sítio central e a velocidade de chegada do vírus na borda da malha aumentam, mas de maneira não proporcional, uma vez que quanto maior a difusão mais suave a inclinação da curva se torna.

Em seguida, geramos mais duas curvas, nas quais mantivemos o valor de  $mx$  fixo em  $0.5$  e variamos apenas  $mv$ , mantendo todas as outras condições iguais as das Figuras 10 e 11. Deste modo poderíamos estabelecer alguma relação de comportamento das velocidades

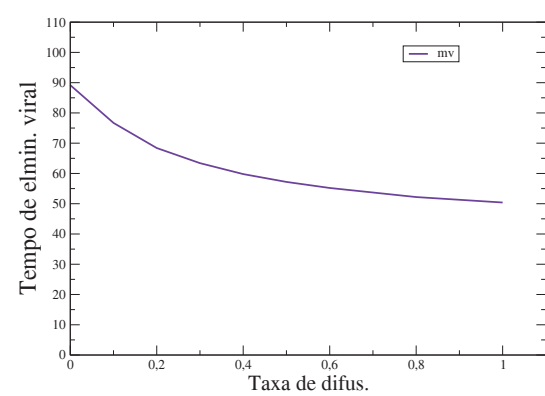


Figura 10: Análise da difusão para o ponto de equilíbrio  $P_1$ . Tempo de eliminação viral no sítio central em função da taxa de difusão  $mv$  ( $mv = mx$ ).

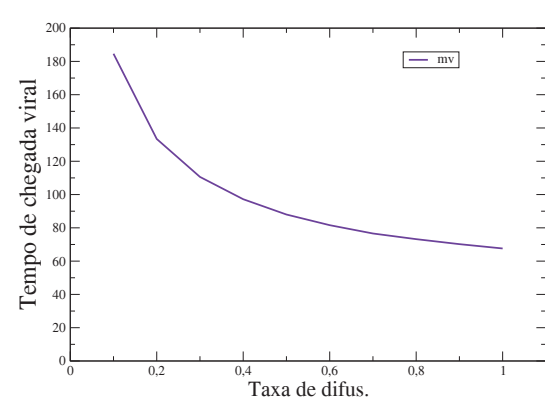


Figura 11: Análise da difusão para o ponto de equilíbrio  $P_2$ . Tempo de chegada do vírus no sítio da borda  $(\frac{L}{2} + 140, \frac{L}{2} + 140)$  em função da taxa de difusão  $mv$  ( $mv = mx$ ).

de eliminação e de chegada viral com os valores assumidos pelas taxas de difusão quando  $mv \leq mx$  e  $mv > mx$ . Os resultados obtidos para esta situação foram exatamente os mesmos, de modo que as curvas obtidas eram idênticas as Figuras 10 e 11, o que nos leva a concluir que para a ordem de grandeza das taxas de difusão com que trabalhamos, o tempo de eliminação viral e o tempo de chegada do vírus não dependem da taxa de difusão de células imunes.

Em resumo, quando a escolha dos parâmetros é tal que a situação estudada estiver associada á eliminação viral ( $P_1$ ), isto ocorrerá de maneira mais rápida em relação ao modelo compartimental e, da mesma forma se a escolha dos parâmetros estiver associada ao equilíbrio endêmico, i.e., onde as populações de células e vírus coexistem ( $P_2$ ), a ve-

locidade com que este evento ocorrerá também aumentará. Quanto as taxas de difusão, podemos afirmar que o modelo matemático é sensível apenas á variação de  $mv$  (difusão viral).

### 4.3.2 Acoplamento Espacial Heterogêneo

Até a seção anterior estávamos trabalhando com uma malha de parâmetros homogêneos, na qual cada sítio, ao fim das iterações terminaria no mesmo ponto de equilíbrio. Nesta seção trabalharemos com uma malha de parâmetros heterogêneos, repartindo nossa matriz em quatro quadrantes: o superior esquerdo e o inferior direito com seus sítios contendo os parâmetros relativos ao ponto de equilíbrio  $P_1$  e, o superior direito e o inferior esquerdo, com os sítios com os parâmetros relativos a  $P_2$ , de modo que cada referido quadrante converge para seu designado ponto de equilíbrio, atribuindo-se no runge-kutta valores que atendessem as respectivas condições para  $R_0$ ,  $R_1$  e  $R_2$ .

Inicialmente inserimos na malha uma infecção extensa exatamente como havíamos realizado para o ponto de equilíbrio  $P_1$  para a malha homogênea. O padrão de cores apresentado no gráfico de dispersão viral respeita os limites estabelecidos pela *Tabela 3* de Código de Cores para a Intensidade Viral Durante a Dispersão.

Na Figura 12 observamos que apesar da malha ser heterôgenea não houveram diferenças significativas na dispersão viral, cada quadrante resolveu individualmente a infecção para seus próprios parâmetros sem qualquer interferência dos quadrantes adjacentes. Portanto, como já esperavamos somente os parâmetros atribuídos a cada sítio podem determinar a evolução ou a eliminação da infecção.

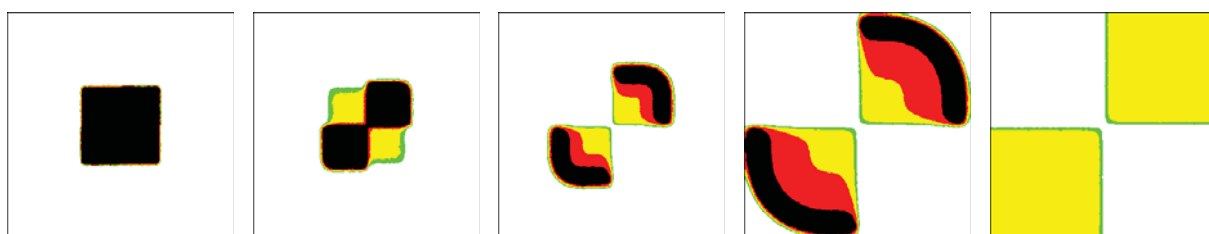


Figura 12: Dispersão da população viral com acoplamento espacial (difusão) em malha heterogênea. Da esquerda para a direita temos as iterações de número  $t = 0, 5, 18, 53$  e  $119$ .

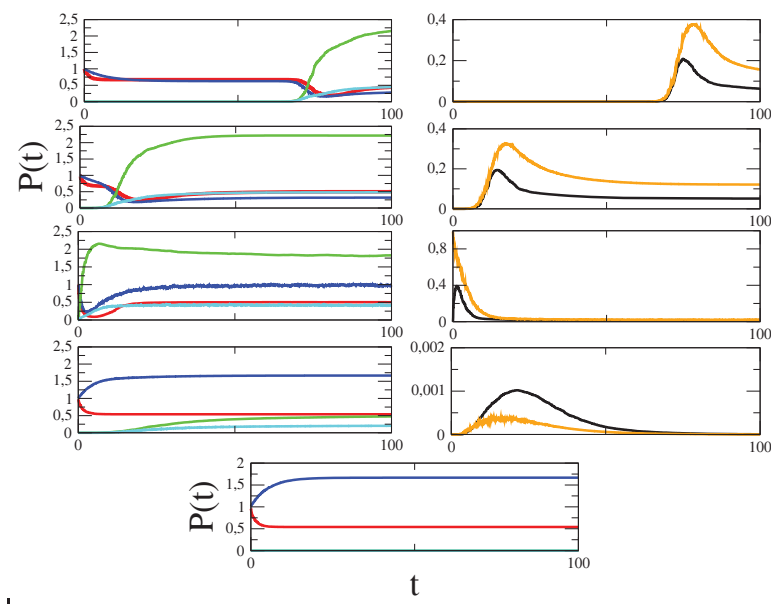


Figura 13: Evolução temporal das células segundo o modelo adimensional espacial. De cima para baixo temos os sítios  $10 \times 290$ ,  $90 \times 210$ , com parâmetros de  $E_2$ , sítio central,  $210 \times 210$  e  $290 \times 290$ , com parâmetros de  $E_1$ .

Através da Figura 13 notamos que no modelo heterogêneo, cada quadrante também converge para seus respectivos pontos de equilíbrio em relação ao modelo não espacial e as populações estabilizam-se nos mesmos valores. Comparando-se este gráfico com as *Figura 8 e 9* notamos que não houve variação do tempo de eliminação ( $P_1$ ) ou tempo de chegada viral ( $P_2$ ). Na Figura 13 deve ser ressaltado que como a infecção não atingiu o sítio de  $290 \times 290$ , sendo eliminada antes disso no seu quadrante, o gráfico que deveria conter as populações de vírus e hepatócitos infectados correspondentes a este sítio não foi construído.

## 5 Conclusão

Os resultados obtidos para modelo compartimental o qual descreve a dinâmica da infecção pelo vírus da hepatite B e sua resposta imunológica adaptativa podem ser resumidos na *Tabela 4* onde indicamos cada uma das soluções de equilíbrio e os valores limiares que determinam a estabilidade de cada uma delas.

Pontos de Equilíbrio	$R_0$	$R_1$	$R_3$
$P_0$	$\leq 1$	$\geq 1$	–
$P_1$	–	$< 1$	$\geq 1$
$P_2$	–	$< 1$	$< 1$

As soluções  $P_0$ ,  $P_1$  e  $P_2$  indicam, respectivamente, indivíduos que eliminam a infecção sem formar resposta imunológica, portadores agudos e portadores crônicos, de forma que o modelo reproduz as possíveis evoluções da doença.

Ao incluirmos difusão (modelo espacial), tanto no modelo heterogêneo como no homogêneo, os tempos de eliminação viral para  $P_1$  e chegada viral para  $P_2$  tornam-se menores em relação ao modelo compartimental, ou seja, a velocidade de eliminação ou invasão do vírus é aumentada.

Para valores da ordem de grandeza das taxas de difusão  $mv$  e  $mx$  com que trabalhamos, somente a taxa de difusão viral  $mv$  influi na dinâmica do modelo, mostrando que este modelo matemático não é sensível à  $mx$  (difusão associada às células de memória).

O modelo heterogêneo quando comparado ao modelo homogêneo, mostra que podemos ter a infecção limitada espacialmente dependendo do tipo de célula envolvida no processo de infecção, i.e., células mais permeáveis ou menos permeáveis a invasão do vírus.

## Referências

- [1] ABBAS,K.,FAUSTO, N. **Robbins Patologia-Bases Patológicas**. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- [2] FUNK, G.A.; et al. Spatial models in virus-immune dynamics. **Journal of Theoretical Biology**, v.233, p.221-236, nov.2004.
- [3] GASPAR, A.M.C. et al. **Hepatites Virais**-Triagem e Diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas.2ed.Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. 1998. Série TELELAB. Acessado em 08 de fevereiro de 2009. Disponível em [bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd0710.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd0710.pdf)
- [4] JUNG, M.C., PAPE,G.R. Immunology of Hepatitis B infection. **The Lancet: Infectious Diseases**, v.2, p.43-49,jan.2002.
- [5] KALIL, A.N., COELHO, J., STRAUSS, E. **Fígado e Vias Biliares-Clinica e Cirurgia**. 1ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora RevinteR Ltda, 2001.
- [6] MIGUEL, J.C.**Avaliação da Imunogenicidade de Vacina Recombinante Brasileira (Butag) cotra Hepatite B entre crianças do Rio de Janeiro**. 2005. 100f. Tese de Mestrado (Mestre em Biologia Parasitária). Instituto Oswald Cruz, Fundação Oswaldo Cruz - Ministério da Saúde.Rio de Janeiro.
- [7] MUNIZ, P.G. **Estudo da Eficiência da Resposta Imunológica Adaptativa**. 2007. 47f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Física Médica). Intituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Botucatu.
- [8] NOWAK,M. A., MAY,R.M.**Vyrus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology**.1.ed.Oxford: Oxford University Press, 2000. v.1. 44-51p.
- [9] PAIXÃO,J.B.A.**Gastroenterologia: Hepatites- Aspectos epidemiológicos das hepatites virais**.1.ed. Rio de Janeiro: Sociedade de Gastroenterologia (livraria Rubio), 2001.
- [10] RUGGIERO,Márcia.A.Gomes. **Cálculo Numérico: Aspectos Teóricos e Computacionais**.1ed. São Paulo:McGraw-Hill,1988.