

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA A HEPATITE B POR MEIO
DA DERIVADA FRACIONÁRIA DE CAPUTO**

LISLAINE CRISTINA CARDOSO

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutora em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

**MODELAGEM MATEMÁTICA PARA A HEPATITE B POR MEIO
DA DERIVADA FRACIONÁRIA DE CAPUTO**

LISLAINE CRISTINA CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. **Rubens de Figueiredo Camargo**

Co-orientador: Prof. Dr. **Fernando Luiz Pio dos Santos**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutora em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Cardoso, Lislaine Cristina.

Modelagem matemática para a hepatite B por meio da derivada fracionária de Caputo / Lislaine Cristina Cardoso. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo
Coorientador: Fernando Luiz Pio dos Santos
Capes: 33004064

1. Modelos matemáticos. 2. Cálculo fracionário. 3. Hepatite B. 4. Estimativa de parâmetro.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário; Estimação de parâmetros; Hepatite B; Modelagem matemática.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LISLAINE CRISTINA CARDOSO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 25 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 10:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO - Orientador(a) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Prof. Dr. EDMUNDO CAPELAS DE OLIVEIRA do(a) IMECC - UNICAMP / Universidade Estadual de Campinas, Professor Doutor JOSE PAULO CARVALHO DOS SANTOS do(a) Departamento de Ciências Exatas / UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS, Profa. Dra. ELIANA CONTHARTEZE GRIGOLETTO do(a) Faculdade de Ciências Agrônômicas / UNESP, Profa. Dra. FLÁVIA MARIA DARCIE MARQUITTI do(a) Depto. de Física da Matéria / UNICAMP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de LISLAINE CRISTINA CARDOSO, intitulada **MODELAGEM MATEMÁTICA PARA A HEPATITE B POR MEIO DA DERIVADA FRACIONÁRIA DE CAPUTO**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Prof. Dr. EDMUNDO CAPELAS DE OLIVEIRA

Professor Doutor JOSE PAULO CARVALHO DOS SANTOS

Eliana Contharteze Grigoletto
Profa. Dra. ELIANA CONTHARTEZE GRIGOLETTO

Flávia Darcie Marquitti
Profa. Dra. FLÁVIA MARIA DARCIE MARQUITTI

Dedicatória

À minha mãe Zenair, meu porto seguro.

Agradecimentos

A minha família Zenair, Ederson e Jean, por todo apoio e compreensão, sobretudo nos momentos em que a caminhada tornou-se árdua.

Ao meu orientador prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo, por ter aceito o convite de orientação. Pelo empenho, paciência e por todo auxílio no decorrer do curso. Ao meu coorientador prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos, por toda ajuda na parte computacional, pelas sugestões na apresentação do texto e pelas valiosas discussões. Ao prof. Dr. José Paulo Carvalho dos Santos e ao prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, pela contribuição como membros no Exame de Qualificação e pelas ótimas sugestões.

À todos que passaram pela sala 24 do Departamento de Bioestatística, com os quais compartilhei diariamente, ao longo desses 4 anos, as alegrias e desilusões da Pós-Graduação. Em especial à Gabriela Colovati, Marta Helena, Jairo Gomes, Leandro Marcucci e Robinsom Tavonni, pela companhia no almoço de todos os dias, pelas caronas, pelas cervejas nos finais de semana, pelas inúmeras conversas úteis e inúteis e por toda ajuda durante o curso.

À todos os professores e funcionários do Departamento de Bioestatística que de alguma forma contribuíram para que a realização desse trabalho fosse possível.

À Capes, processo número 1515153, pelo auxílio financeiro.

Por fim, não lamento por esta etapa estar acabando, simplesmente agradeço a Deus por ela ter existido!

Muito obrigada!!!

*“Nobody said it was easy
No one ever said it would be this hard”.*
The Scientist - Coldplay

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 HEPATITE B	6
2.1 Contexto histórico das hepatites virais	7
2.2 Dados epidemiológicos	10
2.3 Caracterização do vírus HBV	10
2.4 Ciclo de vida do vírus HBV	12
2.5 Transmissão	12
2.6 Sintomas	13
2.7 Evolução da doença	15
2.8 Diagnóstico	17
2.9 Tratamento	17
2.10 Formas de prevenção	18
3 CÁLCULO FRACIONÁRIO	20
3.1 Integral fracionária de Riemann-Liouville	23

3.2	Derivada fracionária	24
3.2.1	Derivada de Riemann-Liouville	24
3.2.2	Derivada de Caputo	25
3.2.3	Derivada de Grünwald-Letnikov	26
3.3	Teoria qualitativa para equações diferenciais fracionárias	27
3.3.1	Problema de valor inicial	27
3.3.2	Existência de soluções	28
3.3.3	Pontos de equilíbrio	29
3.3.4	Linearização	30
3.3.5	Estabilidade assintótica	30
4 MODELOS MATEMÁTICOS DE ORDEM FRACIONÁRIA PARA HEPATITE B		32
4.1	Fracionalização	34
4.1.1	Fracionalização para a equação de Malthus	35
4.2	Modelo para hepatite B sem terapia	36
4.2.1	Fracionalização para o modelo da hepatite B	36
4.2.2	Discussão sobre o modelo	38
4.2.3	Pontos de equilíbrio	40
4.2.4	Número reprodutivo básico	41
4.2.5	Unicidade dos pontos de equilíbrio	42
4.2.6	Análise de estabilidade	43
4.3	Modelo para hepatite B com terapia	46
4.3.1	Discussão sobre o modelo	47
5 MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS NÃO CLÁSSICO		49
5.1	Conceitos Preliminares	50
5.2	Discretização NSFD para uma EDF	51
5.2.1	Função denominador	52
5.3	Discretização NSFD para o modelo de hepatite B	53

5.4	Erro global do método NSFD	55
5.5	Convergência do método NSFD	56
6	ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS	58
6.1	Dados reais	58
6.2	Motivação para a estimação de parâmetros	59
6.3	Condições iniciais e parâmetros conhecidos	61
6.4	Formulação do problema de estimação de parâmetros	62
6.5	Resultados da estimação	63
6.6	Teste 1	65
6.6.1	Parâmetros estimados	65
6.6.2	Ordem fracionária estimada	66
6.6.3	Resultados gráficos	66
6.6.4	Coefficiente de Correlação	68
6.7	Teste 2	70
6.7.1	Parâmetros estimados	70
6.7.2	Ordem fracionária estimada	71
6.7.3	Resultados gráficos	71
6.8	Teste 3	73
6.8.1	Comparação entre os ajuste do modelo de ordem inteira e de ordem fracionária	73
6.8.2	Função objetivo	73
6.8.3	Resultados gráficos	74
6.9	Teste 4	76
6.9.1	Conjunto de dados P_{18}	76
6.9.2	Conjunto de dados P_2	77
7	RESULTADOS NUMÉRICOS	78
7.1	Modelo sem terapia	78
7.1.1	Solução livre da doença	79

	x
7.1.2 Solução infecciosa	81
7.1.3 Influência do parâmetro τ	82
7.2 Modelo com terapia	84
7.2.1 Influência da terapia na solução do modelo	84
8 CONCLUSÃO	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
APÊNDICE	101
A NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO	101
B DISCRETIZAÇÃO NSFD	103
C FUNÇÃO <i>FMINSEARCHBND</i>	104

Lista de Figuras

	Página
1 Baruch Blumberg. Fonte: Fonseca (2010).	8
2 Estrutura HBV. Fonte: Fonseca (2010).	9
3 Partícula viral HBV. Fonte: Lee & Ahn (2011).	11
4 Formas de contágio. Fonte: Epidemiológico (2019).	13
5 Icterícia. Fonte: Saúde (2018).	14
6 Evolução no fígado. Fonte: Saúde (2018).	15
7 Evolução da infecção pelo vírus HBV.	16
8 Dinâmica da infecção pelo vírus HBV.	32
9 Comparação da SI e da SF com dados reais, descritos na Tabela (7), para $\alpha = 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1$, $c = 1.0325$, e os pacientes (a) P_{16} , (b) P_2 , t em dias.	60
10 Teste 1: Ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente submetido ao tratamento com LMV/FCV durante 84 dias. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático.	67
11 Teste 1: Diagrama de dispersão.	69
12 Teste 2: Ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente submetidos ao tratamento com LMV durante 84 dias. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático.	72
13 Teste 3: Função objetivo para o SI e para o SF.	74

14	Teste 3: Ajuste dos modelos de ordem inteira e de ordem fracionária aos dados de pacientes. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático. Figuras do lado esquerdo indicam o ajuste por meio do modelo de ordem fracionária. Figuras do lado direito indicam o ajuste por meio do modelo de ordem inteira.	75
15	Teste 4: Convergência do parâmetros \times número de iterações para P_{18} .	76
16	Teste 4: Convergência dos parâmetros \times número de iterações para P_2 .	77
17	Solução numérica para o modelo (17) com $\alpha = 0.84, 0.88, 0.92, 0.96, 1$ e a SI ao longo do tempo t (dias), $R_0 < 1$	80
18	Solução numérica para o modelo (17) com $\alpha = 0.84, 0.88, 0.92, 0.96, 1$, ao longo do tempo t (dias), $R_0 > 1$	81
19	Influência do parâmetro τ na solução do modelo 17 com $\alpha = 0.84$, ao longo do tempo t (dias).	83
20	Comparação para $\eta = \epsilon = 0.01$ e $R_0 > 1$, para $t \leq 45$ dias e $\eta = \epsilon = 0.9$ para $t > 45$ dias, $t = 200$ dias; $\alpha = 1$	85

Lista de Tabelas

	Página
1 Drogas utilizadas contra a hepatite B crônica	18
2 Vacinação contra hepatite B	19
3 Variáveis de estado	38
4 Descrição dos parâmetros para o modelo (17)	38
5 Erro de truncamento global das aproximações obtidas pelo NSFD	56
6 Ordem de convergência do método NSFD	57
7 Dados demográficos e virológicos	59
8 Parâmetros biológicos	62
9 Valores estimados	65
10 Estimativa para α	66
11 Coeficiente de Pearson ρ	70
12 Valores estimados.	71
13 Estimativa para α	71
14 Estimação de parâmetros para o sistema de ordem inteira e sistema de ordem fracionária.	73
15 Parâmetros de entrada e saída da função <i>fminsearchbnd</i>	104

MODELAGEM MATEMÁTICA PARA A HEPATITE B POR MEIO DA DERIVADA FRACIONÁRIA DE CAPUTO

Autor: LISLAINE CRISTINA CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Co-orientador: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

RESUMO

Este trabalho apresenta uma investigação matemática e numérica da hepatite B por meio de modelos de ordem não inteira. Conceitos acerca da teoria do cálculo fracionário e de estabilidade para sistemas de ordens arbitrárias são abordados. Como aplicação, dois modelos formulados por meio de equações diferenciais fracionárias são introduzidos. O primeiro modelo é formulado sem parâmetros que indiquem a presença de terapia contra a doença, enquanto o segundo modelo considera a ação antiviral. A razão de reprodução básica e a análise de estabilidade são consideradas nos dois casos. Além disso, com intuito de analisar o comportamento das soluções para ambos os modelos, um estudo sobre o método de diferenças finitas não clássico é mostrado, bem como simulações numéricas são apresentadas. Os resultados numéricos mostram que as soluções convergem para o ponto de equilíbrio, conforme predito na análise de estabilidade. Para o modelo com terapia, visando encontrar a curva que ajusta os dados de pacientes, alguns parâmetros, incluindo a ordem da derivada fracionária, são estimados. Resultados da estimação mostram que a curva que se ajusta melhor aos dados reais possui ordem não inteira.

MATHEMATICAL MODELLING TO HEPATITIS B BY CAPUTO'S FRACTIONAL DERIVATIVE

Author: LISLAINE CRISTINA CARDOSO

Adviser: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Co-Adviser: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

SUMMARY

This work presents a mathematical and numerical investigation of hepatitis B using non-integer order models. Concepts about fractional calculus and stability theory to arbitrary orders systems are discussed. We apply fractional differential equations to two models, the first disregarding the use of drug therapy and the second considering drug therapy. The first model is formulated without parameter that indicate the drug therapy. The second one, consider the drug therapy. The basic reproductive number and the stability analysis are considered in both cases. Moreover, for analyzing the solutions of models, a study about the numerical method Nonstandard Finite Difference Schemes is shown, as well as the numerical simulations are presented. The numerical results shows that the solutions converges to the equilibrium point, as predicted by stability analysis. In order to find the curve that fits the data, we estimated some parameters, including the order of the fractional derivative. Estimation results show that the curve that best fits the data has a non-integer order.

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B é causada pelo vírus HBV. Essa infecção é um dos principais fatores que podem levar à cirrose e ao câncer de fígado. Estima-se que um terço da população mundial já esteve em contato com o vírus HBV e mais de 350 milhões de pessoas sejam portadores crônicos da doença. Isso faz com que tal enfermidade seja considerada um grave problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (Ferreira, 2000). No Brasil, pelo menos 15% da população está infectada com o vírus HBV e cerca de 1% das pessoas possuem a doença na forma crônica (Lúcio, 2015; Dias et al., 2015; Oliveira et al., 2017).

O vírus HIV e o vírus HBV compartilham as mesmas formas de transmissão no homem, ou seja, são transmitidos principalmente, por meio de relações sexuais sem proteção e por meio do contato com sangue e materiais contaminados. Isso contribui para um grande número de casos da co-infecção do HIV/HBV. Os principais sintomas da hepatite B são febre, fadiga, perda de apetite, vômito, entre outros (Dias et al., 2015; Lúcio, 2015; Dahari et al., 2009).

Em virtude destes fatores, tem-se estudado novas formas de prevenção, controle e erradicação da doença. Do ponto de vista matemático, novas ferramentas que auxiliam a compreender a dinâmica da doença vêm surgindo, e entre essas ferramentas podemos destacar modelagem matemática. A modelagem matemática no estudo de doenças é feita através de equações que descrevem a interação entre a população e o ambiente, resultando numa análise detalhada a respeito do problema (Bassanezi, 2006; Murray, 2001).

A primeira descrição por meio de um modelo matemático da interação entre células saudáveis, células infectadas e o vírus HBV, ocorreu no trabalho

de Nowak et al. (1996). Nesse trabalho o autor mostra que a solução do modelo proposto se ajusta a um conjunto de dados reais, e assim descreve a dinâmica viral. Posteriormente, Perelson (2002) utiliza o mesmo modelo para descrever a dinâmica do HIV. A partir disso, diversos estudos têm modificado o modelo usado por Nowak et al. (1996), visando encontrar um modelo que descreva com precisão resultados clínicos obtidos. Esses estudos incluem novos parâmetros e estados variáveis, como população de células efectoras¹, células imunes², entre outros (Zhou & Sun, 2014; Perelson, 2002; Nowak et al., 1996; Ciupe et al., 2007; Forde et al., 2016),

A iniciativa proposta por Nowak et al. (1996), reflete atualmente a relevância que a matemática aplicada possui como ferramenta auxiliar na elucidação e compreensão de fenômenos físicos e biológicos. É evidente que as pesquisas com relação a hepatite B não devem ser norteadas pelo empirismo, intuição ou experiência prévia, mas sim pelo raciocínio quantitativo, devidamente alimentado pela experimentação. A complexidade da doença deve ser desvendada por uma abordagem conjunta de dados experimentais e novas metodologias no processo de modelagem matemática (Yang, 2001).

Nesse sentido, o cálculo de ordem não inteira, tradicionalmente conhecido como Cálculo Fracionário (CF), tem obtido relevância na modelagem de diversos problemas advindos da química, física, medicina, biomatemática, entre outros (Carmargo & de Oliveira, 2015; Diethelm et al., 2005; Podlubny, 1999; Gómez, 2017; Eroglu et al., 2017; Atangana, 2016; Cardoso et al., 2018b, 2017b; Cardoso & Carmargo, 2015). Uma das maiores vantagens da utilização de operadores fracionários consiste no fato de que tais operadores possuem mecanismos para a incorporação de propriedades de memória de vários materiais e fenômenos. Isso se dá devido ao

¹As células efectoras são células que fazem parte do sistema imunológico do organismo. Tais células agem somente através de um estímulo, como a presença de vírus no organismo e permanecem no organismo apenas por alguns dias, sendo degradadas após a neutralização do antígeno (Oliveira et al., 2017).

²Células imunes são aquelas que responsáveis pela retirada de agentes ou moléculas estranhas do organismo de todos os seres vivos (Lúcio, 2015).

comportamento não local dos operadores fracionários, ou seja, calcular a derivada fracionária de uma função no tempo t implica conhecer o valor da função no tempo $t - 1$ (Saeedian et al., 2017; Ahmed et al., 2006; Arafa et al., 2016).

Embora diversas técnicas analíticas estejam sendo propostas para resolver equações diferenciais fracionárias (EDFs), encontrar soluções analíticas de forma explícita, nem sempre é uma tarefa fácil. Com isso, surge a necessidade de obter valores aproximados para solução de tais equações, através de métodos numéricos. Na literatura ainda são relativamente poucos os métodos numéricos encontrados e, além de dependerem da definição do operador fracionário utilizado, suas implementações possuem alto custo computacional, devido a característica de memória hereditária (Salgado, 2015).

Dentre os métodos para se determinar soluções numéricas de equações diferenciais de ordem não inteira, segundo os operadores de Riemann-Liouville e de Caputo, destacam-se aqueles obtidos a partir da definição do operador de Grünwald-Letnikov (GL), como o método numérico GL (Scherer et al., 2011) e o método de diferenças finitas não clássico (NSFD) (*Nonstandard Finite Difference Schemes*, em inglês) (Mickens & Smith, 1990; Mickens, 2005).

Com base no método de diferenças finitas clássico, Mickens & Smith (1990) propuseram o método NSFD, inicialmente para obter soluções aproximadas para EDOs e EDPs. Esse método, diferentemente do método clássico, que utiliza um espaçamento h fixo, leva em conta uma função denominador dependendo de h e de um conjunto de parâmetros λ , ou seja, $\phi = \phi(h, \lambda)$ (Mickens & Smith, 1990; Ongum et al., 2013; Strikwerda, 2004; Cardoso et al., 2016a). A primeira aplicação do método NSFD, em um sistema de ordem fracionária, foi feita para o modelo de Brusselator (Ongum et al., 2013), no qual os autores utilizam o operador GL para discretizar um modelo de ordem não inteira com derivada de Caputo. A partir disso, inúmeros estudos têm se concentrado em obter métodos numéricos para resolver EDFs (Ongum et al., 2013; Cresson & Szafranska, 2016; Zayernouria & Matzavinosc, 2016).

A modelagem consiste na arte (ou tentativa) de descrever por meio de códigos e símbolos um determinado problema em estudo. Os modelos são descritos em termos das variáveis de estado (populações que fazem parte do estudo) e dos parâmetros. Quanto maior é a proximidade do modelo com a realidade mais complexo ele será. Isto implica em um número maior de equações e de parâmetros envolvidos. Em particular, os parâmetros podem ser conhecidos a partir de valores reportados na literatura ou podem ser desconhecidos.

Quando se buscam modelos que descrevam adequadamente os dados experimentais, na maioria das vezes, um ou mais parâmetros não possuem valores conhecidos ou os valores apresentados na literatura são distintos. Assim surge a necessidade de conhecer tais valores, ou seja, fazer a estimação dos mesmos.

A técnica de estimação de parâmetros é apresentada como um problema de otimização sobre uma função objetivo na forma de mínimos quadrados. O método de mínimos quadrados consiste em minimizar o quadrado da diferença entre o valor do modelo e o valor experimental. Em tais problemas, havendo um conjunto de dados disponíveis, escolhe-se um modelo matemático e busca-se minimizar a soma dos quadrados das distâncias, denominadas resíduos, entre cada um dos pontos dados e a curva ajustada. Em outras palavras, os parâmetros do modelo matemático devem ser estimados de maneira a minimizar a distância entre o valor teórico predito e o valor experimental. Desta forma, após a estimação, a função objetivo deve apresentar um valor mínimo (Madsem et al., 2004).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho é, a partir do modelo proposto por Nowak et al. (1996), apresentar dois modelos para descrever a dinâmica do vírus HBV. Esses modelos serão analisados e formulados com base na teoria do CF por meio de derivadas de Caputo. Para encontrar aproximações para as soluções o método NSFD será utilizado. Além disso, alguns parâmetros do modelo serão estimados, bem como a ordem da derivada fracionária que melhor se ajusta aos dados.

A importância desse estudo se dá pelo fato de quanto mais se conhece

a respeito da doença e o modo como ela se propaga, mais eficazes serão os métodos para impedir a transmissão viral, e o estudo de ações preventivas, como por exemplo, campanhas de vacinação.

O texto está dividido como segue. O capítulo 2 apresenta conceitos referentes a hepatite B, como principais sintomas, formas de transmissão, fases e formas de prevenção da hepatite B. O capítulo 3 apresenta as definições de integral de Riemann-Liouville (RL), derivada de Riemann-Liouville, derivada de Caputo e derivada de GL. Conceitos de teoria qualitativa para EDFs são abordadas. No capítulo 4 são introduzidos e discutidos dois modelos que descrevem a dinâmica do vírus HBV ao longo do tempo, bem como é proposta, originalmente, a versão fracionária dos modelos apresentados. É demonstrado de modo analítico, a estabilidade assintótica para os pontos de equilíbrio. No capítulo 5 o método numérico NSFD é apresentado. Algumas questões, referentes ao erro e convergência do método são abordadas de forma numérica. No capítulo 6 os parâmetros estimados são apresentados. O capítulo 7 mostra os resultados numéricos obtidos para ambos os modelos apresentados. Esse estudo é finalizado com as principais conclusões do trabalho, bem como a lista de referências bibliográficas utilizadas e o Apêndice.

2 HEPATITE B

A hepatite B pertence ao grupo das hepatites virais, que são infecções causadas por vírus, onde a necrose e a inflamação são direta e indiretamente responsáveis pelos sintomas da doença. Fazem parte desse grupo as hepatites A, C e D. Alguns autores ainda incluem as hepatites E, F e G Oliveira et al. (2017). Desde sua primeira descrição, há mais de 30 anos, a infecção pelo vírus HBV é uma das principais causas de hepatopatia crônica, cirrose e hepatocarcinoma em todo o mundo (Lúcio, 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas com o vírus HBV e aproximadamente 2 milhões de pacientes morrem todos os anos devido a complicações da doença (Saúde, 2018). Esse número é duas vezes maior que o número de infectados pela hepatite C e dez vezes superior aos infectados pelo vírus HIV, causador da AIDS. Como ambas as doenças, hepatite B e AIDS, possuem formas similares de transmissão, cerca de 10% das pessoas que estão infectadas com o vírus HIV também são infectadas com o vírus HBV (Oliveira et al., 2017; Lúcio, 2015). Nesse sentido, apresentaremos a seguir o contexto histórico das hepatites virais, as principais características para a hepatite B, como a caracterização do vírus, principais sintomas, formas de transmissão e prevenção da doença.

2.1 Contexto histórico das hepatites virais

A história das hepatites virais remonta vários milênios. Manuscritos da literatura chinesa, com mais de cinco mil anos, faziam referência a icterícia³ na população. Alguns escritos de Hipócrates (400 a.C.) mostraram indícios de que a icterícia seria de origem infecciosa e decorrente de problemas no fígado. O acúmulo de líquido no abdômen (ascite) seria proveniente de alguma doença crônica nesse mesmo órgão (Fonseca, 2010).

No século XVIII, o termo hepatite aparece pela primeira vez no trabalho “*Historia hepatica sem Thoria et práxis omnius morborum hepatitis et bilis*”, publicado por *Bianchi, J.B.* (Fonseca, 2010; Krugman et al., 1967).

Em 1895 surge o primeiro documento científico destacando uma forma de hepatite, provavelmente transmitida por via parenteral. Esse documento relata o caso de trabalhadores do porto de Bremen, na Alemanha, que haviam recebido uma vacina contra a varíola, preparada a partir de linfa humana⁴, e desenvolveram icterícia após a aplicação. Esse documento relata sintomas, tais como fadiga, anorexia, queixas digestivas, icterícia e por vezes, intenso prurido cutâneo. Depois de excluídas outras hipóteses, deduziu-se que a vacina seria a possível causa da doença (Schimid, 1994; Fonseca, 2010).

Outro fato histórico de destaque ocorreu durante a primeira guerra mundial (1917-1919), na qual o número de casos de hepatite ganhou proporções de pandemia⁵, acometendo milhares de soldados. Durante a segunda guerra mundial, vários estudos revelaram casos de hepatite aguda, entre indivíduos que passaram por transfusão sanguínea. Documentos apontam que em 1942, uma epidemia de hepatite afetou 28.585 militares americanos ocasionando 62 óbitos. O responsável por tal surto seria um lote de vacina contra febre amarela, estabilizada com soro

³Sintoma característico da hepatite B, como será visto adiante.

⁴É um líquido transparente ou de coloração clara, que circula através dos vasos linfáticos. A composição da linfa é semelhante a do sangue, exceto por não possuir hemácias.

⁵É a disseminação de uma doença infecciosa em uma população, localizada em uma grande região geográfica.

humano (Schimid, 1994; Reuben, 2002).

Com o passar dos anos, intensificaram-se as pesquisas e alguns agentes causadores da hepatite foram identificados. Entre os anos de 1963 e 1984 foram descobertos os agentes causadores das hepatites A, B, C e D (Fonseca, 2010).

A descoberta do vírus HBV ocorreu de forma acidental. Em 1963, durante um estudo sobre anticorpos contra lipoproteínas séricas⁶ em pacientes que tinham recebido transfusão de sangue, o geneticista americano Baruch Blumberg⁷, apresentado na Figura 1, identificou no soro de um indivíduo australiano, a presença de um antígeno que reagia com o soro de dois pacientes hemofílicos politransfundidos⁸ (Blumberg, 2003; Fonseca, 2010). A este antígeno foi dado o nome de antígeno Austrália (AgAu), em virtude do local de origem da amostra do paciente.



Figura 1: Baruch Blumberg. Fonte: Fonseca (2010).

Em 1967, Blumberg e seus colaboradores sugeriram pela primeira vez, que a alta frequência do AgAu no soro de pacientes com hepatite aguda, poderia estar relacionada com um suposto vírus introduzido, entre humanos, por transfusões de sangue. A partir disso, Blumberg e sua equipe intensificaram as pesquisas e encon-

⁶Quantidade de um determinado agregado molecular responsável pelo transporte de lipídeos em meios líquidos.

⁷Em 1978 Baruch Blumberg ganhou do prêmio Nobel de Medicina por tal descoberta.

⁸Que haviam recebido várias transfusões sanguíneas.

traram no soro de um portador crônico do antígeno Austrália numerosas partículas, algumas com formato esférico e outras com formato tubular. As partículas esféricas mediam cerca de 22nm de diâmetro, enquanto as tubulares, 22nm de largura e 150nm de comprimento. Tais partículas reagem com o soro dos pacientes convalescentes⁹ de hepatite (Dane et al., 1970; Blumberg, 2003).

Em 1970 foi descoberta uma terceira partícula de forma esférica e medindo cerca de 42nm de diâmetro. Em 1971, Almeida & Rubenstein (1971) caracterizaram tal partícula, chamada de partícula de Dane, como sendo o pacote viral completo do HBV. A partícula de Dane era constituída de um invólucro externo e um núcleo, sendo que o invólucro externo correspondia ao antígeno Austrália, o que passou a ser designado de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg). Estudos posteriores confirmaram que a partícula de Dane representava o virion completo do HBV. A partícula de Dane pode ser vista na Figura 2.

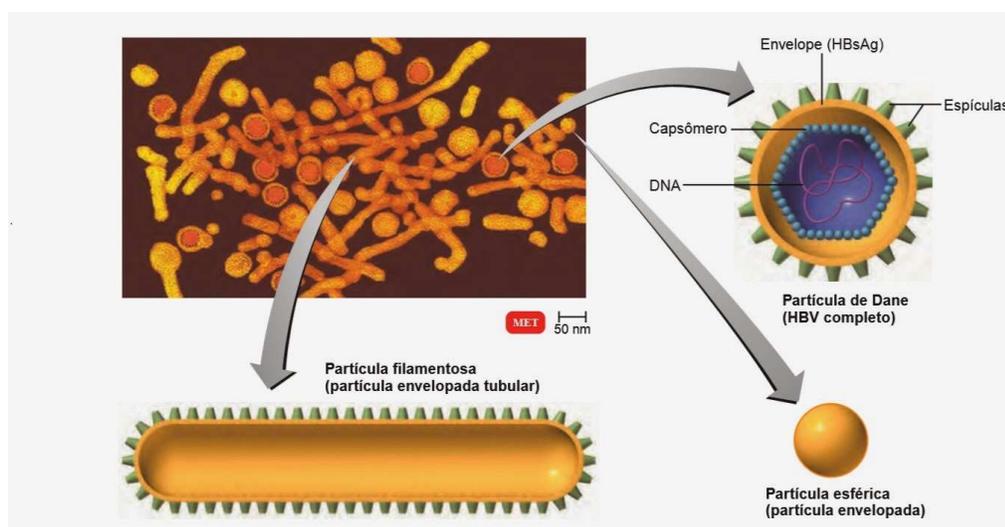


Figura 2: Estrutura HBV. Fonte: Fonseca (2010).

A evolução da pesquisa científica possibilitou, em 1981, a descoberta da vacina contra o vírus HBV. Essa vacina, derivada do plasma (sangue), era bem tolerada e protegia com eficácia de 95%. Em 1986 tal vacina foi substituída por uma

⁹Aqueles que estão em fase de recuperação.

vacina produzida por engenharia genética, que até hoje é utilizada. Hoje essa vacina faz parte do calendário brasileiro de vacinação.

2.2 Dados epidemiológicos

A infecção pelo vírus HBV é um fator que afeta a saúde pública no mundo todo. A perda de qualidade de vida dos pacientes, bem como os gastos em tratamentos requerem esforços para desenvolver medidas eficazes de prevenção e controle. Seguem alguns dados que refletem a proporção da doença.

1. No mundo (Saúde, 2018)

- 350 a 400 milhões de portadores crônicos da hepatite B;
- 6.2% dos casos estão na região do Pacífico Ocidental e 6.1% na região Africana;
- Mais de 1 milhão de mortes no ano de 2015;
- 560.000 novos casos de câncer de fígado por ano, dos quais 80% apresentam hepatite B crônica.

2. No Brasil (Epidemiológico, 2019)

- 218.257 casos confirmados de hepatite B entre os anos de 1999 a 2016;
- Do total de casos confirmados, 35.2% estão na região Sudeste, 31.6% na região Sul, 14.3% na região Norte, 9.7% no Nordeste e 9.2% Centro-Oeste.
- Do ano 2000 até o ano de 2016 foram registrados 14.172 óbitos associados a hepatite B;

2.3 Caracterização do vírus HBV

O HBV é um vírus de DNA da família *Hepadnaviridae*, que pertence ao gênero *Hepadnavirus* com genoma de DNA bicatenar (dupla hélice) circular. Ele é revestido por duas camadas: uma externa, chamada de envelope, constituída pelo

HBsAg (antígeno s (de superfície)) e uma interna, constituída pelo HBcAg (antígeno c ou *core*) do vírus da hepatite B. A partícula viral do HBV tem cerca de 40 nanômetros de diâmetro e pode ser filamentosa ou esférica (Dahari et al., 2009). A partícula viral¹⁰ pode ser vista na Figura 3.

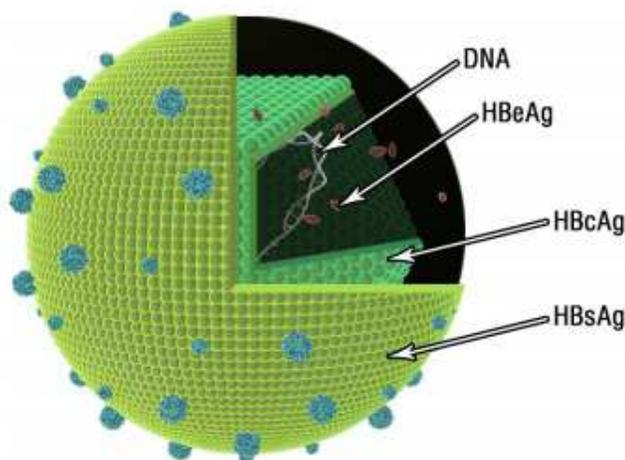


Figura 3: Partícula viral HBV. Fonte: Lee & Ahn (2011).

O vírus HBV possui genoma distinto da maioria dos vírus, por possuir *frames* de leitura sobrepostos e por estar dependente da transcriptase reversa¹¹. Esse vírus tem predileção pela infecção dos hepatócitos (células) do fígado. Ele multiplica-se no núcleo da célula infectada, utilizando as enzimas de replicação de DNA da própria célula humana. A sua replicação consiste na formação de RNA a partir do genoma de DNA, que são usados na síntese das proteínas virais, e RNA especial, que depois é convertido em DNA pela enzima transcriptase reversa (Oliveira et al., 2017; Lúcio, 2015; Ferreira, 2000).

¹⁰Durante a infecção pelo HBV circulam dois antígenos o HBsAg e o HBeAg. Os antígenos estimulam a resposta imune na pessoa infectada resultando na circulação de três anticorpos, o anti-HBc (IgM e IgG), o anti-HBe e o anti-HBs.

¹¹A transcriptase reversa é uma enzima denominada DNA polimerase ou RNA dependente, que é responsável por realizar o processo de transcrição, que corresponde a uma cópia invertida, do modo contrário ao padrão celular. Em outras palavras, essa enzima polimeriza moléculas de DNA a partir de moléculas de RNA, o oposto do que comumente ocorre nas células. Os vírus que dependem desse processo são ditos retrovírus.

2.4 Ciclo de vida do vírus HBV

Quando o vírus atinge a corrente sanguínea humana, a sua resposta inicial é ligar-se a uma célula capaz de suportar a sua replicação. Na maioria dos casos essa replicação ocorre nas células do fígado, mas é possível ocorrer replicação do vírus em outros locais (Alvariz, 2006). Nessa fase o vírus ataca a membrana dos hepatócitos e a partícula *core*¹² entra em tais células. Então, essa partícula libera o seu conteúdo de DNA e o DNA da polimerase (proteína), no núcleo das células do fígado. Dentro do núcleo da célula, o DNA do vírus HBV induz as células do fígado a produzirem várias substâncias, como o RNA mensageiro, proteínas de superfície (HBs), proteína *core* (HBc), DNA polimerase, proteína Hbe e outras proteínas desconhecidas (Lewin et al., 2001; Lúcio, 2015; Ferreira, 2000).

O vírus HBV é resistente e pode sobreviver ativo no ambiente externo por vários dias, o que dificulta o controle da doença. Por exemplo, em alicates utilizadas por manicures, o vírus pode permanecer por mais de uma semana, sendo potencialmente infectante (Saúde, 2018).

2.5 Transmissão

A infecção do vírus HBV pode ocorrer, na maioria dos casos, por meio de relações sexuais, transfusões sanguíneas ou transmissão vertical¹³. Entretanto, há outras formas de contágio, como mostra a Figura 4.

¹²É a estrutura interna ou núcleo da partícula viral.

¹³É aquela que é transmitida de mãe para filho durante a gestação.

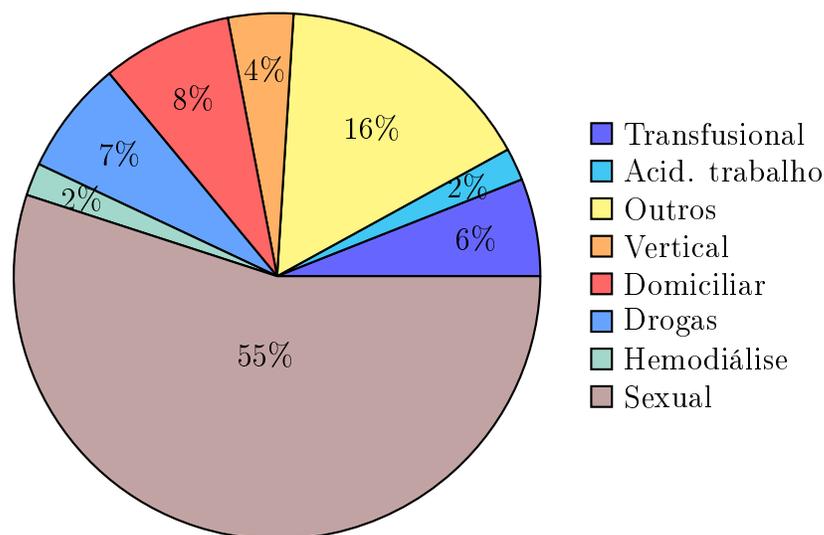


Figura 4: Formas de contágio. Fonte: Epidemiológico (2019).

Devido ao fato de que a infecção pode ocorrer por meio do contato com sêmen, saliva e secreções vaginais durante relação sexual desprotegida, a hepatite B está incluída no grupo de DSTs (doenças sexualmente transmissíveis).

A transmissão sanguínea ocorre por meio do compartilhamento de seringas com sangue contaminado. Essa prática é comum entre usuários de drogas injetáveis, em acidentes com material perfurante contaminado, entre trabalhadores da área da saúde, por meio de pequenos ferimentos presentes na pele e nas mucosas, na hemodiálise e por transfusão de sangue, quando o doador é portador do vírus (Ferreira, 2000; Reid & Dienstag, 1997).

Alguns grupos populacionais são considerados de alto risco para aquisição do vírus HBV, como profissionais de saúde das áreas médico-odontológicas, hemodialisados, homossexuais, hemofílicos, prostitutas, toxicômanos, imunossuprimidos e deficientes mentais (Ferreira, 2000).

2.6 Sintomas

O período de incubação do vírus HBV dura, em média, de 1 a 4 meses. Desse modo, os sintomas da infecção não aparecem imediatamente após o contágio.

Somente após o segundo ou terceiro mês depois da contaminação, o indivíduo infectado começa a perceber os primeiros sinais (Lúcio, 2015). Em alguns casos, os primeiros sinais da doença podem demorar até seis meses para se manifestar. A seguir serão descritas as duas fases distintas da infecção pelo vírus HBV.

Fase aguda: Inicialmente todos os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda. Nessa fase os sintomas são semelhantes aos sintomas das outras hepatite virais, iniciando com febre, mal estar geral, falta de apetite, cansaço fácil, coceira no corpo e urina escura. Esses sintomas podem progredir até o desenvolvimento de icterícia (coloração amarelada nas mucosas e pele). Após cerca de 15 dias, os sintomas diminuem e depois de 6 a 8 semanas a icterícia tende a desaparecer (Ferreira, 2000; Souto et al., 2007; Lúcio, 2015). A Figura 5 mostra um indivíduo com icterícia.



Figura 5: Icterícia. Fonte: Saúde (2018).

Em alguns casos, a fase aguda pode passar despercebida e assintomática. Essa fase pode durar até seis meses e a maioria dos pacientes conseguem eliminar o vírus do organismo e curar-se definitivamente. Somente em 5% dos casos o vírus permanece e a hepatite B pode tornar-se crônica ou o vírus pode permanecer inativo no organismo.

Fase crônica: A evolução da doença para a forma crônica ocorre quando o paciente permanece com o vírus por mais de seis meses. Essa fase pode permanecer

assintomática durante muitos anos. A evolução dessa forma da doença depende de fatores como a replicação viral, a resposta do sistema imunológico, o consumo de álcool e demais infecções por outros vírus. Essa evolução pode levar o paciente a desenvolver cirrose hepática¹⁴ ou câncer de fígado.

A Figura 6 apresenta a evolução no fígado de um indivíduo. A imagem a esquerda mostra um órgão saudável, a imagem central apresenta o órgão com cirrose, decorrente de um paciente portador de hepatite B e a imagem a direita apresenta o órgão com carcinoma hepatocelular (HCC), decorrente de um paciente com cirrose.



Figura 6: Evolução no fígado. Fonte: Saúde (2018).

2.7 Evolução da doença

A partir da fase aguda, a hepatite B pode evoluir para a fase crônica, a qual acaba ocasionando sérias lesões no fígado (Souto et al., 2007), ou pode evoluir de forma que a pessoa é chamada de portadora sã do vírus, na qual o paciente consegue conviver bem com a doença, sem muitas alterações no quadro clínico e sem maiores complicações (Lúcio, 2015; Silva et al., 2012). A Figura 7 apresenta a evolução da doença¹⁵.

¹⁴É o resultado final de anos de agressões ao fígado, o que provoca a substituição do tecido hepático normal por nódulos e tecido fibroso.

¹⁵O transplante de fígado é uma opção de tratamento para a hepatite B crônica em fase de cirrose avançada ou câncer. Melhoras nas técnicas operatórias e novos medicamentos, têm reduzido a recidiva da hepatite após o transplante e melhorado a expectativa de vida (Silva et al., 2012).

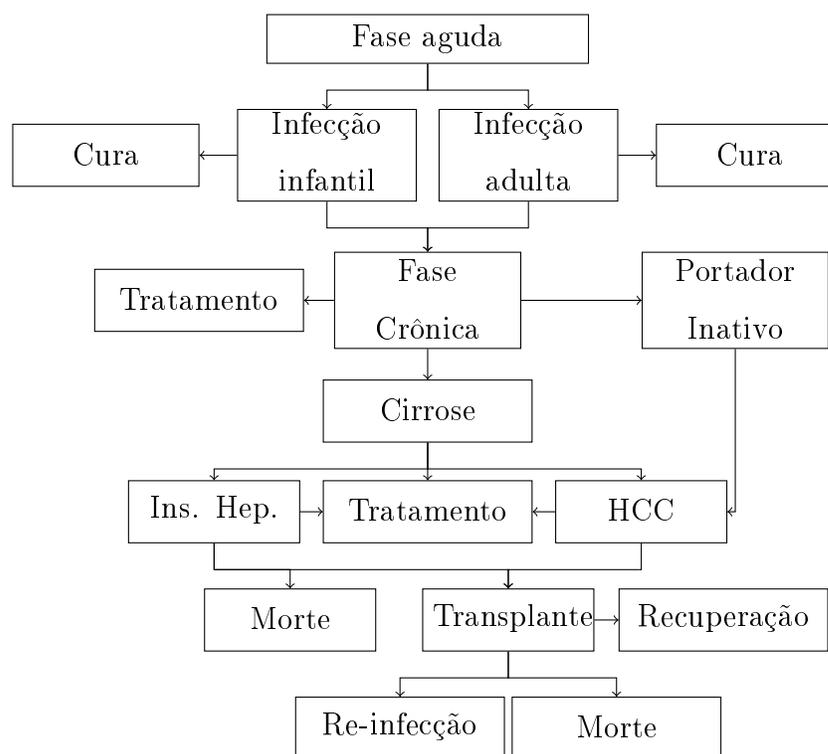


Figura 7: Evolução da infecção pelo vírus HBV.

Quanto mais jovem for a pessoa infectada, maiores são as chances de desenvolver hepatite B crônica e menores são as chances de recuperação. Se a infecção for adquirida na infância, para crianças menores de 5 anos de idade, as chances de recuperação vão de 10% a 70%, enquanto que as chances de recuperação para um paciente adulto chegam a 95%. Se o paciente possuir idade menor que 5 anos, há 90% de probabilidade da doença evoluir para a forma crônica, enquanto que para um indivíduo com idade superior a 5 anos as chances de evolução são de 10% (Epidemiológico, 2019; Silva et al., 2012).

Após 5 anos com o vírus no organismo, na forma crônica, as chances da doença evoluir para cirrose hepática são de 12% a 25%. A probabilidade do paciente sofrer insuficiência hepática, em 5 anos, é de 22%. Consequentemente, as chances de desenvolver câncer no fígado, também em 5 anos, são de 11% (Silva et al., 2012).

Conforme Dias et al. (2015), os riscos de desenvolver câncer de fígado¹⁶ são maiores para homens, para pessoas acima de 40 anos que tenham cirrose, para pessoas portadoras crônicas da hepatite B ou C, ou ainda para pessoas que apresentem um histórico familiar de câncer neste órgão.

2.8 Diagnóstico

O processo de diagnóstico é feito através de exame de sangue, como o Anti-HBV¹⁷, HBsAg e anti-HBs¹⁸, ou em estágios mais avançados, através de uma biópsia no fígado (Silva et al., 2012).

No exame de sangue, a presença de antígenos e anticorpos irão determinar se a pessoa foi ou não infectada pelo vírus HBV, se está imune, se possui infecção crônica no fígado ou se está sujeito a transmitir a doença (Dias et al., 2015).

2.9 Tratamento

Devido ao fato de que na forma aguda a doença normalmente desaparece sozinha, não há um tratamento específico nesse estágio. No entanto, durante o período de infecção, é possível amenizar os sintomas por meio de repouso, alimentação saudável e ingestão de líquidos (Ferreira, 2000).

Para a hepatite B crônica o tratamento é feito, na maioria das vezes, por meio de medicamentos que são chamados de anti-virais. Dentre esses anti-virais destacam-se o Interferon α , que é administrado por via subcutânea e é distribuído gratuitamente pelo sistema público de saúde, o Lamivudine, o Adefovir e o Entecavir, que são administrados por via oral e que também são utilizados no tratamento contra

¹⁶O carcinoma hepatocelular (HCC) é um tipo de câncer de fígado, o qual é o sexto mais comum no mundo e a segunda causa de morte por câncer. O tratamento pode incluir cirurgia, quimioterapia, transplante, entre outros (Silva et al., 2012).

¹⁷É o exame mais simples para se detectar os anticorpos da hepatite B, porém esse exame só mostra se o paciente teve ou não contato com o vírus. O Anti-HBV não consegue identificar se o paciente ainda está infectado.

¹⁸Esse exame detecta o antígeno do vírus, o HBsAg, após 4 semanas da provável infecção.

o HIV. A tabela 1 apresenta os principais medicamentos utilizados no combate ao vírus HBV (Forde et al., 2016; Silva et al., 2012; Ferreira, 2000; Lewin et al., 2001).

Tabela 1: Drogas utilizadas contra a hepatite B crônica

Drogas	Doses/dia	Anti- HIV
Interferon- α	4-5MU/dia, durante 16 a 24 semanas	não
Lamivudina	100mg/dia durante 1 ano	sim
Adefoir	10mg/dia, por tempo indeterminado	sim
Entecavir	0,5mg/dia por tempo indeterminado	sim

É importante ressaltar que o tratamento contra a hepatite B, na forma crônica, é um processo longo e com alto custo. Em alguns casos, o tratamento é feito por tempo indeterminado. Além disso, o uso prolongado de alguns desses medicamentos pode causar sérios efeitos colaterais, como febre, mialgias, mal estar e cefaléia. O Interferon- α , além desses efeitos, pode ocasionar perda de peso e distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo depressão profunda e suicídio. Já o uso contínuo de Lamivudina pode ocasionar queda no número de leucócitos e plaquetas e diarreia severa (Silva et al., 2012).

Como a utilização desses medicamentos é feita por um longo tempo, em alguns casos, o vírus pode adquirir resistência a tais drogas e a doença pode reaparecer, assim que o uso for suspenso. Devido a isso, alguns pacientes crônicos devem manter a medicação durante toda a vida (Ferreira, 2000; Silva et al., 2012).

2.10 Formas de prevenção

A melhor forma de prevenção da hepatite B é por meio de vacinação, que deve ser feita na infância. Com efeito, atualmente a vacina contra hepatite B faz parte do calendário oficial de vacinação do Ministério da Saúde. Com poucos efeitos colaterais, ela protege o indivíduo por toda a vida. A Tabela 2 mostra como deve

ser feita a vacinação ¹⁹.

Tabela 2: Vacinação contra hepatite B

Doses	Época
Primeira dose	até 12 horas após o nascimento do bebê
Segunda dose	30 dias após a primeira dose
Terceira dose	180 dias após a primeira dose

Além da vacinação, as formas mais eficazes de se evitar o contágio com o vírus HBV consistem no uso frequente de preservativo durante as relações sexuais, e no ato de não compartilhar agulhas, escovas de dente, alicates, barbeadores e outros objetos cortantes e de uso pessoal.

¹⁹Para crianças maiores, adolescentes, adultos e idosos, o intervalo entre uma dose e outra é o mesmo.

3 CÁLCULO FRACIONÁRIO

A teoria do CF surgiu no século XVII com uma carta datada de 30 de setembro de 1695, entre L'Hôpital e Leibniz, com o seguinte questionamento: “O significado de derivadas com ordem inteira pode ser generalizado para derivadas com ordens não inteira?” A partir disso, a teoria começou a se difundir e vários matemáticos importantes como, Euler, Fourier, Liouville, Abel e Riemann, entre outros, contribuíram para tal desenvolvimento (Camargo & de Oliveira, 2015; Podlubny, 1999).

O cálculo de ordem arbitrária, tradicionalmente conhecido como cálculo fracionário, lida especificamente com derivadas e integrais de ordens não inteiras. Embora pareça ser uma teoria antiga, os avanços ainda são recentes. Nas últimas quatro décadas houve um aumento significativo em pesquisas relacionadas às aplicações do CF, em diversas áreas, desde a física até a medicina (Herrmann, 2014; Varalta et al., 2014).

A maioria das aplicações do CF concentram-se na modelagem de fenômenos por meio de equações diferenciais, com derivadas ou integrais de ordem não inteira. Todavia, obter a solução exata de uma equação diferencial de ordem não inteira é muito difícil. Quanto mais detalhada a descrição do problema real, maior é o número de variáveis envolvidas, o que aumenta a complexidade das equações relacionadas.

Nesse sentido, o cálculo de ordem não inteira tem ganhado relevância. Inúmeros estudos, nas mais diversas áreas do conhecimento, têm obtido importantes resultados e generalizações na modelagem de fenômenos reais por meio do CF (Ortigueira & Machado, 2015; Camargo & de Oliveira, 2015; Podlubny, 2002; Arafá

et al., 2016; Cardoso et al., 2018a, 2017b). Alguns fenômenos físicos, que até então não eram bem explicados quando modelados por sistemas de ordem inteira, têm mostrado que a modelagem com derivadas fracionárias descreve melhor a solução. Estudos de modelos em HIV, feitos por Zibaei & Namjo (2015), mostraram que sistemas de ordens arbitrárias são mais apropriados para descrever a dinâmica real da doença, pois a solução do modelo de ordem fracionária se ajusta melhor aos dados reais de pacientes.

Embora não exista uma interpretação física e geométrica evidente para derivadas e integrais fracionárias (Podlubny, 2002), equações diferenciais fracionárias (EDFs) são relacionadas a sistemas com dependência temporal e com memória, devido ao comportamento não local dos operadores fracionários (Tarasov, 2018). Isso significa que, ao considerarmos a derivada fracionária (DF) temporal da função, estamos levando em conta o comportamento da função em momentos anteriores ao que estamos medindo. Esta é a razão pela qual dizemos que a derivada de ordem não inteira preserva efeitos de memória (Bourdin, 2013).

O processo de memória está incluso em muitos sistemas biológicos, e quando a descrição do fenômeno é feita por meio de equações diferenciais de ordem inteira, tal efeito normalmente é negligenciado (Saeedian et al., 2017; Diethelm et al., 2005; Yang, 2018). Nesse contexto, diversos trabalhos têm utilizado técnicas advindas de cálculo fracionário no processo de modelagem de problemas físicos e biológicos. Em epidemiologia, há diversas aplicações do CF na modelagem de doenças transmitidas por vetores (Santos et al., 2015; Sardar et al., 2014; Petras & Magin, 2011; Odibat & Shawagfeh, 2007) e na modelagem de doenças virais. Por exemplo, Gonzalez-Parra et al. (2014) apresentam um modelo de ordem fracionária para estudar a dinâmica viral da influenza A(H1N1). Torres et al. (2011) e Diethelm (2012) analisaram a dinâmica da dengue por meio de modelos de ordem não inteira. Cardoso et al. (2018c) apresentam um estudo sobre a dinâmica da hepatite B com a presença de antivirais, por meio de modelos de ordem fracionária.

A modelagem matemática de fenômenos biológicos, por meio de equa-

ções diferenciais, permite expressar e conhecer a dinâmica do problema em questão. Através do estudo do comportamento assintótico das soluções, é possível conhecer os diversos cenários referentes à propagação e a eliminação de doenças. A partir disso, podem ser traçadas metas de prevenção e controle.

Recentemente com objetivo de analisar a dinâmica das soluções de EDFs, alguns avanços com relação à teoria de estabilidade têm ocorrido. Mohammad & Mohammad (2008) e Matignon (1996), apresentam estudos sobre teoria de estabilidade local para sistemas lineares de ordem não inteira. Em Zhang et al. (2011), um estudo sobre a teoria de estabilidade para EDFs não lineares com derivada de Caputo é investigado. Arafa et al. (2016) mostram um estudo sobre análise de estabilidade para um modelo de HIV com derivada de Caputo. Em Santos et al. (2015), é feito um estudo sobre estabilidade global para sistemas não lineares com derivada de Caputo, baseado no princípio de comparação. A estabilidade de sistemas de ordem fracionária com retardo, modelados com derivada de Caputo, é estudado em Matignon (1996).

Por outro lado, com o objetivo de encontrar soluções para EDFs e pelo fato de que ainda não há uma interpretação física e geométrica evidente para as derivadas fracionárias, várias formulações vêm sendo propostas. Dentre elas destacam-se, Riemann-Liouville, Caputo, Grünwald-Letnikov, Marchaud, Chen, Hadamard, Riesz, Weyl, Osler, Hilfer, Davidson-Essex, Coimbra, Canavati, Cossar, Jumarie, Hilfer-Katugampola, ψ -Hilfer, derivada de Chen, derivada compatível, derivada de Katugampola, derivada M-fracionária, derivada deformável, Beta-derivada, derivada AGO, derivada quântica, derivada de Kolwankar-Gangal, derivada de Chen-Yan-Zhang, derivada com núcleo gaussiano, entre outras (Teodoro, 2019; Liu, 2015; Losada & Nieto, 2015; Oliveira & Oliveira, 2017, 2018; Ortigueira & Machado, 2018).

Cada definição é conveniente a um determinado contexto físico. Por exemplo, para problemas que se deseja incluir condições iniciais, a definição de Caputo é a mais utilizada²⁰. Em situações onde se deseja uma interpretação estocástica,

²⁰Em alguns casos, é possível incluir condições iniciais e obter significado físico, em termos da

a definição de Riesz é mais viável. A definição segundo Jumarie, se mostra mais adequada para modelar sistemas onde há uma certa rugosidade do meio e as funções tratadas não são diferenciáveis (Camargo & de Oliveira, 2015).

Para que um operador seja de fato uma derivada fracionária, ele deve satisfazer uma série de propriedades, advindas do cálculo de ordem inteira, como linearidade, regra do produto e a regra da cadeia. Nesse sentido, Ortigueira & Machado (2015) propuseram um critério chamado *Wide Sense Criterion* (WSC), o qual estabelece quando um operador é de fato uma DF. No mesmo trabalho, os autores mostraram que definições como a de Caputo, a de Riemann-Liouville e a de Grünwald Letnikov, satisfazem tal critério e são, de acordo com WSC, derivadas fracionárias (Katugampola, 2016).

Nesse capítulo apresentaremos as definições indispensáveis ao desenvolvimento desse trabalho, bem como alguns conceitos referentes à teoria qualitativa para EDFs. Detalhes sobre outras definições e propriedades podem ser consultadas em Podlubny (1999); de Oliveira & Machado (2014); Camargo & de Oliveira (2015).

3.1 Integral fracionária de Riemann-Liouville

Inicialmente será feita a formalização da integral fracionária segundo Riemann-Liouville (RL). Em seguida, a partir das ideias de integral fracionária de RL, serão apresentadas as definições de derivada fracionária segundo RL e derivada fracionária segundo Caputo. Ambas as definições necessitam da integral fracionária para a formulação da derivada. Por esse motivo é necessário definir a integral fracionária e, depois, a derivada fracionária. O operador integral de RL é definido como segue:

Definição 3.1 *Seja $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função integrável e $\alpha \in \mathbb{C}$, tal que $Re(\alpha) > 0$. O operador integral de Riemann-Liouville de ordem α de $f(t)$, $t \in \mathbb{R}$, denotado por*

formulação proposta por Riemann-Liouville.

$I^\alpha f(t)$, é definido como ²¹

$$I^\alpha f(t) = \phi_\alpha(t) * f(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} f(\tau) d\tau, \quad (1)$$

no qual o símbolo $*$ denota a convolução de Laplace, $\phi_\alpha(t)$ a função Gel'fand-Shilov, definida para $\alpha \notin \mathbb{Z}_-$, como $\phi_\alpha(t) = \begin{cases} \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0 \end{cases}$ e $\Gamma(\alpha)$ é a função Gama

definida como $\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty e^{-t} t^{\alpha-1} dt$.

Definimos $I^0 f(t) = f(t)$.

3.2 Derivada fracionária

A seguir será apresentado o conceito de derivada fracionária. Tal conceito desempenha um papel fundamental na discussão de uma EDF associada a problemas físicos e biológicos.

Como discutido na introdução desse capítulo, há várias formulações para derivadas de ordem não inteira, cada uma delas é adequada na resolução de um determinado problema. Aqui nos concentramos em apresentar somente as definições que serão utilizadas nesse trabalho: a DF segundo Riemann Liouville, a DF segundo Caputo e a DF segundo Grünwald-Letnikov. Em particular a derivada segundo Caputo será utilizada na modelagem de um problema real e a derivada segundo Grünwald-Letnikov será aplicada na construção do método numérico.

3.2.1 Derivada de Riemann-Liouville

A definição da DF segundo Riemann-Liouville (RL) está baseada no fato da derivação ser a operação inversa da integração e na lei dos expoentes. Tal definição estabelece que a DF é a derivada de ordem inteira de uma determinada integral de ordem fracionária.

²¹A partir da Definição (3.1), tem-se $I^\alpha t^\beta = t^{\beta+\alpha} \Gamma(\beta+1) / \Gamma(\beta+\alpha+1)$. O caso polinomial é recuperado se $\alpha, \beta \in \mathbb{N}$.

Definição 3.2 *Seja $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função integrável, $\alpha \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\alpha) > 0$, $\alpha \notin \mathbb{N}$ e $n-1 < \text{Re}(\alpha) \leq n$, $t > \alpha$. A derivada de Riemann-Liouville de ordem α da função $f(t)$ é dada por*

$$D_{RL}^{\alpha} f(t) = D^n [I^{n-\alpha} f(t)] = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \left(\frac{d}{dt} \right)^n \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau. \quad (2)$$

Casos particulares

A partir da equação (2), podemos analisar dois casos particulares, com relação ao parâmetro associado a ordem da derivada:

1. $\alpha = n$, $n \in \mathbb{N}$ (caso inteiro): recupera-se a derivada de ordem inteira²², ou seja

$$D_{RL}^{\alpha} f(t) = \frac{d^n}{dt^n} f(t),$$

pois $I^0 f(t) = f(t)$ e $\frac{d^n}{dt^n}$ é a n-ésima derivada usual de $f(t)$.

2. $\alpha = 0$: recupera-se a própria função, ou seja, $D_{RL}^0 f(t) = f(t)$, pois $D_{RL}^n I^n f(t) = f(t)$

Apesar da importância histórica²³, a derivada de RL traz consigo alguns inconvenientes quando utilizada em problemas práticos. De fato, se utilizamos a metodologia da transformada de Laplace para resolver uma EDF ou um sistema de EDFs dados em termos da derivada de RL, dependemos de condições iniciais dadas em termos destas derivadas, que não possuem uma interpretação elementar. Além disso, para a DF de RL a derivada de uma função constante não é nula. Para superar essas dificuldades, Caputo (1969) sugere uma nova versão para derivada, na qual a partir da equação (2) inverte a ordem dos operadores. Essa definição é conhecida como derivada de Caputo e será apresentada a seguir.

3.2.2 Derivada de Caputo

A DF segundo Caputo é similar à DF segundo RL. Porém, ela é obtida invertendo a ordem de integração fracionária com a ordem de derivação. Essa

²² Ambas as notações D^n e $\frac{d^n}{dt^n}$, indicam a n-ésima derivada usual de uma função.

²³ O operador segundo RL foi o primeiro operador proposto na teoria de cálculo fracionário.

inversão na ordem dos operadores de integração nas derivadas de Caputo e RL gera consequências significativas, tanto no resultado da derivada de algumas funções, quanto no contexto das aplicações em fenômenos físicos e biológicos. O operador de Caputo é utilizado quando queremos analisar uma EDF cujas condições iniciais ou de contorno, são fisicamente interpretáveis, em termos das derivadas de ordens inteiras. Isso torna a derivada de Caputo mais conveniente para a modelagem de sistemas dinâmicos. Entretanto, tal escolha depende das condições iniciais, pois se $f(0) = 0$ as derivadas de RL e Caputo coincidem.

Definição 3.3 *Sejam $f \in C^m[a, b]$, em que $C^m[a, b]$ é o espaço das funções em $[a, b]$, com derivadas contínuas até ordem n em $[a, b]$, $\alpha \in \mathbb{C}$ com $\text{Re}(\alpha) \geq 0$ e n um número natural, tal que, $n - 1 < \text{Re}(\alpha) \leq n$. O operador derivada de ordem α no sentido de Caputo é definido como*

$$D^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} D^n f(t) = \phi_{n-\alpha} * D^n f(t). \quad (3)$$

Casos particulares

A partir da equação (3), decorre dois casos particulares com relação ao parâmetro associado á ordem da derivada:

1. $\alpha = n, n \in \mathbb{N}$ (caso inteiro): recupera-se a derivada usual, isto é

$$D^\alpha f(t) = \frac{d^n}{dt^n} f(t),$$

em que $\frac{d^n}{dt^n}$ é a n -ésima derivada de $f(t)$.

2. $\alpha = 0$: recupera-se a própria função, ou seja, $D^0 f(t) = f(t)$, pois $I^n D^n f(t) = f(t)$.

A definição de Caputo é mais restritiva que a definição de RL, pelo fato de que requer a integrabilidade da derivada de ordem n . Sempre que considerarmos o operador D^α será considerado que essa hipótese é satisfeita.

3.2.3 Derivada de Grünwald-Letnikov

A definição do próximo operador, ao contrário das definições de RL e Caputo, é baseada na generalização do quociente para a derivada de ordem n de

uma função $f(t)$.

A importância desse operador está relacionada com a obtenção de métodos numéricos para a aproximação das soluções de EDFs, com derivadas de Caputo e RL (Camargo & de Oliveira, 2015).

Definição 3.4 *Considere uma função f definida em um intervalo dado e t um ponto fixo no interior desse intervalo. A derivada de ordem $\alpha > 0$, no sentido de Grünwald-Letnikov (GL) é dada por*

$$D_{GL}^{\alpha}f(t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^{\alpha}} \sum_{j=0}^N w_j^{(\alpha)} f(t - jh), \quad N = \frac{t}{h} \in \mathbb{N}, \quad (4)$$

nos casos que o limite existir. Na equação (4), $h > 0$ é o espaçamento, N é o tempo e $w_j^{(\alpha)}$ é o coeficiente de ξ^j , na série de Taylor de $(1 - \xi)^{\alpha}$, ou seja,

$$(1 - \xi)^{\alpha} = \sum_{j=0}^{\infty} w_j^{(\alpha)} \xi^j, \quad w_j^{\alpha} = (-1)^j \binom{\alpha}{j} = \frac{\Gamma(j - \alpha)}{\Gamma(-\alpha)\Gamma(j + 1)}. \quad (5)$$

Observação 3.1 *As propriedades envolvendo os operadores de RL e Caputo, bem como outros operadores fracionários, fogem do objetivo desse trabalho e serão omitidas. Elas podem ser encontradas em Camargo & de Oliveira (2015); Podlubny (1999); Diethelm et al. (2005).*

3.3 Teoria qualitativa para equações diferenciais fracionárias

Neste seção serão apresentados alguns conceitos sobre a existência e unicidade de soluções, bem como o cálculo de pontos de equilíbrio e teoria de estabilidade para EDFs. Todos os resultados e considerações apresentados a seguir serão feitas para problemas de valor inicial (PVI) com derivada de Caputo. Um estudo sobre estabilidade para PVI com derivada de RL pode ser encontrado em Salgado (2015).

3.3.1 Problema de valor inicial

Do mesmo modo que ocorre com equações de ordem inteira, as EDFs podem depender de alguma condição inicial em determinados problemas. Quando isso ocorre, o sistema de EDFs com condições iniciais é chamado de problema de Cauchy ou problema de valor inicial (PVI).

Definição 3.5 *Considere a função $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ e $0 < \alpha \leq 1$ a ordem do expoente fracionário. Um PVI com derivada de Caputo é definido como segue*

$$\begin{cases} D^\alpha x(t) &= f(x(t)) \\ x(0) &= x_0, \end{cases} \quad (6)$$

em que x_0 é a condição inicial dada.

O PVI (6) com n variáveis, pode ser definido para valores distintos de α , ou seja, $\alpha^* = (\alpha_1, \dots, \alpha_n)$, $0 < \alpha_i \leq 1$, $i = 1, 2, \dots, n$ e $x \in \mathbb{R}^n$, isso implica que cada equação pode ter uma ordem distinta para a derivada.

Por outro lado, um PVI fracionário²⁴ pode ser classificado, de acordo com as características das equações envolvidas, em linear ou não linear (Perko, 2000). Além disso, tal PVI pode ser autônomo ou não autônomo. A seguir apresentamos algumas definições .

Definição 3.6 (Sistema autônomo) *Seja $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ uma função. O sistema*

$$D^\alpha x(t) = f(x(t)), \quad (7)$$

é dito autônomo de ordem fracionária. D^α é a derivada de Caputo, $0 < \alpha < 1$ e a função f não depende explicitamente da variável independente t .

Definição 3.7 (Sistema não autônomo) *Seja $f : \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^{n+1}$ uma função. Um sistema não autônomo de ordem fracionária é definido como*

$$D^\alpha x(t) = f(t, x(t)), \quad (8)$$

em que $0 < \alpha < 1$ e a função f pode depender explicitamente do tempo t .

3.3.2 Existência de soluções

Aqui apresentamos conceitos referentes à existência e unicidade de soluções para EDFs, quando definidas em intervalos finitos. Há vários estudos, com resultados distintos, para o problema de existência e unicidade de soluções de EDFs (Bayour & Torres, 2017). Isso se dá pelo fato de que cada formulação depende da definição do operador fracionário adotado. Os estudos mais comuns envolvem

²⁴Neste trabalho estamos considerando somente PVIs de ordem fracionária com derivada de Caputo.

questões de existência e unicidade para EDFs segundo Riemann-Liouville e segundo Caputo. O primeiro caso é tratado por ser a definição mais conhecida e o segundo, por garantir uma interpretação física das condições iniciais.

Definição 3.8 *Uma função $f : D \rightarrow \mathbb{R}^{n+1}$ definida num aberto $D \subset \mathbb{R}^{n+1}$ satisfaz a condição de Lipschitz no conjunto D , se existe $L \geq 0$ tal que $\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\|$.*

O próximo teorema garante a existência e unicidade de soluções para o sistema (6).

Teorema 3.1 *Seja f localmente Lipschitz. Então existe uma solução para o sistema (6) e essa solução é única.*

Demonstração: Veja Diethelm et al. (2005).

Os próximos resultados explicam o comportamento geométrico das soluções de um sistema de equações diferenciais fracionárias autônomo. A dinâmica local de tal sistema é dada pelos pontos de equilíbrio e pela linearização em torno dos pontos de equilíbrio. Desse modo, o problema não linear se comporta de forma semelhante a um sistema linear.

3.3.3 Pontos de equilíbrio

Uma solução, dentre as possíveis descritas pela família de soluções do sistema (7), é a solução constante $x(t) = E$. Estados constantes como este recebem o nome de estado de equilíbrio e são importantes no estudo das soluções de EDFs.

Definição 3.9 *Um ponto $E \in \mathbb{R}^n$ é um ponto de equilíbrio de (7) se e somente se, $f(E) = 0$.*

Definição 3.10 *O ponto de equilíbrio E é dito ponto de equilíbrio hiperbólico de (7), se nenhum dos autovalores da matriz jacobiana, $Jf(E)$, tem parte real igual a zero, independente do valor da parte imaginária e $|\arg(\lambda)| \neq \frac{\alpha\pi}{2}$.*

O próximo lema garante que um sistema de ordem fracionária possui o mesmo conjunto de pontos de equilíbrio que um sistema de ordem inteira.

Lema 3.1 *Quando $0 < \alpha < 1$, um PVI fracionário tem exatamente o mesmo conjunto de pontos de equilíbrio que o sistema de ordem inteira.*

Demonstração: Ver Cresson & Szafranska (2016).

3.3.4 Linearização

No estudo de sistemas dinâmicos, o processo de linearização é um método para avaliar a estabilidade local de um ponto de equilíbrio, em um sistema de equações diferenciais não lineares ou em sistemas dinâmicos discretos. Para um sistema de EDOs não lineares, o teorema de Hartmann-Grobmann (Hartman, 1963) garante que o comportamento das soluções próximas do estado estacionário (estado de equilíbrio), é semelhante ao comportamento de um sistema linear (Barreira & Valls, 2012; Hartman, 1963).

A seguir serão apresentados resultados que explicam o comportamento geométrico das soluções próximas aos pontos de equilíbrio para um PVI fracionário não linear. Para isso, apresentaremos um resultado correspondente ao teorema de Hartmann-Grobmann, para sistemas de EDFs com derivada de Caputo que garante a linearização. Mais detalhes são encontrados em Diethelm et al. (2005); Changpin & Yutian (2012).

Nesse sentido, temos o teorema de linearização para EDFs com derivada de Caputo. Sem perda de generalidade, consideraremos o ponto de equilíbrio x_0 como sendo a origem, entretanto por mudança de coordenada é possível mostrar que o resultado continua válido para qualquer ponto de equilíbrio fora da origem.

Teorema 3.2 *Se a origem O é um ponto de equilíbrio hiperbólico do sistema (7), então o campo vetorial $f(x)$ é topologicamente equivalente ao campo vetorial linearizado, $Df(0)x$, na vizinhança $\delta(0)$ da origem O .*

Demonstração: Veja Changpin & Yutian (2012).

3.3.5 Estabilidade assintótica

Depois da definição de ponto de equilíbrio, o aspecto mais importante sobre a dinâmica de sistemas lineares e não lineares, consiste no estudo da estabilidade do modelo, com relação aos estados estacionários.

O conceito de estabilidade assintótica é uma propriedade básica no estudo de sistemas dinâmicos e significa que o comportamento qualitativo das tra-

jetórias não é afetado por pequenas perturbações. Em outras palavras, uma solução do sistema (7) é estável se, todas as trajetórias que partem suficientemente próximas de tal solução, mantêm-se próximas dessa solução para todo tempo. A seguir apresentaremos algumas definições relacionadas ao conceito de estabilidade.

Definição 3.11 *Um ponto de equilíbrio E do sistema (7) é dito estável se para todo $\epsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que, se $|x_0 - E| < \delta$ então $|x(t) - E| < \epsilon$, para todo $t \geq 0$. Por outro lado, o ponto E é dito assintoticamente estável se é estável e se $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = E$.*

Corolário 3.1 *Os pontos de equilíbrio do sistema (7) são localmente assintoticamente estáveis se todos os autovalores λ_i da matriz Jacobiana J , calculada nos pontos de equilíbrio satisfazem $|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}$, em que $\arg(\lambda)$ denota o argumento de $\lambda \in \mathbb{C}$.*

Demonstração: Ver Matignon (1996).

4 MODELOS MATEMÁTICOS DE ORDEM FRA- CIONÁRIA PARA HEPATITE B

A modelagem matemática consiste, essencialmente, em expressar por meio de equações uma determinada situação de interesse. Cada vez mais é crescente o número de modelos utilizados na descrição de fenômenos biológicos. A partir do estudo das soluções de tais modelos, é possível fazer previsões acerca do futuro da população em estudo.

Em doenças virais, como a AIDS e a hepatite, há inúmeros modelos que descrevem a interação entre as populações de células e vírus livres (Lewin et al., 2001; Forde et al., 2016). O primeiro modelo usado para descrever a dinâmica da hepatite B foi proposto por Nowak et al. (1996). Tal modelo foi formulado por meio de equações diferenciais ordinárias e era derivado do diagrama da Figura 8.

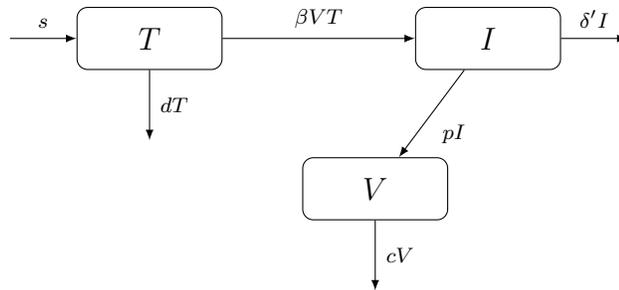


Figura 8: Dinâmica da infecção pelo vírus HBV.

Esse modelo considerava três variáveis de estado no tempo t : as células não infectadas, $T(t)$, as células infectadas, $I(t)$, e vírus livres $V(t)$. As células não infectadas, ou seja, células suscetíveis à infecção são produzidas a uma taxa constante s e morrem a uma taxa d . Essas células tornam-se infectadas pela taxa β , que é proporcional à concentração de células não infectadas e à concentração de vírus. Células infectadas são produzidas a uma taxa β e são eliminadas pela taxa constante de morte δ' . Essa taxa de morte deve ser diferente da taxa de morte de células não infectadas, ou seja, $d \neq \delta'$ devido a carga viral ou ao efeito imune. Depois da infecção, a taxa de produção de vírus é p por células infectada e os vírus são liberados a uma taxa c .

Nos últimos anos, com intuito de descrever melhor a realidade, o modelo proposto por Nowak et al. (1996), vem sendo modificado com a inclusão de novas variáveis e novos parâmetros. Estes levam em consideração a presença de terapia e a resposta imunológica do organismo, fatores, até então desconsiderados (Forde et al., 2016; Ciupe et al., 2007). Além disso, é crescente o uso de derivadas fracionárias no processo de modelagem da dinâmica do vírus HBV (Cardoso et al., 2018c,b, 2017a).

A principal motivação para considerarmos um sistema de equações diferenciais fracionárias, na modelagem da dinâmica da hepatite B, consiste no fato de que, devido ao comportamento não local dos operadores fracionários, os sistemas de ordem não inteira possuem relação com sistemas que carregam propriedades de memória (Saeedian et al., 2017; Sardar et al., 2014; Glockle & Nonnenmacher, 1991). No caso da infecção por HBV, células infectadas podem adquirir resistência contra determinado tipo de tratamento. Ao modelar a dinâmica do HBV por meio de EDOs, esse efeito de memória é deixado de lado (Forde et al., 2016; Du et al., 2013).

Com isso, modificamos o modelo proposto por Nowak et al. (1996), e neste capítulo apresentaremos duas novas formulações para análise da dinâmica da hepatite B. O primeiro modelo é formulado sem a presença de terapia e o segundo, apresenta ação antiviral. Todas essas formulações serão feitas por meio de EDFs com derivada de Caputo.

Antes de apresentar propriamente o modelo, será discutido o processo de fracionalização.

4.1 Fracionalização

O processo de fracionalização de um sistema dinâmico, dado por meio de equações diferenciais de ordem inteira, significa a transformação do sistema inicial em um novo sistema contendo uma ou mais ordens fracionárias. Na análise dinâmica de um sistema fracionalizado, deve-se escolher um operador fracionário adequado ao problema em estudo. Além disso, é fundamental analisar o balanço das dimensões para que o novo sistema não produza inconsistências quanto às unidades²⁵.

Com efeito, a substituição do operador derivada de ordem inteira por um operador de ordem fracionária pode ser feito, da seguinte maneira

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}, \quad 0 < \alpha \leq 1, \quad (9)$$

em que α é um parâmetro arbitrário que representa a ordem do operador fracionário.

A partir da equação (9), podemos observar que o operador derivada de ordem fracionária possui dimensão²⁶ de $t^{-\alpha}$ ($t = tempo$), ou seja,

$$\left[\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right] \doteq \frac{1}{t^\alpha}, \quad (10)$$

enquanto o operador de ordem inteira mantém a dimensão $\left[\frac{d}{dt} \right] \doteq \frac{1}{t}$ (Gomez et al., 2013).

Nesse sentido, é necessário analisar as dimensões dos parâmetros e dos termos que envolvem as derivadas, para que o novo sistema não produza inconsistências quanto às unidades. Há diversas maneiras equivalentes para verificar isso, por exemplo em Dokoumetzidis et al. (2010) os autores transformam um sistema de EDOs lineares em um sistema de equações integrais e pela escolha apropriada do núcleo (em termos da função Gel'fand - Shilov) introduzem a integral de RL.

²⁵Os conceitos de dimensão e unidade para sistemas dinâmicos podem ser vistos em Langtangen & Pedersen (2016).

²⁶Nesse trabalho o símbolo \doteq significa “tem dimensão de”.

Usando a relação entre a integral de RL e a derivada de Caputo, os autores escrevem o sistema por meio de EDFs com derivada de Caputo, com as unidades apropriadas. Gomez et al. (2013) e Cardoso et al. (2018c) fazem a correção dimensional por meio da inclusão de um parâmetro que representa o componente de tempo fracionário. Mais detalhes sobre a fracionalização podem ser vistos em Cardoso et al. (2018c); Leung & Gopalsamy (2017); Dokoumetzidis et al. (2013, 2010).

4.1.1 Fracionalização para a equação de Malthus

A equação de Malthus foi proposta em 1798, por Thomas Robert Malthus, para tentar estimar o crescimento da população mundial. Tal equação assume que o crescimento de uma população é proporcional à população em cada instante, ou seja, não considera fatores limitantes de crescimento. Para Malthus, o crescimento populacional se daria por uma progressão geométrica enquanto os meios de sobrevivência cresceriam em progressão aritmética (Bassanezi, 2006).

Considerando como uma determinada população, a equação de Malthus é dada pela seguinte equação diferencial ordinária

$$\frac{dP(t)}{dt} = \bar{k}P(t), \quad (11)$$

em que \bar{k} é a taxa de crescimento intrínseco da população. Na equação (11) temos que²⁷ $\left[\frac{d}{dt}\right] \doteq t^{-1}$ e $[\bar{k}] = t^{-1}$.

Por outro lado, se considerarmos a versão fracionária para a equação (11) obtemos

$$\frac{d^\alpha P(t)}{dt^\alpha} = \bar{k}P(t), \quad (12)$$

em que $\left[\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}\right] \doteq t^{-\alpha}$ e $[\bar{k}] = t^{-1}$.

Como a equação (12) apresenta uma inconsistência relacionada as dimensões, considere um parâmetro τ com dimensão $[\tau] = t$, em unidades de tempo, tal como dias, de modo que

²⁷Nesse trabalho o símbolo \doteq significa “tem dimensão de”.

$$\left[\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right] \doteq t^{-1}.$$

Então a versão fracionária pode ser introduzida como

$$\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha P(t)}{dt^\alpha} = \bar{k}P(t) \quad (13)$$

Multiplicando ambos os lados da equação (13) por $\tau^{1-\alpha}$, o termo constante pode ser escrito como $k = \tau^{1-\alpha}\bar{k}$. Daí podemos reescrever

$$D^\alpha P(t) = kP(t),$$

na qual a dimensão do parâmetro \bar{k} passa a ser $t^{-\alpha}$ e $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ é a derivada de Caputo de ordem $0 < \alpha \leq 1$.

4.2 Modelo para hepatite B sem terapia

Devido ao fato de que as células infectadas por HBV possuem a capacidade de eliminar o vírus e se recuperar, na maioria dos casos, o modelo proposto por Nowak et al. (1996) não descreve fielmente a dinâmica da doença, pois não considera a taxa de cura de células infectadas. Acrescentamos o parâmetro ρ para representar a taxa de cura e, com base no diagrama da Figura 8, formulamos o modelo de ordem não inteira para descrever a infecção por HBV sem ação de terapia. Inicialmente será apresentada a fracionalização para o modelo que descreve a dinâmica do vírus HBV sem terapia.

4.2.1 Fracionalização para o modelo da hepatite B

Considere o modelo de ordem inteira para hepatite B, descrito por Nowak et al. (1996). Então

$$\left[\frac{d}{dt} \right] \doteq \frac{1}{t}, \quad [\bar{d}] = [\bar{\delta}'] = [\bar{\rho}] = [\bar{c}] = \frac{1}{t}, \quad [\bar{\beta}] = \frac{1}{nt}, \quad [\bar{s}] = \frac{n}{t},$$

no qual n é a variação da população no tempo t .

Por outro lado, seja a versão fracionária de tal modelo com a inclusão do parâmetro ρ , logo

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha T}{dt^\alpha} = \bar{s} - \bar{d}T - \bar{\beta}VT + \bar{\rho}I \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \bar{\beta}VT - \bar{\delta}'I - \bar{\rho}I \\ \frac{d^\alpha V}{dt^\alpha} = \bar{p}I - \bar{c}V. \end{cases} \quad (14)$$

Aqui T , I e V são quantidades adimensionais. As dimensões do lado esquerdo, em termos de $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$, serão $t^{-\alpha}$, enquanto as do lado direito continuam mantendo t^{-1} . Isso implica que há uma inconsistência quanto às dimensões do modelo com derivadas fracionárias.

A fim de ser consistente com a dimensionalização, introduzimos um parâmetro τ , de modo que $[\tau] = t$ (tempo em dias) da seguinte forma²⁸

$$\left[\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right] \doteq \frac{1}{t}. \quad (15)$$

Com isso, a versão fracionária do modelo proposto por Nowak et al. (1996) pode ser introduzida como segue

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha T}{dt^\alpha} = \bar{s} - \bar{d}T - \bar{\beta}VT + \bar{\rho}I \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \bar{\beta}VT - \bar{\delta}'I - \bar{\rho}I \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha V}{dt^\alpha} = \bar{p}I - \bar{c}V. \end{cases} \quad (16)$$

Multiplicando ambos os lados do sistema (16) por $\tau^{1-\alpha}$, temos que cada termo constante pode ser reescrito como $a = \tau^{1-\alpha}\bar{a}$. Assim, o sistema (16) pode ser escrito

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha T}{dt^\alpha} = s - dT - \beta VT + \rho I \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \beta VT - \delta' I - \rho I \\ \frac{d^\alpha V}{dt^\alpha} = pI - cV, \end{cases} \quad (17)$$

²⁸Note que quando $\alpha = 1$ a expressão (15) torna-se o operador de ordem inteira.

no qual as dimensões dos parâmetros \bar{d} , $\bar{\rho}$, $\bar{\delta}'$, \bar{p} , \bar{c} passam a ser $t^{-\alpha}$ e $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ é o operador derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$. Discussões acerca do valor de τ serão apresentadas no Capítulo 7.

As Tabelas 3 e 4 apresentam, respectivamente, a descrição das variáveis de estado e dos parâmetros utilizados no modelo (17).

Tabela 3: Variáveis de estado

$T(t)$	células não infectadas
$I(t)$	células infectadas
$V(t)$	vírus livres

Tabela 4: Descrição dos parâmetros para o modelo (17)

Parâmetro	Descrição	Unidade
\bar{s}	taxa de produção de células	células / dia ⁻¹
\bar{d}	taxa de morte de células	dia ⁻¹
$\bar{\beta}$	taxa de infecção de novas células	vírus ⁻¹ células / dia ⁻¹
$\bar{\rho}$	taxa de cura de células infectadas	dia ⁻¹
$\bar{\delta}'$	taxa de morte de células infectadas	dia ⁻¹
\bar{p}	taxa de produção de vírus	dia ⁻¹
\bar{c}	taxa de liberação de vírus	dia ⁻¹

4.2.2 Discussão sobre o modelo

No modelo (17) temos que todos os parâmetros são não-negativos e

$$T(t) + I(t) = N_C(t) \text{ e } V(t) = N_V(t), \quad (18)$$

no qual $N_C(t)$ e $N_V(t)$ representam o número total de células e de vírus, respectivamente. Com isso, dado que as populações de células e vírus são constantes para

qualquer instante de tempo.

$$D^\alpha(T(t) + I(t)) = D^\alpha(N_C(t)) = 0 \text{ e } D^\alpha(V(t)) = D^\alpha(N_V(t)) = 0.$$

Como o campo definido pelo lado direito do sistema (17) é de classe C^1 em \mathbb{R}_+^3 , podemos deduzir que é localmente Lipschitz. Usando a teoria de EDFs, desenvolvida em Diethelm et al. (2005), é possível provar que o sistema acima possui uma única solução $(T(t), I(t), V(t))$ em \mathbb{R}_+^3 com relação às condições iniciais. Por outro lado, a partir da equação (18) e como apresentado em Santos et al. (2015), é fácil ver que as soluções estão definidas para todo $t \geq 0$ em uma região Ω e permanecem nesta região.

No próximo resultado será mostrado que o sistema (17) permanece invariante no tempo. Antes de demonstrar o teorema, será definido o conceito de conjuntos (positivamente) invariantes.

Definição 4.1 *Considere o sistema (7) definido em $D \in \mathbb{R}^n$, em que $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ é uma aplicação Lipschitz e D é um aberto, $D \subset \mathbb{R}^n$. Seja $\Omega \subset D$ um subconjunto. Dizemos que Ω é positivamente invariante se para toda condição inicial $x_0 \in \Omega$ para todo $t \leq t_0$ tal que a solução estiver bem definida, temos $x(t) \in \Omega$.*

Proposição 4.1 *A região $\Omega = \{(T(t), I(t), V(t)) : 0 \leq T(t) + I(t) \leq 1, 0 \leq V(t) \leq 1\}$ é um conjunto positivamente invariante para o sistema (17).*

Demonstração: Suponhamos que $T(0) + I(0) \leq 1$ e que $V(0) \leq 1$. No sistema (17), adicionando a primeira equação com a segunda equação²⁹, temos que:

$$\begin{aligned} D^\alpha(T(t) + I(t)) &= s - dT(t) - \beta T(t)V(t) + \rho I(t) + \beta T(t)V(t) - \delta' I(t) - \rho I(t) \\ &= s - dT(t) - \delta' I(t) \\ &\leq s + dT(t) + dI(t). \end{aligned}$$

Aplicando a transformada de Laplace nos dois lados da equação anterior, vem

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[D^\alpha(T(t) + I(t))] &\leq \mathcal{L}[s + dT(t) + dI(t)] \\ \lambda^\alpha \mathcal{L}[T(t) + I(t)] - \lambda^{\alpha-1}[T(0) + I(0)] &\leq \mathcal{L}[1]s + d\mathcal{L}[T(t)] + d\mathcal{L}[I(t)] \\ \mathcal{L}[T(t) + I(t)] &\leq \frac{\lambda^{-1}s}{\lambda^\alpha - d} + \frac{\lambda^{\alpha-1}}{\lambda^\alpha - d}[T(0) + I(0)]. \end{aligned}$$

²⁹Neste trabalho as notações $\frac{d^\alpha f(t)}{dt^\alpha}$ e $D^\alpha f(t)$ têm o mesmo significado e indicam o operador derivada de Caputo.

Podemos reescrever a última equação como

$$\mathcal{L}[T(t) + I(t)] \leq \frac{\lambda^{\alpha-(1+\alpha)}s}{\lambda^\alpha - d} + \frac{\lambda^{\alpha-1}}{\lambda^\alpha - d}[T(0) + I(0)]. \quad (19)$$

Aplicando \mathcal{L}^{-1} temos

$$\begin{aligned} \mathcal{L}^{-1}[\mathcal{L}[f(s)]] &\leq \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{s\lambda^{\alpha-(1+\alpha)}}{\lambda^\alpha - d}\right] + \mathcal{L}^{-1}\left[\frac{\lambda^{\alpha-1}}{\lambda^\alpha - d}\right][T(0) + I(0)] \\ &\leq t^{(1+\alpha)-1}E_{\alpha,1+\alpha}(dt^\alpha)s + E_{\alpha,1}(dt^\alpha). \end{aligned}$$

Usando a identidade para a função de Mittag-Leffler³⁰, $E_{\alpha,\beta}(z) = zE_{\alpha,\alpha+\beta}(z) + \frac{1}{\Gamma(\beta)}$, no primeiro termo da última desigualdade, temos

$$\begin{aligned} T(t) + I(t) &\leq t^\alpha s dt^\alpha E_{\alpha,1}(dt^\alpha) + \frac{1}{\Gamma(1)} + E_{\alpha,1}(dt^\alpha) \\ T(t) + I(t) &\leq [t^{2\alpha}sd + 1]E_{\alpha,1}(dt^\alpha) + 1. \end{aligned}$$

Devido à convergência da função de Mittag-Leffler (Machado (2003)), ou seja, $E_{\alpha,\alpha+1} \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$, concluímos que $0 \leq T(t) + I(t) \leq 1$.

Como $T(t)$ e $I(t)$ são limitados, resta mostrar que $V(t)$ também é limitado. De fato, considere a terceira equação do sistema (17).

$$\begin{aligned} D^\alpha V(t) &= pI - cV \\ &\leq p + cV. \end{aligned}$$

Procedendo de modo semelhante ao caso anterior, concluímos que $0 \leq V(t) \leq 1$. Portanto, Ω é um conjunto positivamente invariante.

□

4.2.3 Pontos de equilíbrio

Do ponto de vista biológico, o ponto de equilíbrio representa um estado em que não há alterações no número de células e vírus, ou seja, esse estado mantém-se inalterado após um certo período de tempo. A classificação dos pontos

³⁰A definição da função de Mittag-Leffler, bem como mais detalhes sobre essa função podem ser vistos em Camargo & de Oliveira (2015).

de equilíbrio, em estável ou instável, é feita com base no modelo matemático. A partir das condições iniciais que definem um equilíbrio estável e identificando quais parâmetros que, quando perturbados, são capazes de produzir um equilíbrio instável, é possível traçar metas de controle da doença.

A análise de estabilidade nos fornece uma ideia geral de como o modelo se comporta perto do equilíbrio. Essa análise nos permite estudar diferentes cenários relativos à propagação da hepatite B.

Teorema 4.1 *O sistema (17) apresenta o ponto de equilíbrio \bar{P}_0 ,*

$$\bar{P}_0 = \left(\frac{s}{d}, 0, 0 \right), \quad (20)$$

que é o ponto de equilíbrio livre da doença, e

$$\bar{P}_1 = \left(\frac{c(\delta' + \rho)}{p\beta}, \frac{\beta ps - cd(\delta' + \rho)}{\beta p\delta'}, \frac{sp}{\delta'c} - \frac{d(\delta' + \rho)}{\beta\delta'} \right), \quad (21)$$

que é o ponto infeccioso.

Demonstração: Pode ser vista em Cardoso et al. (2018a).

4.2.4 Número reprodutivo básico

O conceito de número reprodutivo básico foi utilizado inicialmente na década de 50, em alguns estudos sobre a malária e outras infecções transmitidas por vetores. A partir daí, sua aplicabilidade em epidemiologia tornou-se extremamente importante e atualmente inúmeros trabalhos nessa área fazem uso de tal conceito (Driessche & Watmough, 2002; Souto et al., 2007).

Tal número, conhecido como R_0 , é um parâmetro que pode ser definido também para microparasitas como vírus, bactérias e protozoários. Ele representa o número de infecções secundárias produzidas por cada indivíduo infectado, dentro de uma categoria particular de risco, em uma população totalmente suscetível³¹. Esse parâmetro determina um limite sobre o qual a infecção pode se propagar ou não. De fato, se o número de casos secundários gerados por um indivíduo infectado não

³¹Nesse trabalho o R_0 será adotado como o número de novas células infectadas que irão surgir a partir de uma única célula infectada por HBV.

for maior que um, a infecção não se repõe e não consegue se propagar na população hospedeira (Dietz, 1983; Arias et al., 2009). Esse limiar é extremamente importante, pois todas as medidas de controle, têm como objetivo principal a redução do valor de R_0 .

Embora o número reprodutivo básico seja uma medida teórica, ele permite definir de forma hipotética as condições sob as quais uma doença se manterá ou não na população. Com isso é possível traçar medidas de controle e erradicação. Esse parâmetro considera a produção de novas infecções e as mudanças no estado de indivíduos infectados, ou seja, depende da probabilidade de que o contato entre um indivíduo infectado e um indivíduo suscetível levará à infecção. Além disso, depende também da duração do período infeccioso e da proporção de indivíduos suscetíveis e infectados na população (Diekmann et al., 2009).

O número reprodutivo básico para o modelo (17) é dado por³²

$$R_0 = \frac{p\beta s}{cd(\delta' + \rho)}. \quad (22)$$

4.2.5 Unicidade dos pontos de equilíbrio

Para mostrar a unicidade dos pontos de equilíbrio dois casos devem ser considerados:

1. $R_0 > 1$: A partir da equação (22), tem-se que $p\beta s - cd(\delta' + \rho) > 0$. Como todos os parâmetros são positivos segue que

$$T(t) > 0, I(t) > 0, V(t) > 0.$$

Logo o ponto \bar{P}_1 é único no interior de Ω .

2. $R_0 \leq 1$: Vamos mostrar que o único ponto de equilíbrio em Ω é o ponto \bar{P}_0 . Para isso, há dois casos a considerar.

- (a) $R_0 < 1$: Nesse caso $p\beta s - cd(\delta' + \rho) < 0$. A partir das frações que definem

³²O cálculo de R_0 está disponível no Apêndice (A).

\bar{P}_1 é fácil ver que $I(t) < 0$ e $V(t) < 0$, ou seja, esse ponto permanece fora da região Ω .

- (b) $R_0 = 1$: tem-se que $p\beta s - cd(\delta' + \rho) = 0$. Então $I(t) = 0$, $V(t) = 0$ e $T(t) = \frac{s}{d}$, ou seja, o número de células infectadas é 0. Isso indica que o ponto \bar{P}_1 não pode existir. Portanto \bar{P}_0 é único no interior de Ω .

4.2.6 Análise de estabilidade

Teorema 4.2 *Seja $\alpha \in (0, 1)$. Se $R_0 < 1$ então o ponto de equilíbrio \bar{P}_0 é localmente assintoticamente estável no interior da região Ω , caso contrário é instável.*

Demonstração: Calculando a matriz Jacobiana do sistema (17) avaliada no ponto de equilíbrio livre da doença, \bar{P}_0 , tem-se

$$J(\bar{P}_0) = \begin{vmatrix} -d & \rho & -\frac{\beta s}{d} \\ 0 & \delta' - \rho & \frac{s\beta}{d} \\ 0 & p & -c \end{vmatrix}. \quad (23)$$

Os autovalores de $J(\bar{P}_0)$ são

$$\lambda_1 = -d, \quad \lambda_2 = \frac{-(\delta + c) - \sqrt{\Delta}}{2}, \quad \lambda_3 = \frac{-(\delta + c) + \sqrt{\Delta}}{2},$$

em que

$$\begin{aligned} \Delta &= (\delta + c)^2 + 4\beta\frac{s}{d}p - 4c\delta \\ &= \delta^2 + 2\delta c + c^2 + 4\beta\frac{s}{d}p - 4c\delta \\ &= (\delta - c)^2 + 4\beta\frac{s}{d}p. \end{aligned}$$

Então $\Delta > 0$. Se $R_0 < 1$, observamos que $\beta\frac{s}{d}p < c\delta$. Daí

$$\Delta < (\delta + c)^2 + 4c\delta - 4c\delta$$

$$\Delta < (\delta + c)^2.$$

É fácil ver que λ_1 e λ_2 são negativos. Por outro lado,

$$\lambda_3 = \frac{-(\delta + c) + \sqrt{\Delta}}{2} < \frac{-(\delta + c) + \sqrt{(\delta + c)^2}}{2} = 0.$$

Portanto, $\lambda_3 < 0$. Então, todos os autovalores da matriz Jacobiana em $J(\overline{P}_0)$, são negativos, *i.e.*, $|\arg(\lambda_i)| = \pi$, $i = 1, 2, 3$, e pelo Lema (3.1) segue que o ponto de equilíbrio \overline{P}_0 é localmente assintoticamente estável.

□

Para mostrar a estabilidade local do ponto de equilíbrio \overline{P}_1 , usaremos o conceito de Matriz Aditiva Composta (MAC) (Tumwiine et al., 2007). Segue a definição.

Definição 4.2 *Seja A uma matriz $n \times m$ de números reais ou complexos e seja a_{i_1, \dots, j_k} o menor valor de A determinado pelas linhas (i_1, \dots, i_k) e colunas (j_1, \dots, j_k) , $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k < n$, $1 \leq j_1 < j_2 < \dots < j_k < m$. A k -ésima matriz composta multiplicativa, A^k , de A é $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ a matriz cujas entradas, escritas em ordem lexicográfica são a_{i_1, \dots, j_k} . Quando A é $n \times m$ matriz com colunas, a_1, a_2, \dots, a_k , então A^k é o produto exterior $a_1 \wedge a_2 \wedge \dots \wedge a_k$.*

Definição 4.3 *Se $A = a_{ij}$ é uma matriz $n \times n$, então a k -ésima matriz aditiva composta $A^{[k]}$ de A é $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ dada por $A^{[k]} = |D(I+hA)^{(k)}| = 0$, onde D é a*

diferencial em relação a h . Para algum inteiro $i = 1, \dots, \binom{n}{k}$, seja $(i) = (i_1, \dots, i_k)$ o i -ésimo termo na ordenação lexicográfica de todos as k -ênuplas de inteiros de forma que $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k \leq n$. Então

$$b_{ij} = \begin{cases} a_{i_1 i_1} + \dots + a_{i_k i_k} & \text{se } (i) = (j) \\ (-1)^{r+s} a_{i_s i_r}, & \text{se uma entrada } i_s \text{ de } i \text{ ocorre em } (j) \text{ e } j_s \text{ ocorre em } (i) \\ 0, & \text{se } (i) \text{ difere de } (j) \text{ em duas ou mais entradas.} \end{cases}$$

Observação 4.1 *Para o caso em que $n = 3$, as matrizes $A^{[k]}$ são*

$$A^{[1]} = A, \quad A^{[2]} = \begin{bmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{bmatrix}, \quad A^{[3]} = a_{11} + a_{22} + a_{33}.$$

Lema 4.1 (McCallemail & David, 2009). *Seja M uma matriz real 3×3 . Se $Tr(M) < 0$, $\det(M) < 0$ e $\det(M^{[2]}) < 0$, então todos os autovalores de M tem parte real negativa.*

Teorema 4.3 *Se $\alpha \in (0, 1)$ e $R_0 > 1$, então o ponto de equilíbrio \bar{P}_1 é localmente assintoticamente estável.*

Demonstração: A matriz Jacobiana calculada em \bar{P}_1 é

$$J(\bar{P}_1) = \begin{vmatrix} -\frac{\beta ps - cd\rho}{cd'} & \rho & -\frac{c(\delta' + \rho)}{p} \\ \frac{\beta ps - cd\delta' - cd\rho}{\delta'c} & -\delta' - \rho & \frac{c(\delta' + \rho)}{p} \\ 0 & p & -c \end{vmatrix}. \quad (24)$$

Com isso mostraremos que as seguintes condições são satisfeitas.

- $Tr(J(\bar{P}_1)) < 0$:

Temos que

$$\begin{aligned} Tr(J(\bar{P}_1)) &= -d - \frac{\beta ps - cd\rho}{cd'} - \delta' - \rho - c. \\ &= \frac{-\beta sp + cd\rho}{cd'} - \delta' - \rho - c. \end{aligned}$$

Como $R_0 > 1$, segue que $\frac{-\beta sp + cd\rho}{cd'} - \delta' - \rho - c < 0$. Portanto $Tr(J(\bar{P}_1)) < 0$.

- $\det(J(\bar{P}_1)) < 0$.

Calculando o determinante da matriz (24) tem-se

$$\begin{aligned} \det(J(\bar{P}_1)) &= \frac{-(\delta' - \rho)}{\delta' - \rho} [(\beta ps - cd\delta') + \beta ps + cd\delta'] \\ &= \frac{1}{\delta' - \rho} [-\delta'(\beta ps - cd\delta') + \rho(\beta ps - cd\delta')] \\ &= -(\beta ps - cd\rho). \end{aligned}$$

Como todos os parâmetros são constantes e positivos e pelo fato de que $R_0 > 1$, tem-se que $\beta ps > cd\delta'$, o que implica que $\det(\bar{P}_1) < 0$.

- $\det(J^{[2]}(\bar{P}_1)) < 0$.

Seja $J^{[2]}(\bar{P}_1)$ a matriz aditiva composta.

$$J^{[2]}(\bar{P}_1) = \begin{vmatrix} -V\beta - d - \delta' & -T\beta & T\beta \\ p & -V\beta - d - c & \rho \\ 0 & \beta V & -\rho - c \end{vmatrix}.$$

$$\begin{aligned} \det(J^{[2]}(\bar{P}_1)) &= (-V\beta - d - \rho)(-V\beta - d - c)(\delta' - c) + T\beta p\beta V \\ &\quad - [\beta V\rho(-V\beta - d - \rho) - T\beta p(-\delta' - c)] \\ &= -[\delta'(V\beta + d + \delta')(V\beta + d + c) + c(V\beta + d + \delta')(V\beta + d + c) \\ &\quad - \beta V p(V\beta + d + \delta') + \delta'(T\beta p) + c(T\beta p)] < 0. \end{aligned}$$

Portanto $\det(J^{[2]}(\bar{P}_1)) < 0$. Pelo Lema 4.1, o ponto de equilíbrio \bar{P}_1 é localmente assintoticamente estável.

□

4.3 Modelo para hepatite B com terapia

Nos últimos anos, diversas drogas têm sido usadas no tratamento da hepatite B. A eficácia de cada uma delas apresenta resultados variáveis. O principal objetivo no tratamento da infecção crônica pelo vírus HBV é o de suprimir a replicação viral antes que ocorram danos irreversíveis no fígado (Lewin et al., 2001; Ferreira, 2000).

Nesse contexto, torna-se necessário incorporar no modelo (17) parâmetros que indiquem a presença de terapia contra a doença. O modelo (17) considera que a taxa de morte de células infectadas, dado pelo parâmetro δ' , ocorre devido somente ao efeito da resposta imune. Esse modelo não considera fatores externos que levam a essa taxa de morte de células infectadas, como a ação de antivirais.

O tratamento com algum fármaco inibe o processo de transcrição reversa, necessário para a formação de novos vírus. Isso significa que, sob a ação de

alguma droga, a produção de novos vírus, p , é decrescente. A eficácia da droga será dada pelo parâmetro ϵ , $0 \leq \epsilon \leq 1$, no qual $\epsilon = 0$ significa que a terapia não possui efeito em bloquear novas infecções e $\epsilon = 1$ indica que a droga bloqueia totalmente a produção viral. Assim, a taxa de produção de novos vírus sob a ação de terapia é proporcional à produção de novos vírus, ou seja, $(1 - \epsilon)p$.

Alguns estudos apontam que, na presença de inibidores de transcrição reversa, a maioria das células não infectadas permanecem intactas. Isso ocorre devido à formação de cccDNA (do inglês, circular covalently closed DNA) que protege as células saudáveis de tornarem-se infectadas (Ciupe et al., 2007). Assim, para incorporar o efeito da droga em bloquear novas infecções, foi introduzido o parâmetro η . Sob a ação de terapia, a taxa de infecção de células é proporcional à taxa de contágio celular, ou seja, $(1 - \eta)\beta$.

A partir do sistema (17), o modelo para hepatite B de ordem fracionária sob a ação de terapia é dado por

$$\begin{cases} D^\alpha T(t) &= s - dT(t) - (1 - \eta)\beta V(t)T(t) + \rho I(t) \\ D^\alpha I(t) &= (1 - \eta)\beta V(t)T(t) - \delta' I(t) - \rho I(t) \\ D^\alpha V(t) &= (1 - \epsilon)pI(t) - cV(t), \end{cases} \quad (25)$$

em que D^α representa a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$.

4.3.1 Discussão sobre o modelo

Discussões acerca da fracionalização³³, existência e unicidade de soluções e comportamento invariante para o sistema (25), são análogas às que foram feitas para o sistema (17).

Teorema 4.4 *O sistema (25) apresenta os pontos de equilíbrio P_0 ,*

$$P_0 = \left(\frac{s}{d}, 0, 0 \right),$$

³³É importante observar que no modelo (25), os termos ϵ e η são adimensionais (probabilidades). Isso implica que o processo de fracionalização é análogo aquele feito para o modelo (17).

que é o ponto de equilíbrio livre da doença, e P_1 que é o ponto com infecção,

$$P_1 = \left(\frac{c(\delta' + \rho)}{p(1 - \eta)\beta(1 - \epsilon)}, \frac{(1 - \eta)\beta(1 - \epsilon)ps - cd(\delta' + \rho)}{(1 - \eta)\beta(1 - \epsilon)p\delta'}, \frac{s(1 - \epsilon)p}{\delta'c} - \frac{d(\delta' + \rho)}{(1 - \eta)\beta\delta'} \right).$$

O número reprodutivo básico para o modelo (25) é

$$R_0 = \frac{p\beta s(1 - \eta)(1 - \epsilon)}{cd(\delta' + \rho)}.$$

Teorema 4.5 *Se $R_0 < 1$, então o ponto de equilíbrio P_0 é localmente assintoticamente estável.*

Demonstração: Análoga ao Teorema 4.2.

Teorema 4.6 *Seja $0 < \alpha < 1$, se $R_0 > 1$, então o ponto de equilíbrio P_1 é localmente assintoticamente estável.*

A estabilidade local do ponto de equilíbrio (P_1), será mostrada de forma numérica no Capítulo 7.

5 MÉTODO DE DIFERENÇAS FINITAS NÃO CLÁSSICO

O estudo de sistemas biológicos por meio de modelos matemáticos é uma área em crescente ascensão. Nesses sistemas, é comum as variáveis de estado apresentarem quantidades que não podem ser negativas, como o tamanho das populações, por exemplo. Tais modelos biológicos são formulados por meio de EDOs, EDPs ou EDFs, entretanto obter a solução analítica para tais modelos nem sempre é uma tarefa fácil. Com isso, surge a necessidade de obter soluções aproximadas através de métodos numéricos.

A essência dos métodos numéricos está na representação discreta (finita) do problema que, em geral, é modelado como sendo contínuo (Cuminato & Junior, 2013). É comum que esquemas numéricos gerem instabilidades numéricas, ou seja, soluções aproximadas que não condizem com a solução do sistema original. A partir disso, no processo de modelagem e simulação de um fenômeno, é importante que o método numérico adotado preserve a positividade das soluções, ou seja, é importante construir um esquema numérico que não gere valores negativos. Há diversos métodos numéricos utilizados para aproximar as soluções de sistemas de equações diferenciais e que tentam evitar tais instabilidades. Para sistemas de EDOs, podemos destacar o método de Runge Kutta, o método de Euler, o método de Diferenças Finitas, entre outros (Cuminato & Junior, 2013).

Como alternativa aos métodos clássicos, Mickens & Smith (1990) propuseram o método de diferenças finitas não clássico (NSFD). Esse método consiste na diferenciação de uma função, com um dado conjunto finito de valores da variável dependente em determinados pontos conhecidos da variável independente. Esse

esquema numérico é baseado no método de diferenças finitas clássico, porém diferentemente do clássico, que utiliza um espaçamento h fixo, o método NSFD leva em conta uma função denominador dependendo de h e de um conjunto de parâmetros λ , ou seja, $\phi = \phi(h, \lambda)$ (Mickens & Smith, 1990; Ongum et al., 2013; Cardoso et al., 2016b,a).

As características do esquema NSFD podem ser resumidas pelas seguintes condições: aproximação não local é usada; a discretização da derivada é de forma não tradicional e usa-se função denominador não negativa. Além disso, o esquema NSFD preserva propriedades físicas essenciais das soluções, tais como, monotonicidade, positividade e convergência das soluções (Cresson & Szafranska, 2016).

A primeira aplicação do esquema NSFD em um sistema de ordem fracionária foi feita para o modelo de Brusselator (Ongum et al., 2013). Desde então, tal método passou a ser aplicado em diversos outros problemas que envolvem equações diferenciais de ordem não inteira. Para EDFs há outros métodos que podem ser utilizados na aproximação das soluções, como o método Adams Bashforth Moulton (ABM) (Zayernouria & Matzavinosc, 2016), o esquema GL (Scherer et al., 2011), entre outros.

Nesse capítulo apresentamos o esquema NSFD, baseado nas ideias de Mickens & Smith (1990), porém para equações diferenciais de ordem fracionárias, com derivada de Caputo (Ongum et al., 2013; Zibaei & Namjo, 2015).

5.1 Conceitos Preliminares

Grande parte dos esquemas numéricos usados para encontrar aproximações para soluções de EDFs baseiam-se na derivada de GL, dada pela equação (4).

Para entender o processo de construção de um método numérico por meio da DF de GL, a seguir será apresentada a relação entre as derivadas de Caputo

e de Grünwald-Letnikov (Podlubny, 1999). De fato, quando $0 < \alpha < 1$ temos que

$$D^\alpha f(t) = D_{GL}^\alpha(f(t) - f(t_0)). \quad (26)$$

A partir da equação (26) e pelo truncamento do somatório na equação (4) obtemos uma aproximação para um PVI com derivada de Caputo ³⁴

$$\sum_{j=0}^N w_j^{(\alpha)}(x(t - jh_N) - x_0) = h_N^\alpha f(t, x(t)). \quad (27)$$

O coeficiente $w_j^{(\alpha)}$ está definido na equação (5). Do ponto de vista prático, pode ser calculado por meio da seguinte lei de recorrência

$$w_0^{(\alpha)} = 1, \quad w_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{1 + \alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha)}, \quad j = 1, 2, \dots \quad (28)$$

A partir da equação (28) podemos deduzir

$$w_0^{(\alpha-1)} = 1, \quad w_j^{(\alpha-1)} = \left(1 - \frac{\alpha}{j}\right) w_{j-1}^{(\alpha-1)}, \quad j = 1, 2, \dots \quad (29)$$

Com relação aos coeficientes $w_j^{(\alpha)}$ e $w_j^{(\alpha-1)}$ segue o próximo Lema.

Lema 5.1 *Seja $0 < \alpha < 1$ e $w_n^{(\alpha)}$, $w_n^{(\alpha-1)}$ os coeficientes do operador GL. Então para todo $n = 1, 2, \dots$ temos que $-1 < w_n^{(\alpha)} < 0$ e $0 < w_n^{(\alpha-1)} < 1$.*

Demonstração: Segue como consequência da relação de recorrência definida na equação (28).

A partir da equação (27) são construídos alguns métodos para obtenção de solução numérica para EDFs, como o esquema GL e o método NSFD. Detalhes sobre o esquema GL podem ser vistos em Scherer et al. (2011).

Informações e definições gerais que envolvem métodos numéricos podem ser vistos em Fortuna (2000); Cuminato & Junior (2013).

5.2 Discretização NSFD para uma EDF

O objetivo dessa seção é mostrar a construção do esquema NSFD. Mais detalhes sobre o método NSFD podem ser vistos em Cresson & Szafranska (2016); Zibaei & Namjo (2015); Ongum et al. (2013).

³⁴Tal problema pode ser considerado como o PVI, dado pela equação (7).

Considere uma equação diferencial fracionária não linear, da forma

$$D^\alpha x(t) = f(t, x(t), \lambda), \quad 0 < \alpha \leq 1 \quad (30)$$

λ é o vetor de parâmetros. O esquema NSFD é construído seguindo dois passos:

1. A derivada do lado esquerdo da equação (30) é substituída, por meio da derivada de GL, pela representação discreta na forma

$$D^\alpha x(t) \approx \frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (x_{n-j} - x_0), \quad (31)$$

em que x_n é uma aproximação de $x(t_n)$, $h > 0$ é o passo de tempo e $\phi(h, \lambda)$ é a função denominador (Mickens, 2005);

2. O termo não linear de (30) é dado pela representação discreta não local³⁵, dependendo de alguns valores de aproximações anteriores.

$$F(t_n, x_n, x_{n-1}, \dots, \lambda), \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (32)$$

A partir das equações (31) e (32), podemos reescrever a equação (30) como

$$\frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (x_{n-j} - x_0) = F(t_n, x_n, x_{n-1}, \dots, \lambda). \quad (33)$$

Quando adotamos $\phi(h, \lambda) = h$, na equação (33) o esquema NSFD reduz-se ao esquema GL (Scherer et al., 2011).

5.2.1 Função denominador

A escolha da função denominador deve garantir uma dinâmica consistente, ou seja, deve garantir que a solução numérica obtida por meio do sistema discretizado (33) preserve as propriedades do sistema contínuo original, equação (30). Um método para calcular a função denominador pode ser visto em Mickens (2006).

³⁵Para termos não lineares no lado direito, diversos tipos de representação discreta não local, $F(t_n, x_n, x_{n-1}, \dots, \lambda)$, podem ser considerados de acordo com a natureza do problema investigado.

Nesse contexto, a função denominador $\phi(h, \lambda)$, é uma função que quando utilizada no esquema NSFD para aproximar soluções de EDFs³⁶, deve satisfazer as seguintes condições:

1. Condição de consistência

$$\phi(h, \lambda) = h^\alpha + O(h^p), \quad p > \alpha, \quad h \rightarrow 0; \quad (34)$$

2. A função $\phi(h, \lambda)$ deve ser real, positiva e crescente;
3. A função $\phi(h, \lambda)$ deve depender dos parâmetros que aparecem na equação diferencial.

Observação 5.1 *Com relação à condição de consistência, dada pela equação (34), podemos fazer as seguintes observações:*

1. Se $\alpha = 1$, a condição de consistência torna-se $\phi(h, \lambda) = h + O(h^p)$, isso implica que o método tem erro de ordem h^p , e ordem de convergência igual a $p \geq 1$.
2. Se $0 < \alpha < 1$, à medida que $\alpha \rightarrow 0$ é esperado uma queda na ordem de convergência.

O trabalho de Ongum et al. (2013) apresenta algumas funções que satisfazem as três condições acima, por exemplo

$$h^\alpha, \quad \frac{\sin(h^\alpha \lambda)}{\lambda}, \quad \left(\frac{\sin(h\lambda)}{\lambda} \right)^\alpha, \quad \frac{1 - e^{-h^\alpha \lambda}}{\lambda}, \quad \left[\frac{1 - e^{-h\lambda}}{\lambda} \right]^\alpha.$$

Nesse trabalho adotamos a seguinte função denominador.

$$\phi(h, \lambda) = \frac{1 - e^{-h^\alpha \lambda}}{\lambda}, \quad \lambda = \mu + 1. \quad (35)$$

5.3 Discretização NSFD para o modelo de hepatite B

Por conveniência, todo o estudo do método numérico será feito com base no modelo (17). Para o sistema (25) o processo é análogo por isso será omitido.

³⁶É importante ressaltar que o esquema NSFD foi inicialmente proposto para equações de ordem inteira.

Seja $N_0 \in \mathbb{N}$ e $[0, \bar{T}]$ um intervalo finito, $h = \frac{\bar{T}}{N_0}$ o tamanho do passo de discretização, $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{N_0} = \bar{T} = N_0 h$, e seja $t_n = nh$ com $n = 0, 1, 2, \dots, N_0$. As variáveis T_n, I_n, V_n correspondem aos valores aproximados de $T(t_n), I(t_n), V(t_n)$, respectivamente. Assim, consideremos a representação discreta para os termos do lado direito do sistema (17),

$$T(t) \rightarrow T(t_{n-1}), V(t)T(t) \rightarrow V(t_{n-1})T(t_{n-1}), V(t) \rightarrow V(t_{n-1}), I(t) \rightarrow I(t_{n-1}). \quad (36)$$

Aproximando o lado direito do sistema (17) por meio da equação (36) e o lado esquerdo através da equação (31), obtemos

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (T_{n-j} - T_0) = s - dT(t_{n-1}) - \beta V(t_{n-1})T(t_{n-1}) + \rho I(t_{n-1}) \\ \frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (I_{n-j} - I_0) = \beta V(t_{n-1})T(t_{n-1}) - \delta' I(t_{n-1}) - \rho I(t_{n-1}) \\ \frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (V_{n-j} - V_0) = pI(t_{n-1}) - cV(t_{n-1}). \end{array} \right.$$

Fazendo algumas manipulações algébricas³⁷, o sistema acima pode ser reescrito

$$\left\{ \begin{array}{l} T_n = w_n^{(\alpha-1)} T_0 - \sum_{j=1}^{n-1} w_j^{(\alpha)} T_{n-j} + \phi(h, \lambda) [s - dT_{n-1} - \beta V_{n-1} T_{n-1} + \rho I_{n-1}] \\ I_n = w_n^{(\alpha-1)} I_0 - \sum_{j=1}^{n-1} w_j^{(\alpha)} I_{n-j} + \phi(h, \lambda) [\beta V_{n-1} T_{n-1} - \delta' I_{n-1} - \rho I_{n-1}] \\ V_n = w_n^{(\alpha-1)} V_0 - \sum_{j=1}^{n-1} w_j^{(\alpha)} V_{n-j} + \phi(h, \lambda) [pI_{n-1} - cV_{n-1}]. \end{array} \right. \quad (37)$$

A positividade das soluções é uma propriedade importante em aplicações biológicas, nas quais valores negativos, geralmente não possuem significado biológico. Assim, as soluções do sistema discretizado devem permanecer positivas ao longo do tempo t . Com isso, a partir do trabalho Cresson & Szafranska (2016) é possível mostrar o próximo Teorema.

³⁷Um caso detalhado pode ser visto no Apêndice (B)

Teorema 5.1 *Suponha que no sistema (37), $T_0 > 0$, $I_0 > 0$, $V_0 > 0$ e $\phi(h, \lambda) > 0$. Então a condição $T_n > 0$, $I_n > 0$ e $V_n > 0$ é satisfeita para todo $n \in \mathbb{N}$.*

O objetivo deste trabalho não é fazer a análise numérica do método NSFD. Entretanto, um estudo numérico sobre a convergência do método foi realizado abaixo. Um estudo detalhado, que envolve provas analíticas de positividade, estabilidade, consistência e convergência do método NSFD, pode ser visto em Cresson & Szafranska (2016); Zibaei & Namjo (2015).

5.4 Erro global do método NSFD

Pelo fato de que não encontramos a solução exata do sistema de ordem fracionária (17), consideramos como solução referência aquela obtida com h suficientemente pequeno ($h = 10^{-8}$) no intervalo $[0, t]$. De fato, seja \bar{x}_n , \bar{y}_n e \bar{v}_n a solução referência para $T(t_n)$, $I(t_n)$ e $V(t_n)$, respectivamente, e x_n^* , y_n^* , e v_n^* , $n \geq 0$, a solução numérica para T_n , I_n e V_n , obtida por meio do sistema discretizado (37). Com isso, definimos o erro máximo, $\xi(h)$, entre a solução referência e a solução aproximada, no passo h , como sendo

$$\begin{aligned}\xi_x(h) &= \max\{|\bar{x}_n - x_n^*| : n = 0, \dots, N\} \\ \xi_y(h) &= \max\{|\bar{y}_n - y_n^*| : n = 0, \dots, N\} \\ \xi_v(h) &= \max\{|\bar{v}_n - v_n^*| : n = 0, \dots, N\}.\end{aligned}$$

A Tabela 5 apresenta o valor do erro máximo ($\xi_x(h) = \max\{|\bar{x}_n - x_n^*|\}$) cometido ao aproximarmos a solução numérica do modelo, para vários valores do expoente fracionário, α , diferentes valores para h e $n = 300$.

Tabela 5: Erro de truncamento global das aproximações obtidas pelo NSFD

$\alpha \backslash h$	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
0.2	6.9×10^{-2}	4.5×10^{-2}	3.2×10^{-3}	1.9×10^{-3}
0.4	4.5×10^{-2}	3.9×10^{-2}	3.6×10^{-3}	9.5×10^{-4}
0.6	3.9×10^{-2}	9.2×10^{-3}	6.6×10^{-4}	5.1×10^{-4}
0.8	2.1×10^{-2}	7.7×10^{-3}	5.1×10^{-4}	4.6×10^{-4}
0.9	9.8×10^{-3}	5.5×10^{-3}	3.5×10^{-4}	4.4×10^{-4}
0.95	7.1×10^{-3}	4.9×10^{-3}	3.3×10^{-4}	2.9×10^{-4}
0.97	6.1×10^{-3}	9.3×10^{-4}	2.2×10^{-4}	2.1×10^{-4}
1	4.3×10^{-3}	8.1×10^{-4}	4.3×10^{-5}	1.1×10^{-5}

Podemos observar na Tabela 5 que, à medida que aumentamos o valor do expoente fracionário e refinamos o valor do passo h , ocorre uma redução no erro entre as aproximações, para a maioria dos casos. O menor erro obtido entre as aproximações é para $\alpha = 1$ e $h = 10^{-5}$, no qual $\xi_x(h) = 1.1 \times 10^{-5}$. Isso implica que a solução numérica está muito próxima da solução exata. Porém, ao adotarmos um valor muito pequeno para o passo, como $h = 10^{-5}$, o custo computacional torna-se maior. Nesse sentido podemos observar para valores maiores de h , o erro ainda permanece pequeno e com custo computacional menor, como nos casos em que $\alpha = 1$ e $h = 10^{-3}$ e $h = 10^{-4}$.

Se considerarmos os valores de h fixo e α variável, podemos notar que à medida que o valor de α aumenta, o valor do erro diminui, para a maioria dos casos. De modo análogo, se tomarmos o valor de α fixo e h variável, observamos que o valor do erro ξ diminui para a maioria dos casos.

5.5 Convergência do método NSFD

Para analisar a ordem de convergência (ψ) do método NSFD, uma estimativa foi calculada de acordo com a relação apresentada em Cresson & Szafranska

(2016). Tal relação é definida como segue

$$\psi_\alpha = \log_2 \left(\frac{\xi(2^\alpha h^\alpha)}{\xi(h^\alpha)} \right),$$

em que ξ é o erro global correspondente ao passo h e com relação ao expoente fracionário α . A Tabela 6 apresenta a ordem de convergência do método NSFD para o sistema (17), com relação a diferentes valores de α e do passo h .

Tabela 6: Ordem de convergência do método NSFD

$\alpha \backslash h$	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
0.2	0.1022	0.1547	0.1923	0.2064	0.2807
0.4	0.3571	0.3741	0.4012	0.4074	0.4897
0.6	0.5490	0.5803	0.6037	0.6743	0.7216
0.8	0.8495	0.8623	0.8607	0.8967	0.9023
0.9	0.8793	0.9043	0.9175	0.9672	1.1247
0.95	0.9108	0.9239	0.9515	0.9612	1.2278
0.97	0.9511	0.9543	0.9575	0.9772	1.0641
1	0.9873	0.9903	0.9995	1.0671	1.5239

Podemos notar que a medida que α diminui ocorre uma queda na convergência do método. Entretanto, valores menores de α também apresentaram um bom ajuste aos dados reais. Isso será abordado no próximo Capítulo. Além disso, podemos observar que o método NSFD é convergente com ordem de convergência igual a α , o que está de acordo com os resultados analíticos apresentados por Cresson & Szafranska (2016).

6 ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS

Esse capítulo apresenta a estimação de parâmetros para o sistema de ordem fracionária que descreve a dinâmica da hepatite B. Recentemente é notável o interesse na estimação de parâmetros de modelos de ordem não inteira. Além disso, é crescente o interesse na estimação da ordem da derivada fracionária que melhor ajusta os dados reais. Mansouri et al. (2010) mostraram que sistemas de ordem arbitrária ajustam melhor dados reais se comparados a modelos de ordem inteira. Técnicas para estimar parâmetros em um sistema fracionário são similares às aquelas usadas em modelos de ordem inteira e podem ser vistas em Ahmed (2015); Liu & Burrage (2011); Wu (2007); Santos & dos Santos (2017).

6.1 Dados reais

Neste trabalho foram empregados os resultados experimentais publicados por Lewin et al. (2001). Os dados são referentes a carga viral de pacientes portadores crônicos do vírus HBV. O estudo foi realizado em um hospital de Hong Kong, com um grupo de 15 pacientes. Os pacientes foram divididos em dois grupos, com o intuito de analisar a diminuição na carga viral sob ação de terapia. O primeiro grupo, denominado Grupo A, recebeu uma combinação de medicamentos composto por lamivudine (LMV) (150mg/d) e famciclovir (FCV) (500mg/3 vezes ao dia) e o segundo grupo, denominado Grupo B, recebeu somente LMV (150 mg/d)³⁸. O tratamento teve duração de 12 semanas.

A Tabela 7 apresenta as características demográficas e virológicas dos indivíduos participantes do estudo. Na Tabela 7, P_i , $i = 1, \dots, 15$, indica a denomina-

³⁸O lamivudine e o famciclovir atuam sobre a enzima transcriptase reversa, bloqueando diretamente sua ação e inibindo a produção viral (Oliveira et al., 2017)

ção de cada paciente, V_0 é a carga viral inicial de cada indivíduo e as nomenclaturas M e F representam, respectivamente, o gênero masculino e feminino.

Tabela 7: Dados demográficos e virológicos

Grupo	Gênero/Idade	Tratamento	V_0
Grupo A			
P11	M/25	LMV/FCV	3.91×10^8
P12	M/30	LMV/FCV	2.53×10^8
P16	M/18	LMV/FCV	1.74×10^9
P18	M/18	LMV/FCV	4.19×10^7
P17	M/25	LMV/FCV	8.99×10^6
P19	M/23	LMV/FCV	1.15×10^7
P15	M/50	LMV/FCV	5.17×10^6
P14	F/26	LMV/FCV	1.14×10^7
Grupo B ¹			
P9	F/30	LMV	1.61×10^6
P7	F/30	LMV	1.47×10^4
P10	M/35	LMV	3.07×10^8
P2	M/27	LMV	8.14×10^7
P6	M/32	LMV	5.47×10^6
P13	M/49	LMV	5.70×10^5

¹O paciente P_1 pertencia ao Grupo B e foi excluído do estudo.

6.2 Motivação para a estimação de parâmetros

No sistema (25) considere que o tratamento bloqueia novas infecções, ou seja, $\eta = 1$ e a eficácia em bloquear a produção viral é $\epsilon = 1$, então a equação que envolve a carga viral pode ser resolvida isoladamente.

Seja o PVI linear de ordem fracionária

$$\begin{cases} D^\alpha V(t) = -cV \\ V(0) = V_0. \end{cases} \quad (38)$$

Aplicando a transformada de Laplace (Camargo & de Oliveira, 2015), obtém-se

$$\begin{aligned} \mathcal{L}[D^\alpha V(t)] &= \mathcal{L}[-cV(t)], \\ s^\alpha \mathcal{L}[V(t)] - s^{\alpha-1}V_0 &= -c\mathcal{L}[V(t)], \\ \mathcal{L}V(t) &= \frac{s^{\alpha-1}V_0}{s^\alpha + c}. \end{aligned}$$

Daí

$$V(t) = V_0 E_\alpha(-ct^\alpha), \quad (39)$$

em que c é uma constante positiva, que representa a taxa de liberação de vírus, V_0 é carga viral no tempo $t = 0$ e $E_\alpha(\cdot)$ é a função de Mittag-Leffler de um parâmetro (Camargo & de Oliveira, 2015).

A Figura 9 mostra a solução analítica obtida por meio do sistema de ordem fracionária (SF), dada na equação (39), para diferentes valores de α , a solução analítica obtida por meio do sistema de ordem inteira³⁹ (SI) e dados reais.

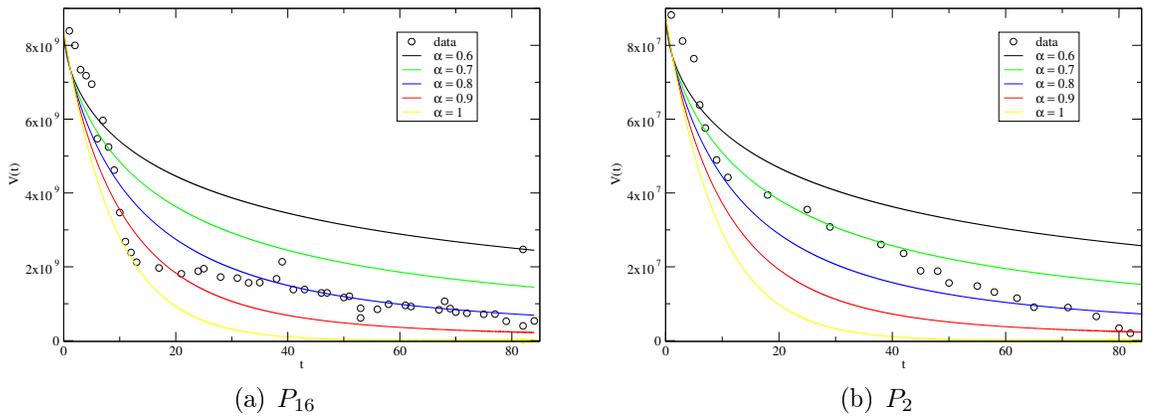


Figura 9: Comparação da SI e da SF com dados reais, descritos na Tabela (7), para $\alpha = 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1$, $c = 1.0325$, e os pacientes (a) P_{16} , (b) P_2 , t em dias.

³⁹A SI é dada por $V(t) = V_0 e^{-ct}$.

Na Figura 9 percebe-se que ambos os modelos, de ordem inteira e de ordem fracionária, descrevem a dinâmica viral ao longo do tempo, entretanto, qualitativamente, a curva que se ajusta melhor aos dados dos dois pacientes é uma curva obtida por meio de uma derivada de ordem não inteira. Para o paciente P_{16} tal curva corresponde a $0.8 \leq \alpha \leq 0.9$, e para P_2 tem-se $0.8 \leq \alpha \leq 1$. Motivados por isso e pelo fato de que um sistema de ordem fracionária gera uma família de soluções, de acordo com a ordem da derivada escolhida, optou-se por estimar o valor exato de α , que descreve a curva que se ajusta melhor aos dados reais.

Do ponto de vista biológico, o parâmetro c influencia diretamente a dinâmica da carga viral de cada paciente. Valores maiores de c tendem a aumentar a carga viral. Contudo, p e ϵ também são responsáveis pelo comportamento de $V(t)$. Para valores de ϵ próximos de 1 é possível inferir que a taxa de produção e liberação de vírus, p e c , respectivamente, serão decrescentes. Isso faz com que a dinâmica do modelo mude, não somente de acordo com o valor de c , mas também de acordo com o valor de ϵ . O parâmetro δ' é relevante para a dinâmica da carga viral, pois se células infectadas morrem, não há liberação de novos vírus no organismo. Assim, optamos por estimar o valor desses parâmetros que são relevantes na dinâmica viral.

6.3 Condições iniciais e parâmetros conhecidos

A partir do que foi discutido na Subseção (6.2), as seguintes informações devem ser consideradas;

- Parâmetros estimados⁴⁰: $q = (p, \delta', c, \epsilon, \alpha)$;
- Dados disponíveis: $V_{i_{obs}}$;
- Parâmetro observado: $b = [\xi_{i_{obs}}]$;
- Condições iniciais⁴¹: $T(0) = 1.1 \times 10^{10}$ células , $I(0) = 9.1 \times 10^{10}$ células .

A Tabela 8 mostra os parâmetros biológicos do modelo (25). Tais

⁴⁰Como apresentados na Subseção 6.2, a curva que melhor se ajusta aos dados reais, parece ser descrita por uma derivada de ordem não inteira, nesse sentido optamos por considerar α como sendo um parâmetro do modelo e passível de ser estimado.

⁴¹A carga viral inicial, V_0 , é variável de acordo com o paciente e está descrita na Tabela 7.

valores são provenientes da literatura.

Tabela 8: Parâmetros biológicos

Parâmetro	Valor	Referência
\bar{s}	10	Lewin et al. (2001)
\bar{d}	0.5	Lewin et al. (2001)
$\bar{\beta}$	0.00122	Perelson (2002)
$\bar{\rho}$	0.1	Ciupe et al. (2007)
$\bar{\eta}$	1	Lewin et al. (2001)

6.4 Formulação do problema de estimação de parâmetros

Nessa seção será formulado um problema de estimação de parâmetros. Inicialmente será definido um problema de mínimos quadrados e a função objetivo a ser minimizada. Detalhes podem ser vistos em Santos & dos Santos (2017).

Problema 6.1 (*Problema de mínimos quadrados*) Considere $q \in \mathbb{R}^n$ tal que $q = [q_1, \dots, q_n]$. Dada uma função vetorial $w : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$, $m \geq n$, deseja-se minimizar $\|w(q)\|$, ou seja, encontrar o mínimo local q^* de $W(q)$, no qual,

$$W(q) = \frac{1}{2}w^T(q)w(q) = \frac{1}{2}\|w(q)\|^2, \quad (40)$$

em que $\|\cdot\|$ é a norma euclidiana e $w(q)^T$ é a matriz transposta de $w(q)$.

Definição 6.1 Seja a função objetivo W definida por:

$$W(q) = \frac{1}{2}\|w(q)\|^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m w_i(q)^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m (V_i(q, b) - V_{i_{obs}})^2, \quad (41)$$

na qual

- $i \in \{1, \dots, m\}$: período no qual a amostra sanguínea foi coletada, m é o último dia da observação;
- $V_{i_{obs}}$: conjunto de dados observados, $\forall i = 1, \dots, m$;
- V_i : solução do modelo (25), $\forall i = 1, \dots, m$;

- b : vetor de parâmetros conhecidos, $\forall i = 1, \dots, m$;
- $q = (q_1, \dots, q_n)$, n é o número de parâmetros a serem estimados.

Então, o problema envolvendo estimação de parâmetros consiste em:

Problema 6.2 Determinar q que minimiza a função objetivo W , dada pela equação (41) sujeita a restrição $q_k \geq 0, \forall k = 1, \dots, n$.

Para resolver o Problema (6.2), foi aplicado o algoritmo como descrito a seguir.

Algoritmo 1: Estimação de Parâmetros

- Passo 1:** Entrada dos dados observados;
- Passo 2:** Conjunto inicial de parâmetros $q^0 = [q_1^0, \dots, q_n^0]$ para q ;
- Passo 3:** Construir a função para calcular V a partir do modelo;
- Passo 4:** Calcular a função objetivo W a partir da Equação (41);
- Passo 5:** Calcular a rotina para minimizar W ;
- Passo 6:** Retornar q .

Com relação a esse algoritmo, algumas observações devem ser feitas:

1. Os dados usados para testar a técnica de estimação, **Passo 1**, refere-se a variável de estado V e está descrito na Subsecção (6.1);
2. Os parâmetros a serem estimados, no **Passo 2**, foram $q = (p, \delta', c, \epsilon, \alpha)$.
3. No **Passo 3** foi utilizado o método NSFD, como descrito no Capítulo 5, para resolver o sistema de equações diferenciais fracionárias (25);
4. Para minimizar o valor da função objetivo, **Passo 5**, foi utilizada a função⁴² `fminsearchbnd` disponível no software *MATLAB*[®].

6.5 Resultados da estimação

Nessa seção serão apresentados os resultados da estimação de parâmetros usando o Algoritmo 1, como descrito na Subsecção 6.4 . As condições iniciais

⁴²Detalhes sobre a função `fminsearchbnd` podem ser vistos no Apêndice C.

para todas as simulações do modelo com terapia, baseadas nos dados, estão descritas na Subseção 6.3 e $h = 10^{-4}$ para o método numérico NSFD.

É importante ressaltar que nosso objetivo não é analisar a eficácia de cada terapia no controle do vírus HBV. Entretanto para facilitar os testes, que serão apresentados a seguir, os dados reais foram divididos de acordo com a terapia recebida por cada paciente, como apresentado em Lewin et al. (2001). Detalhes sobre a eficiência de cada medicamento por ser visto na mesma referência.

Para facilitar o entendimento, os resultados foram divididos em 4 testes, e para cada um deles serão apresentados os itens a seguir.

- **Teste 1:** Pacientes submetidos ao tratamento combinado LMV/FCV.
 1. Estimação de parâmetros para $P_{11}, P_{12}, P_{16}, P_{18}, P_{17}, P_{19}, P_{15}, P_{14}$;
 2. Estimação da ordem da derivada fracionária;
 3. Resultados gráficos;
 4. Coeficiente de correlação;
- **Teste 2:** Pacientes submetidos ao tratamento com LMV.
 1. Estimação de parâmetros para $P_9, P_2, P_7, P_{10}, P_6, P_{13}$;
 2. Estimação da ordem da derivada fracionária;
 3. Resultados gráficos;
- **Teste 3:** Comparação entre os ajuste de parâmetros do modelo de ordem inteira e de ordem fracionária.
 1. Função objetivo;
 2. Resultados gráficos;
- **Teste 4:** Convergência dos parâmetros.

6.6 Teste 1

Aqui serão apresentados os resultados da estimação de parâmetros para os pacientes submetidos ao tratamento com LMV/FCV.

6.6.1 Parâmetros estimados

A Tabela 9 apresenta os valores para os parâmetros estimados para cada paciente submetido ao tratamento combinado LMV/FCV, usando o modelo de ordem fracionária (25). Todos os valores obtidos para os parâmetros estimados pertencem ao intervalo aceitável encontrado na literatura.

Tabela 9: Valores estimados

Paciente	Parâmetro			
	c	δ'	ϵ	p
P_{11}	2.8058	0.5270	0.7988	6.0255
P_{12}	3.9742	0.5721	0.5238	6.0341
P_{16}	2.8882	0.3938	0.9962	6.1769
P_{18}	2.6531	0.5587	0.2769	6.6406
P_{17}	2.6386	0.6000	0.6575	6.0000
P_{19}	2.6818	0.6000	0.9759	6.2181
P_{15}	2.1070	0.6000	1.0000	7.6117
P_{14}	5.5898	0.3672	1.0000	8.5521
Intervalo aceitável	[0.6; 8]	[0.07; 0.6]	[0; 1]	[6.0; 30]
Referência	Zhou & Sun (2014)	Forde et al. (2016)	Lewin et al. (2001)	Zhou & Sun (2014)

Uma combinação de terapia com LMV e FCV possui uma eficácia de aproximadamente 99% na redução da carga viral (Lewin et al., 2001; Dahari et al., 2009). Entretanto essa eficácia pode sofrer variações de acordo com a resposta

imunológica de cada paciente. Com isso, o valor estimado para ϵ , dado na Tabela 9, está de acordo com aquele inferido por meio de estudos clínicos, para 50% dos pacientes.

6.6.2 Ordem fracionária estimada

A Tabela 10 apresenta o valor da ordem fracionária α , cuja curva apresenta o melhor ajuste os dados.

Tabela 10: Estimativa para α .

Dados	P_{11}	P_{12}	P_{16}	P_{18}	P_{17}	P_{19}	P_{15}	P_{14}
α	0.8611	0.9524	0.9667	0.9614	0.9871	0.9962	0.9963	1.0000

Observa-se que a curva que melhor ajusta os dados é dada por uma derivada ordem fracionária, para a maioria dos casos. O valor estimado para α está no intervalo $[0, 1]$, o qual implica em uma relaxação na curva solução. Esse resultado era esperado, uma vez que o processo de modelagem de sistemas dinâmicos por meio de derivadas de ordens arbitrárias, fornece uma flexibilidade maior, no ajuste de dados experimentais, se comparado à modelagem por meio de sistemas de ordem inteira. Isso se dá pelo fato de que um modelo de ordem fracionária apresenta uma família de curvas solução.

6.6.3 Resultados gráficos

A Figura 10 apresenta o melhor ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente.

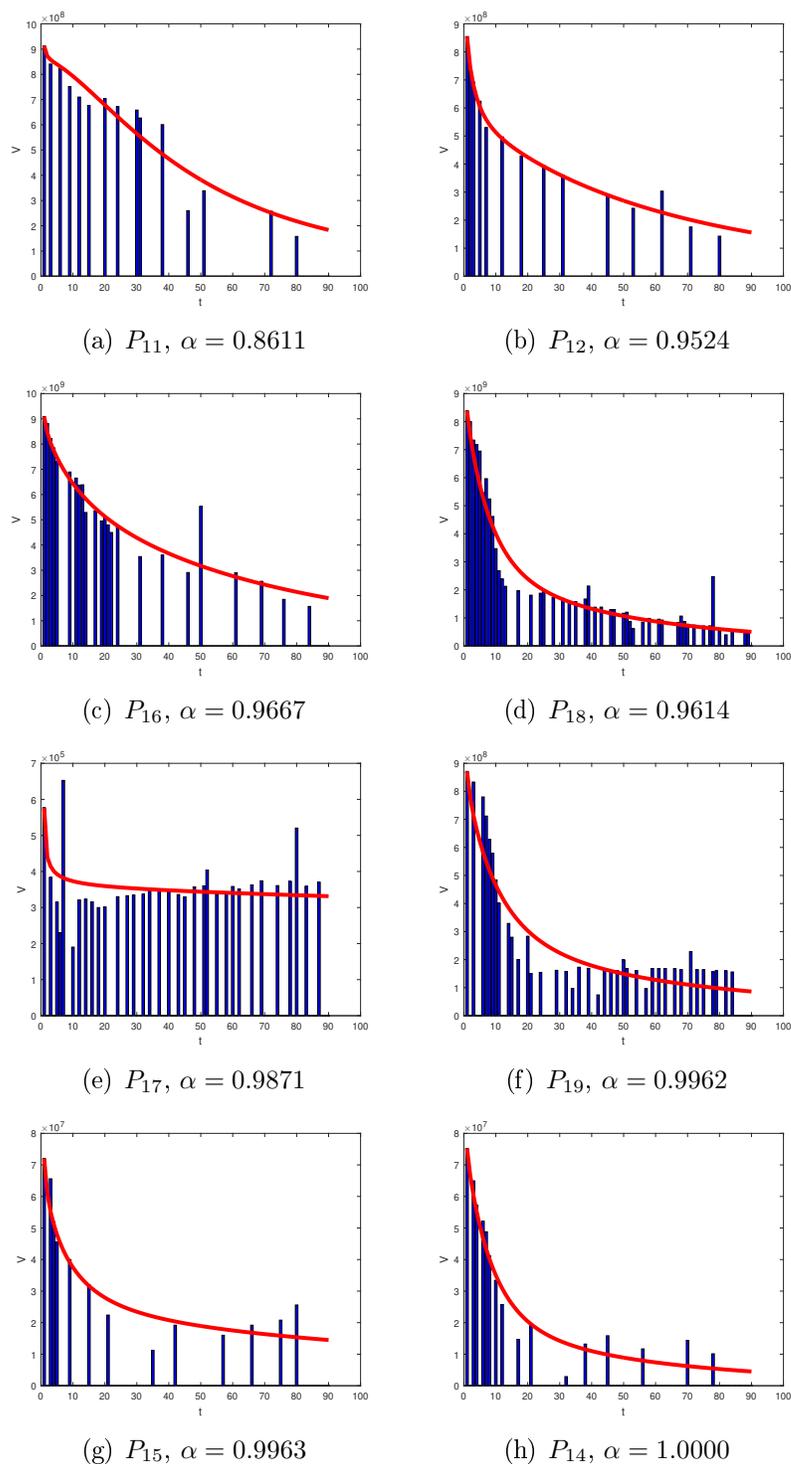


Figura 10: **Teste 1:** Ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente submetido ao tratamento com LMV/FCV durante 84 dias. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático.

Pode-se observar na Figura 10 que, inicialmente há um rápido decaimento na carga viral de P_{18} , P_{19} , P_{15} e P_{14} . Depois disso ocorre uma segunda fase de decaimento mais lenta. O rápido decaimento reflete a alta taxa de liberação de vírus livres, $V(t)$, presente no início da terapia, enquanto a segunda fase reflete o declínio na produção e liberação de vírus livres como resultado de inibição incompleta. Em outras palavras, inicialmente a terapia antiviral bloqueia a produção de novos vírus e há um rápido declínio na concentração do HBV, que torna-se mais lenta de acordo com a resposta imune, conhecida como segunda fase de decaimento, entretanto, nessa fase ainda há produção de vírus (Lewin et al., 2001).

O aumento da carga viral, nos indivíduos P_{17} , P_{14} e P_{12} , alguns dias após o início do tratamento é devido a algum efeito precoce do tratamento (Lewin et al., 2001). Além disso, nota-se que a curva que descreve melhor os dados é dada por uma derivada de ordem fracionária, para a maioria dos casos.

Por outro lado, nota-se que a técnica empregada na estimação de parâmetros, mostrou-se eficiente até mesmo em casos onde há poucos pontos disponíveis, como para os pacientes P_{11} , P_{12} , P_{15} , P_{14} . Isso pode implicar em uma economia de esforços e recursos gastos no estudo da dinâmica da doença.

6.6.4 Coeficiente de Correlação

O coeficiente de correlação é um número que mede o grau pelo qual duas variáveis tendem a mudar juntas. Nesse estudo, queremos obter a relação entre os dados reais de cada paciente e os dados obtidos numericamente através da estimação de parâmetros. Assim, antes de calcular o coeficiente de correlação, será feita a análise de como as variáveis se relacionam. Tal análise é feita através do diagrama de dispersão.

O gráfico de dispersão pode sugerir vários tipos de correlações entre variáveis e é utilizado para comprovar a relação entre uma causa e um efeito. Tal representação gráfica diz respeito a valores simultâneos de duas variáveis relacionadas em um processo, e mostra o que acontece com uma variável quando a outra sofre

alguma alteração (Bussab & Morettin, 1986).

A Figura 11 apresenta o diagrama de dispersão para P_{16} , P_{14} , P_{12} e P_{18} . É possível ver que há uma correlação linear entre os dados reais, representados em tal figura por V_{obs} , e a solução do sistema (25), representada por V_i , para cada conjunto de dados. Para os outros pacientes também obteve-se correlação linear.

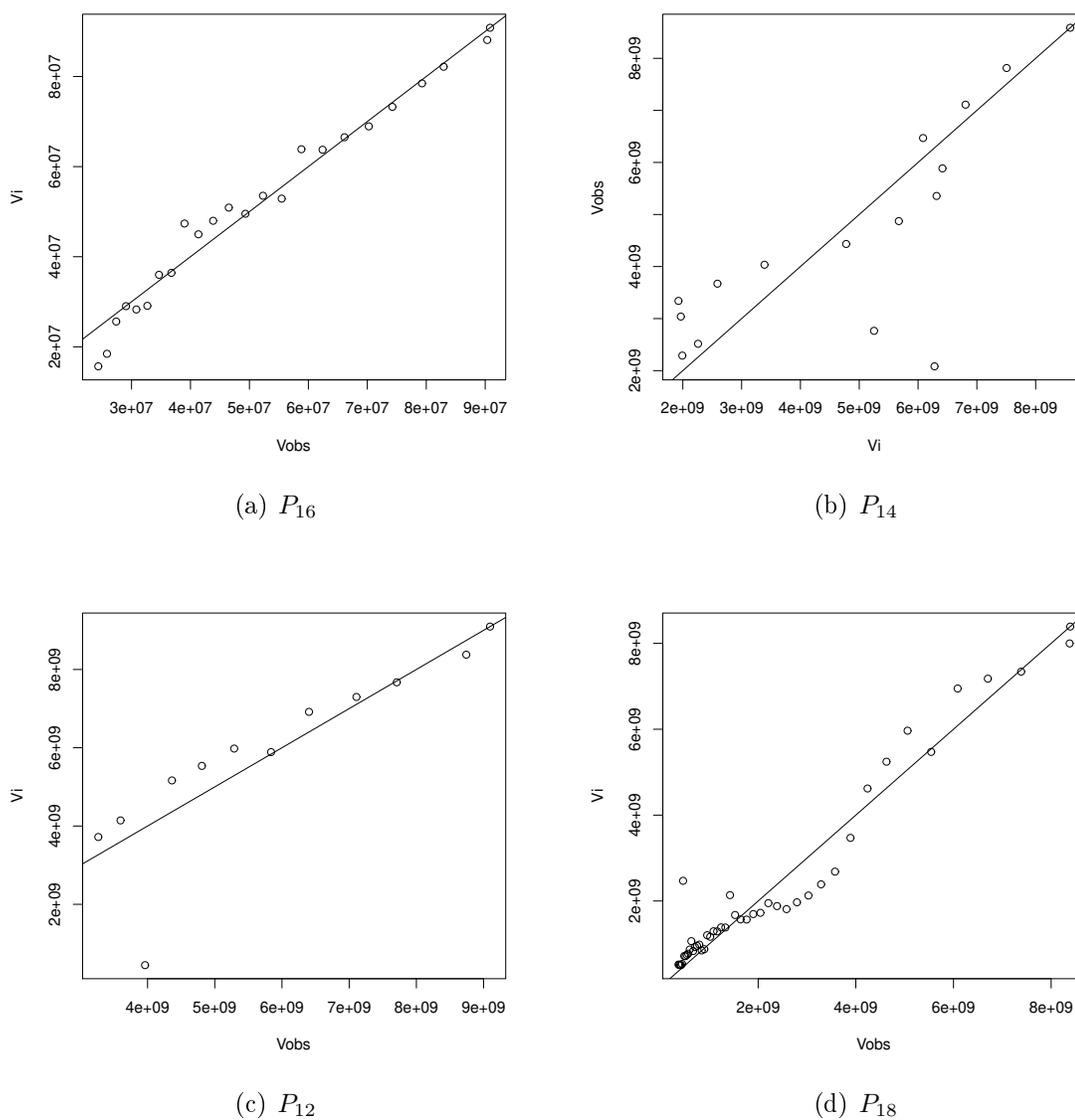


Figura 11: **Teste 1:** Diagrama de dispersão.

A Tabela 11 mostra o valor do coeficiente de Pearson⁴³ para os indivíduos P_{16} , P_{14} , P_{12} e P_{18} .

Todos os valores estão acima de 0.85, o que indica uma forte ⁴⁴ correlação linear positiva, de onde pode-se concluir que as estimativas dos parâmetros, obtidas pela aplicação do Algoritmo 1, estão muito próximas dos valores reais.

Tabela 11: Coeficiente de Pearson ρ .

Paciente	P_{16}	P_{14}	P_{12}	P_{18}
ρ	0.9856	0.8797	0.8984	0.9956

6.7 Teste 2

Nessa seção serão apresentados os resultados da estimação de parâmetros para os pacientes submetidos ao tratamento com LMV.

6.7.1 Parâmetros estimados

A Tabela 12 mostra os valores para os parâmetros estimados para cada paciente submetido ao tratamento com LMV, obtido por meio do modelo de ordem fracionária (25), utilizando como referência um intervalo aceitável obtido na literatura. Todos os valores encontrados no ajuste de parâmetros pertencem ao intervalo aceitável.

⁴³Esse valor é usado quando há uma correlação linear entre as variáveis. Uma relação é linear quando a mudança em uma variável é associada a uma mudança proporcional na outra variável. Tal coeficiente é uma medida adimensional que pode admitir valores no intervalo $(-1, +1)$. Quanto mais próximo dos extremos desse intervalo, mais forte é a correlação (Bussab & Morettin, 1986).

⁴⁴Esse valor é variável na literatura. Bussab & Morettin (1986) fazem a classificação: $\rho = [0.10, 0.39]$ indica uma correlação fraca; $\rho = [0.40, 0.69]$ uma correlação moderada e $\rho = [0.70, 1]$ uma correlação forte.

Tabela 12: Valores estimados.

Paciente	Parâmetro			
	c	δ'	ϵ	p
P_9	2.9761	0.6000	1.0000	6.1213
P_2	2.0145	0.5847	0.9747	6.0589
P_7	1.4345	0.6000	1.0000	8.1820
P_{10}	2.4007	0.1002	0.9835	6.0331
P_6	2.9565	0.5023	0.9998	6.0100
P_{13}	0.9488	0.4603	0.9968	6.0000
Intervalo aceitável	[0.6; 8]	[0.07; 0.6]	[0; 1]	[6.0; 30]
Referência	Zhou & Sun (2014)	Forde et al. (2016)	Lewin et al. (2001)	Zhou & Sun (2014)

6.7.2 Ordem fracionária estimada

A Tabela 13 apresenta o valor da ordem fracionária, cuja curva ajusta os dados de cada paciente.

Tabela 13: Estimativa para α .

Dados	P_9	P_2	P_7	P_{10}	P_6	P_{13}
α	0.8422	0.9981	0.8139	0.8339	0.9561	0.9801

Observa-se que para todos os casos a curva que se ajusta aos dados reais é dada por uma derivada de ordem não inteira.

6.7.3 Resultados gráficos

A Figura 12 apresenta o ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente submetido ao tratamento com LMV.

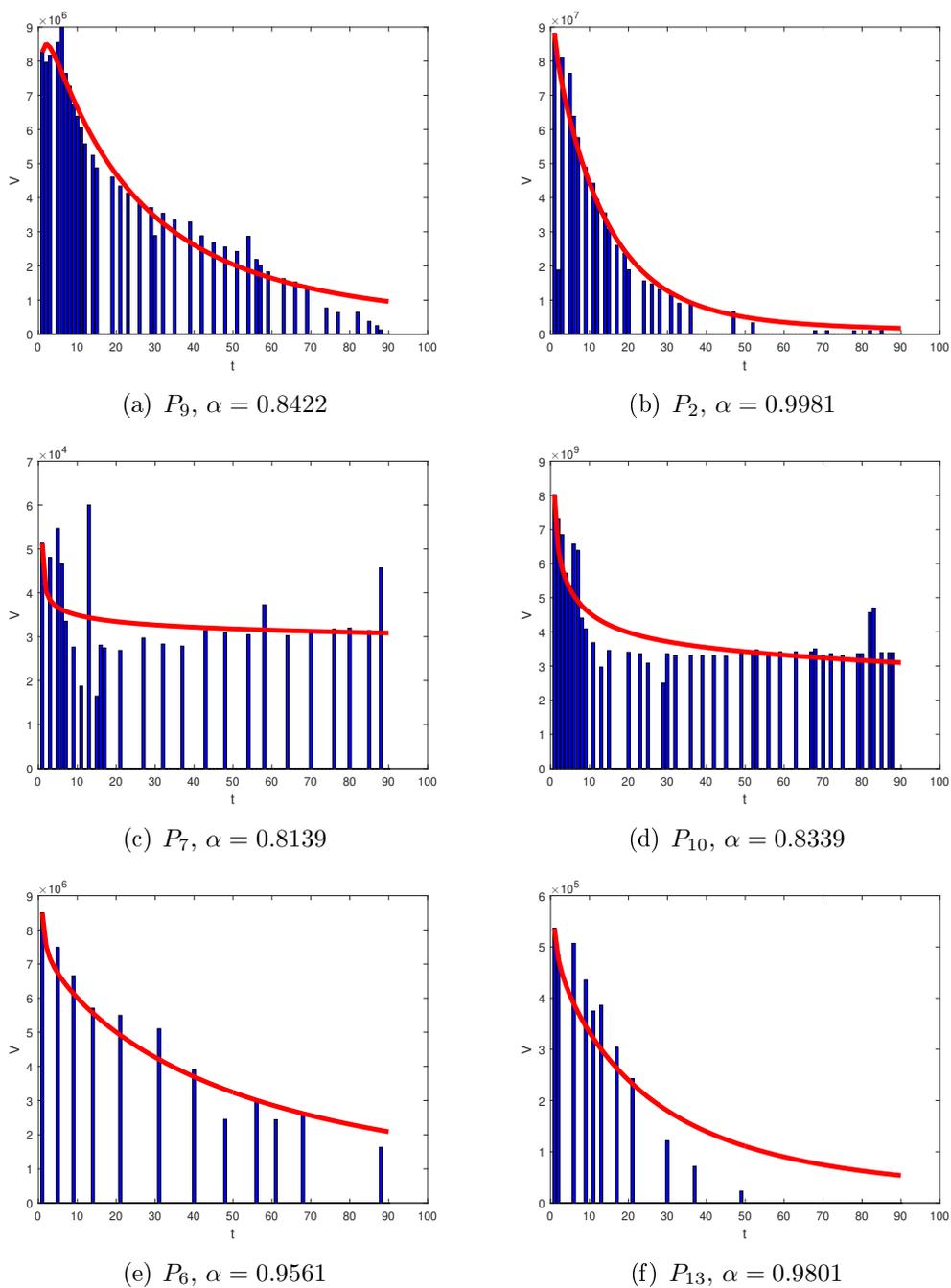


Figura 12: **Teste 2:** Ajuste do modelo (25) aos dados de cada paciente submetidos ao tratamento com LMV durante 84 dias. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático.

6.8 Teste 3

Com intuito de comparar o valor dos parâmetros ajustados pelos modelos de ordem inteira e de ordem fracionária, foram realizados testes de estimação para os pacientes P_{18} e P_{19} do **Teste 1** e P_{10} e P_2 do **Teste 2**. Esses pacientes foram escolhidos de forma aleatória para ilustrar a comparação entre os modelos.

6.8.1 Comparação entre os ajuste do modelo de ordem inteira e de ordem fracionária

A Tabela 14 apresenta a comparação entre o ajuste de parâmetros para o sistema de ordem inteira (SI) e de ordem fracionária (SF).

Tabela 14: Estimação de parâmetros para o sistema de ordem inteira e sistema de ordem fracionária.

Parâmetro	Sistema	Dados Reais			
		P_{18}	P_{19}	P_{10}	P_2
c	SI	2.4235	3.1592	2.6775	2.3637
	SF	2.6531	2.6818	2.4007	2.0145
δ'	SI	0.1000	0.1000	0.1000	0.1266
	SF	0.5587	0.6000	0.1002	0.5847
ϵ	SI	0.5000	0.9623	0.5000	0.5000
	SF	0.2769	0.9759	0.9835	0.9747
p	SI	6.0319	6.0071	6.8904	6.2493
	SF	6.6406	6.2182	6.0331	6.0589

6.8.2 Função objetivo

A Figura 13 apresenta a comparação do valor da função objetivo para os modelos de ordem inteira e de ordem fracionária. Para essa comparação foram utilizados alguns dados do **Teste 1** e do **Teste 2**.

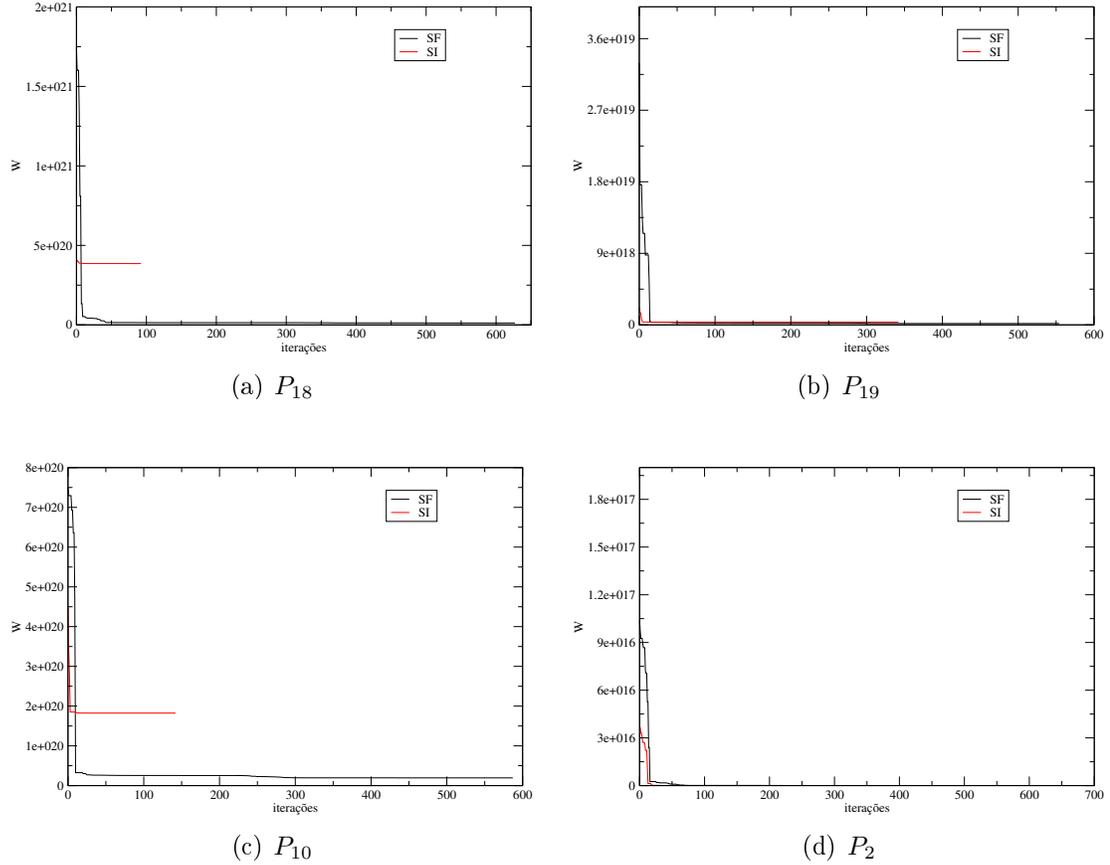


Figura 13: **Teste 3:** Função objetivo para o SI e para o SF.

Observa-se que o ajuste através do SF, minimizou os resíduos entre o valor estimado e os dados observados, para todos os pacientes, se comparado ao SI. Esse fato comprova o que foi apresentado nas Tabelas 10 e 13, ou seja, o melhor ajuste aos dados é dado por uma curva cuja derivada possui ordem não inteira, para a maioria dos casos. Embora o ajuste por meio do modelo de ordem fracionária apresentou um número de iterações maior se comparado ao modelo de ordem inteira, o ajuste feito por meio de derivadas de ordem não inteira encontrou um valor ótimo menor, para os casos analisados.

6.8.3 Resultados gráficos

A Figura 14 apresenta o ajuste com relação aos dados do **Teste 1** e do **Teste 2**, comparando o SI com o SF.

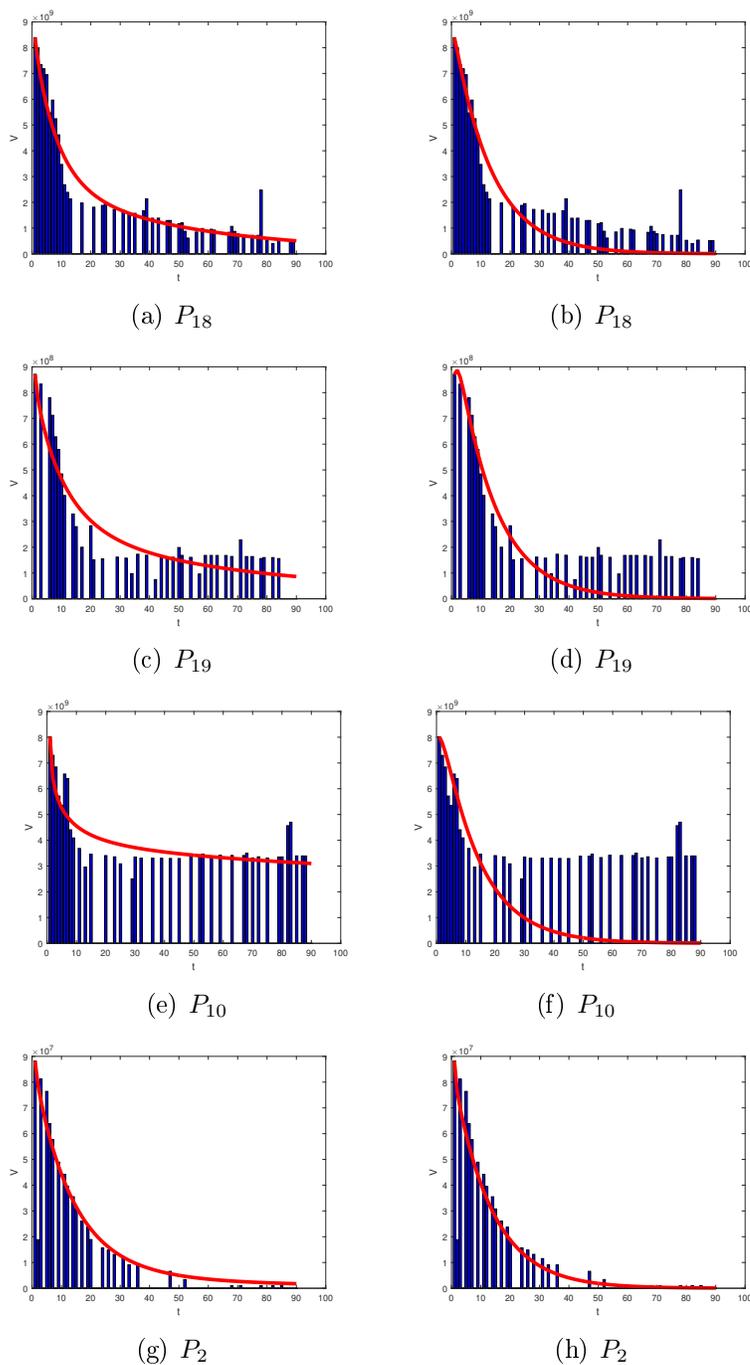


Figura 14: **Teste 3:** Ajuste dos modelos de ordem inteira e de ordem fracionária aos dados de pacientes. Os dados são representados pelas barras verticais, e as linhas em vermelho mostram o melhor ajuste dos dados ao modelo matemático. Figuras do lado esquerdo indicam o ajuste por meio do modelo de ordem fracionária. Figuras do lado direito indicam o ajuste por meio do modelo de ordem inteira.

Observa-se na Figura 14 que os ajustes do SI e do SF ficaram muito próximos para P_2 . Por outro lado, para P_{18} , P_{19} e P_{10} é notável que o SI falhou ao descrever os dados, o que implica que o melhor ajuste se dá pelo SF.

6.9 Teste 4

Aqui será apresentada a convergência de cada parâmetro estimado de acordo com o número de iterações do método de Nelder Mead (Nelder & Mead, 1965). Testes foram realizados para os 15 conjuntos de dados, entretanto, optou-se por exibir os resultados de P_{18} e P_2 .

6.9.1 Conjunto de dados P_{18}

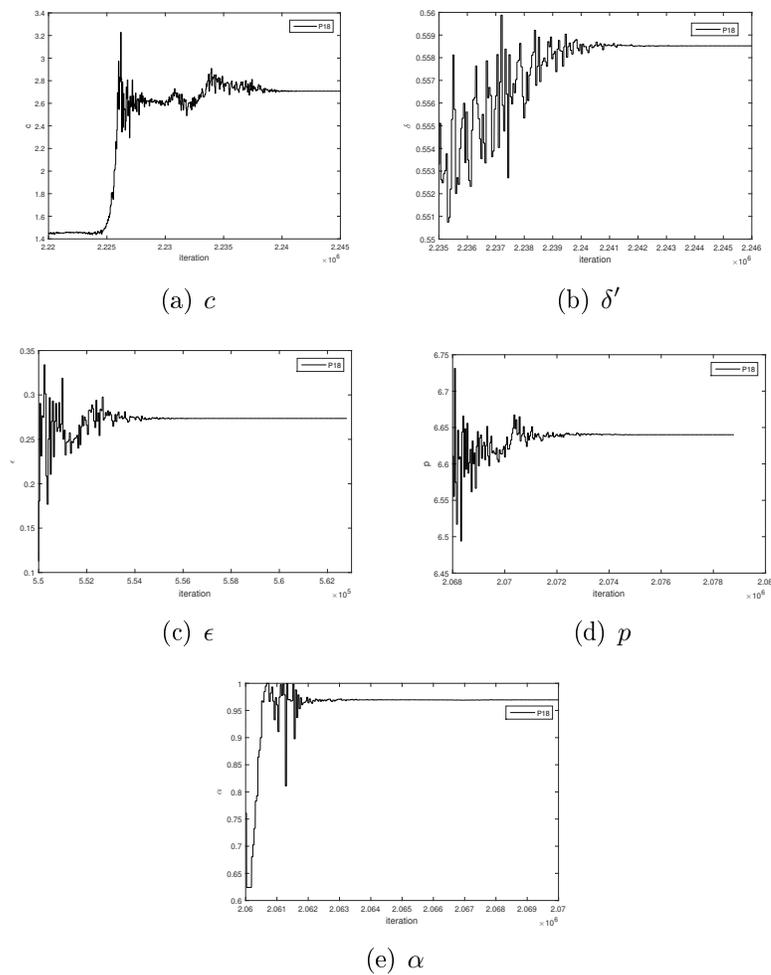


Figura 15: **Teste 4:** Convergência do parâmetros \times número de iterações para P_{18} .

6.9.2 Conjunto de dados P_2

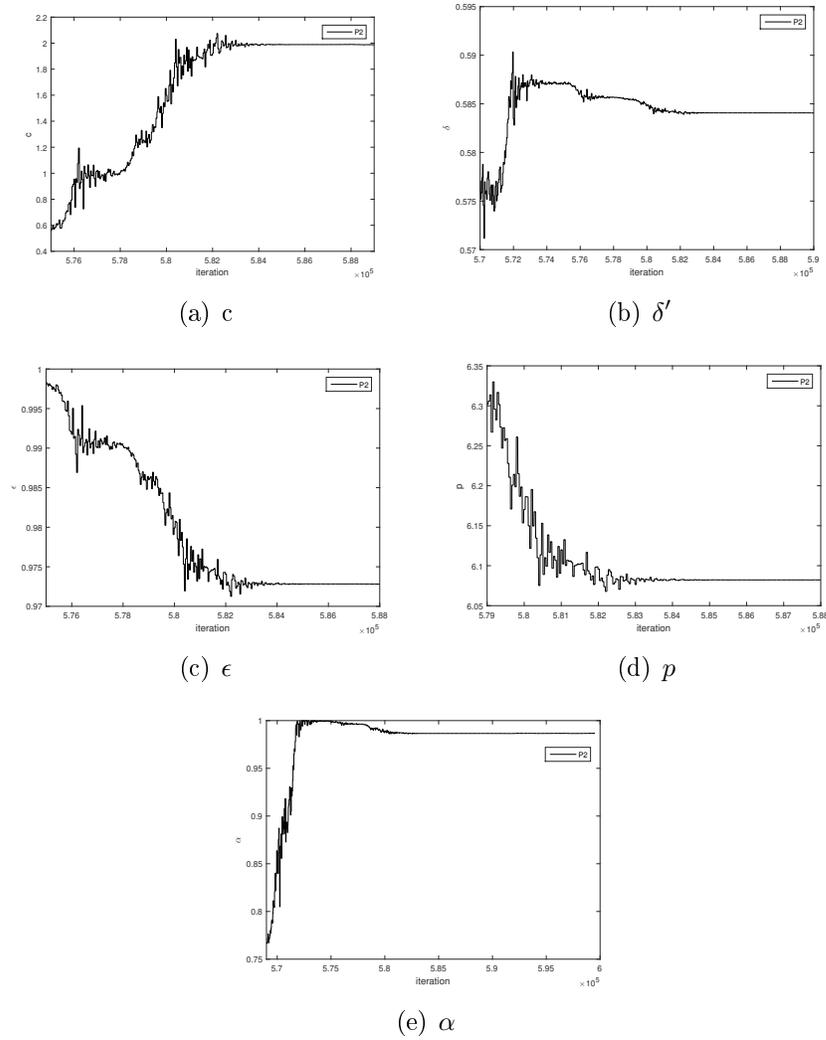


Figura 16: **Teste 4:** Convergência dos parâmetros \times número de iterações para P_2 .

Observa-se na Figura 15 que, embora o número de iterações do método de Nelder Mead seja alto, o valor dos parâmetros convergem para o valor estimado conforme Tabela 9. A ordem da derivada fracionária α converge para o valor estimado conforme a Tabela 10. Na Figura 16 tem-se que todos os parâmetros convergem para o valor estimado, conforme Tabela 12 e Tabela 13 (expoente fracionário α).

7 RESULTADOS NUMÉRICOS

Estudos analíticos permanecem incompletos sem a verificação numérica dos resultados. Este capítulo apresenta um panorama geral dos experimentos numéricos realizados, bem como dos resultados obtidos. Foram feitas simulações para os dois modelos apresentados anteriormente, com relação aos seus respectivos pontos de equilíbrio. Também foram simulados diferentes cenários, dependendo da ordem da derivada para cada modelo.

Os parâmetros biológicos utilizados nas simulações dos dois modelos apresentados, estão descritos na Tabela 8 (retirados da literatura), e na Tabela 12 (parâmetros estimados). Além disso, para realizar as simulações numéricas foi utilizado o método numérico NSFD, descrito no Capítulo 5. Os parâmetros numéricos utilizados foram $h = 0.001$, $t = 200$ dias, $\mu = 3$ para a função denominador (método NSFD) e $\tau = 0.002$ utilizado na fracionalização de ambos os sistemas.

7.1 Modelo sem terapia

Para o sistema 17 foi simulado um cenário sem infecção, quando $R_0 < 1$, e com infecção quando $R_0 > 1$. Para analisar a influência do expoente fracionário no comportamento da solução foram utilizados diversos valores para α .

Como não obtivemos dados reais relacionados a carga viral de pacientes infectados com HBV sem ação de terapia, as simulações realizadas para tal modelo foram feitas somente com intuito de analisar o comportamento da solução numérica. De forma hipotética foram analisadas duas situações a saber: a solução livre da doença e a solução infecciosa.

7.1.1 Solução livre da doença

O sistema de ordem inteira sem terapia pode ser visto em Lewin et al. (2001), quando $\eta = \epsilon = 0$, e será usado para comparação com as soluções do SF, dado pelo sistema 17.

Para calcular uma aproximação para a solução numérica para o SI, foi utilizado o esquema de Runge Kutta de quarta ordem (Cuminato & Junior, 2013; Murray, 2001). As condições iniciais, $T(0) = 1.2 \times 10^8$, $I(0) = 9.1 \times 10^8$, $V(0) = 8.3 \times 10^9$, foram adotadas a partir da Tabela 7. A razão de reprodução básica calculada foi $R_0 = 0.26$.

A Figura 17 retrata o comportamento da solução numérica para o sistema 17 ao longo do tempo t (dias), para diversos valores da derivada fracionária e a SI. Os valores de α foram escolhidos a partir dos valores estimados nas Tabelas 10 e 13. O fato de $R_0 < 1$ implica que o vírus não se replicará a ponto de infectar uma célula saudável levando assim ao controle da doença. Isso pode ser percebido pelo fato de que todas as soluções, obtidas por meio do sistema de ordem fracionária, convergem para o ponto de equilíbrio P_0 . Essa convergência era esperada e foi predita pelo Teorema (4.2). Além disso, pode-se observar que valores menores de α implicam numa convergência mais lenta ao equilíbrio, o que está de acordo com o item 2 da observação (5.1).

Nas soluções numéricas as curvas correspondentes a $\alpha = 1$ e a SI coincidem, pois o erro associado às aproximações numéricas é muito pequeno. Esse fato, está de acordo com o que foi apresentado no Capítulo (3), ou seja, quando $\alpha = 1$, recupera-se a derivada de ordem inteira.

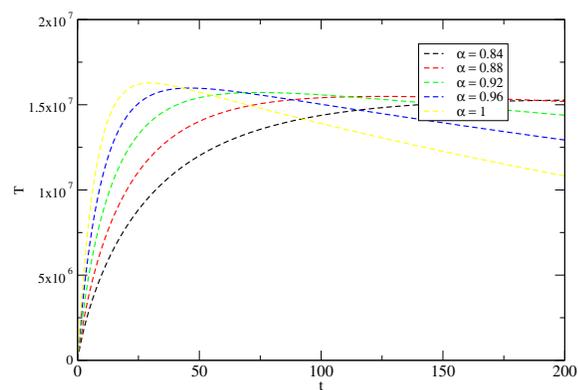
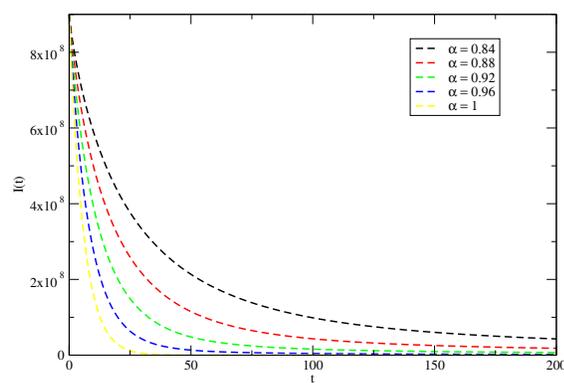
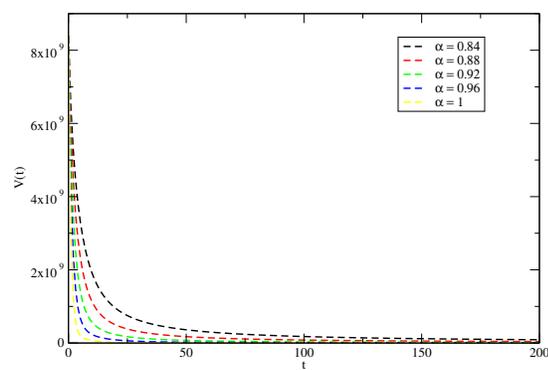
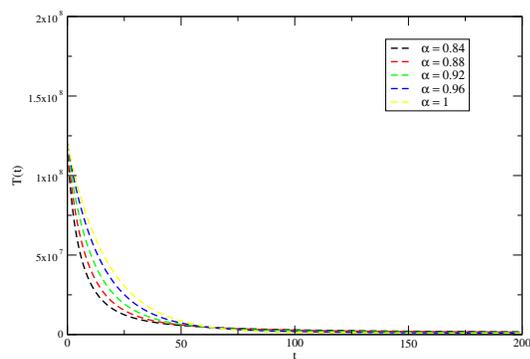
(a) $T(t)$ (b) $I(t)$ (c) $V(t)$

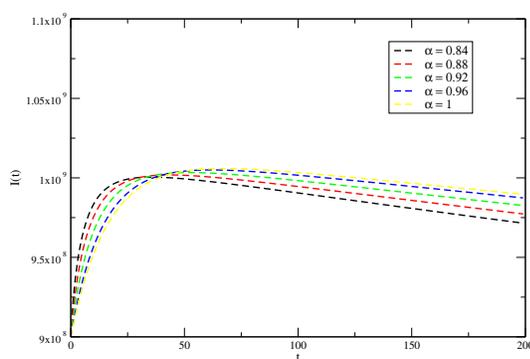
Figura 17: Solução numérica para o modelo (17) com $\alpha = 0.84, 0.88, 0.92, 0.96, 1$ e a SI ao longo do tempo t (dias), $R_0 < 1$.

7.1.2 Solução infecciosa

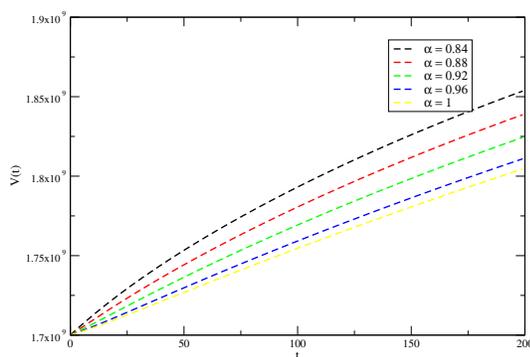
A Figura 18 apresenta a solução numérica para o modelo 17.



(a) $T(t)$



(b) $I(t)$



(c) $V(t)$

Figura 18: Solução numérica para o modelo (17) com $\alpha = 0.84, 0.88, 0.92, 0.96, 1$, ao longo do tempo t (dias), $R_0 > 1$.

Tal simulação foi realizada com condições iniciais $T(0) = 1.2 \times 10^8$, $I(0) = 9.1 \times 10^8$, $V(0) = 8.3 \times 10^9$. O número reprodutivo básico é $R_0 = 2.64$ e diversos valores de α .

Observa-se que, seguindo o curso da doença, as soluções tendem para o ponto de equilíbrio \bar{P}_1 , dado pela equação (21). Neste caso, pode-se notar que ocorre a proliferação da doença. A convergência para o ponto de equilíbrio \bar{P}_1 foi predita pelo Teorema (4.5). Com isso, esses resultados numéricos estão de acordo com os resultados teóricos apresentados no Capítulo 4. Além disso, valores menores de α implicam numa convergência mais lenta para o ponto de equilíbrio, o que está de acordo com o item 2 da observação (5.1).

7.1.3 Influência do parâmetro τ

O parâmetro τ representa o componente de tempo fracionário no sistema 17. Em Gomez et al. (2013) os autores mostram a relação entre o parâmetro τ e a ordem da derivada fracionária α . Nesse trabalho não será mostrada tal relação, entretanto para ser consistente com a ordem fracionária adotada no processo de modelagem, será considerado $\tau \in]0, 1[$. Para mostrar a influência do mesmo, foram realizadas algumas simulações numéricas, considerando diversos valores desse parâmetro.

Como mostra a Figura 19, o comportamento do sistema 17 foi essencialmente o mesmo, para $0 < \tau < 1$. Por outro lado, observa-se que para valores menores de τ , a convergência para o ponto de equilíbrio torna-se mais lenta, isso implica que o valor de τ , assim como α , está relacionado com a velocidade de relaxação/oscilação da solução do sistema.

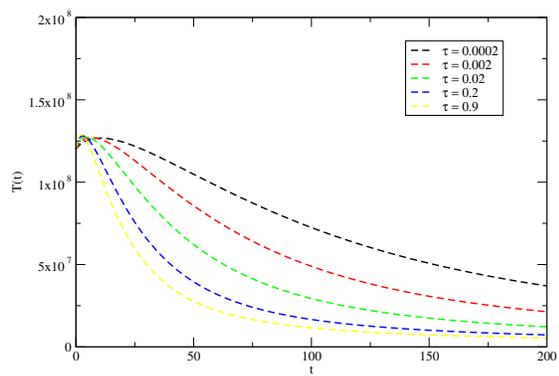
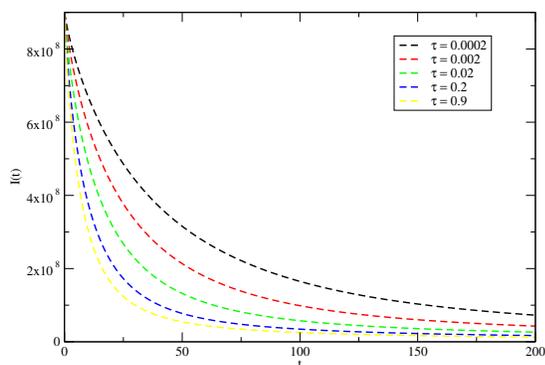
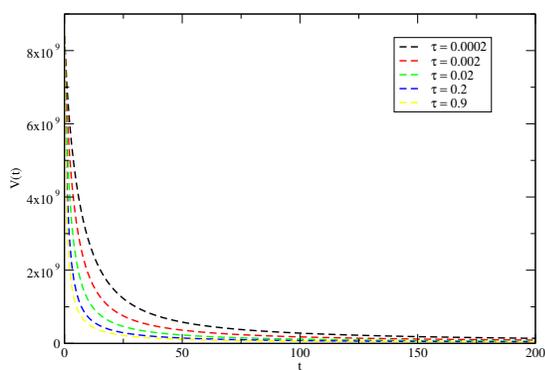
(a) $T(t)$ (b) $I(t)$ (c) $V(t)$

Figura 19: Influência do parâmetro τ na solução do modelo 17 com $\alpha = 0.84$, ao longo do tempo t (dias).

7.2 Modelo com terapia

Aqui será apresentada a solução numérica para o sistema 25, com a presença de terapia contra a infecção por HBV.

7.2.1 Influência da terapia na solução do modelo

A fim de comparar os efeitos da terapia, realizamos simulações numéricas para diferentes valores para η e ϵ durante o tempo t . Se $\epsilon = 1$, no modelo 25, então a droga bloqueia totalmente a produção viral reduzindo a concentração $V(t)$ a zero. Quando $\eta = 1$ não há infecção das células saudáveis, isso implica que não haverá proliferação da infecção (Cardoso et al., 2018a).

Admitindo $\epsilon < 1$ e $\eta < 1$, o que significa do ponto de vista biológico, que a droga não é totalmente eficaz na cura da doença, pode-se analisar a influência da terapia na solução do modelo. Para isso, consideramos uma situação onde há infecção por HBV, ou seja, $R_0 > 1$.

Nesse contexto, duas fases distintas de tempo⁴⁵, $t \leq 45$ e $t > 45$ dias foram adotadas para fazer a análise da solução do modelo sob diferentes valores de η e ϵ . Para $t \leq 45$ dias consideramos uma pequena eficácia na ação antiviral, ou seja, $\eta = \epsilon = 0.01$. Para $t > 45$ dias, a eficácia dos antivirais foi considerada alta, $\eta = \epsilon = 0.9$. A Figura 20 apresenta a solução numérica obtida⁴⁶. Os valores considerados nessa simulação não possuem sentido realístico e foram adotados somente para obter o comportamento da solução do modelo.

⁴⁵O 45º dia foi escolhido como o dia de início da terapia pois o período de incubação do vírus HBV é de 30 a 90 dias (Lewin et al., 2001).

⁴⁶Nas condições da simulação da Figura 20, quando $\alpha < 1$, a solução numérica tem um comportamento similar.

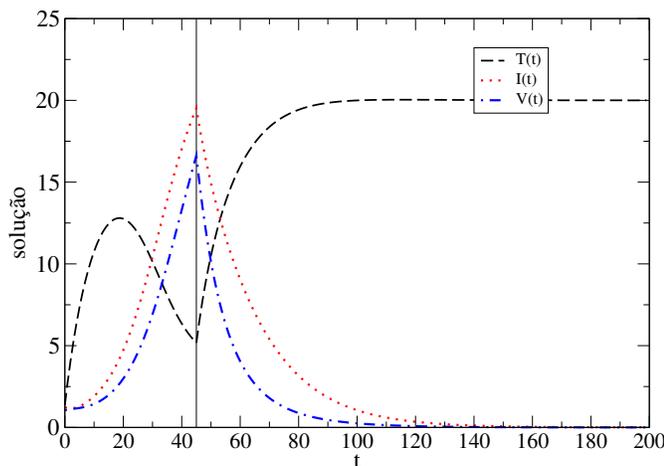


Figura 20: Comparação para $\eta = \epsilon = 0.01$ e $R_0 > 1$, para $t \leq 45$ dias e $\eta = \epsilon = 0.9$ para $t > 45$ dias, $t = 200$ dias; $\alpha = 1$.

Podemos observar que antes do dia 45, o número reprodutivo básico apresenta valor maior do que 1, isso implica que a solução converge para o ponto de equilíbrio infeccioso P_1 , dado pela equação (26). Quando a ação do agente antiviral é alta, ou seja, $\eta = \epsilon = 0.9$, R_0 torna-se menor do que 1 e a solução converge para o ponto de equilíbrio livre da doença. A convergência para ambos os pontos de equilíbrio é predita pelos Teoremas 4.5 e 4.6, respectivamente.

Esse comportamento era previsto, pois quando um agente antiviral é administrado em uma população de células infectadas, é esperado que a carga viral diminua, o que implica que a população de células infectadas tende a zero com o passar do tempo. Por outro lado, o número de células não infectadas tende a aumentar durante o tempo t .

8 CONCLUSÃO

Este trabalho apresenta duas aplicações de modelagem matemática feitas por meio de derivadas de ordem não inteira, para a hepatite B e, usando vários resultados teóricos, a estabilidade é analisada de acordo com o valor do número reprodutivo básico.

A partir de simulações numéricas nota-se, que os diferentes valores da ordem da derivada permitem comportamentos distintos da solução, sobretudo no tempo de convergência para o estado de equilíbrio. A solução numérica encontrada para ambos os modelos de hepatite B era esperada e se mostram condizentes com os resultados teóricos obtidos por meio estudo de estabilidade.

Além disso, o valor de alguns parâmetros importantes no modelo, foram estimados. Os valores encontrados mostram-se de acordo com o intervalo plausível para cada um, obtido na literatura. Os resultados da estimação apontaram que a curva que melhor se ajusta aos dados reais, é advinda da ordem não inteira da derivada. Esse resultado é relevante pois indica que a modelagem de fenômenos biológicos pode ser feita, não somente por meio de equações diferenciais ordinárias, mas sim usando técnicas advindas do cálculo de ordem não inteira. Isso é importante, pois tais técnicas tendem a auxiliar no entendimento da dinâmica da doença.

O modelo matemático mostrou-se eficiente na descrição da dinâmica do vírus HBV. Isso pode abrir margem para estudos relacionados metas de controle da doença e até mesmo de busca pela cura. Outro ponto relevante, consiste no fato de que o ajuste de parâmetros foi eficaz, mesmo em casos onde há poucos dados disponíveis. Isso significa que é possível analisar a dinâmica do vírus HBV com uma quantidade de dados reduzida, gerando uma economia de tempo, esforços ou recursos.

Nesse contexto, a junção da medicina e da modelagem matemática pode contribuir significativamente para o entendimento dos fatores que envolvem a progressão do vírus HBV. Essa junção pode ajudar a elucidar os mecanismos chaves destes processos, e assim ser o suporte ideal para que num futuro próximo, possam ser traçadas estratégias de erradicação da doença e quem sabe, descrever outra história.

Como trabalho futuro, espera-se aplicar métodos de controle em modelos matemáticos, de ordem não inteira, para análise da dinâmica da hepatite B sob a ação de tratamento. Isso se dará com objetivo de obter valores otimizados de tratamento referente a dosagem de medicação, que minimize a carga viral de pacientes cronicamente infectados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, E.; EL-SAYED, A.; EL-SAKA, H. A. On some Routh Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rossler, Chua and Chen systems. **Physics Letters A**, v.358, p.1–4, 2006.

AHMED, S. Parameter and delay estimation of fractional order models from step response. **International Federation of Automatic Control**, v.48, n.8, p.942–947, 2015.

ALMEIDA, J. D.; RUBENSTEIN, D. New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis. **Lancet**, v.2, p.1224–1227, 1971.

ALVARIZ, R. C. Hepatite crônica pelo vírus B (HBV). **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, v.5, n.5, p.1–10, 2006.

ARAFA, A. A. M.; HANAFY, I. M.; GOUDA, M. I. Stability analysis of fractional order HIV infection of ^+T cells with numerical solutions. **Journal of Fractional Calculus and Applications**, v.7, n.1, p.36–45, 2016.

ARIAS, C.; CASTILLO-CHÁVEZ, C.; BETTENCOURT, L. M.; BANKS, H. T. The estimation of the effective reproductive number from disease outbreak data. **Mathematical Bioscience**, v.6, n.6, p.120–1355, 2009.

ATANGANA, A. On the new fractional derivative and application to nonlinear Fishers reaction-diffusion equation. **Applied Mathematics and Computation**, v.273, p.948–956, 2016.

BARREIRA, L.; VALLS, C. **Equações Diferenciais Ordinárias: Teoria Qualitativa**. São Paulo: Livraria da Física, 2012. 198p.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. B. R. **Planejamento e Otimização de Experimentos**. Campinas: Editora Unicamp, 1995. 302p.

BASSANEZI, R. C. **Ensino Aprendizagem com Modelagem Matemática**. São Paulo: Contexto, 2006. 198p.

BAYOUR, B.; TORRES, M. F. D. Existence of solution to a local fractional nonlinear differential equation. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.312, p.127–133, 2017.

BLUMBERG, B. S. Hepatitis B: the hunt for a killer virus. **Princeton University Press**, v.1, p.106–115, 2003.

BOURDIN, L. Contributions au calcul des variations et au principe du maximum de Pontryagin en calcul time et fractionnaire. École Normale Supérieure de Lyon, 2013. 78p. Dissertação (Mestrado) - Unité de Mathématiques Pures et Appliquées.

BUSSAB, W.; MORETTIN, P. **Estatística Básica**. São Paulo: Editora Atual, 1986. 302p.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C. **Cálculo Fracionário**. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2015. 212p.

CAPUTO, M. **Elasticità e dissipazione**. Zanichelli: Ed. Bologna, 1969.

CARDOSO, L. C.; CAMARGO, R. F. Equação diferencial de Bernoulli fracionária. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.3, n.2, p.1–7, 2015.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Método de diferenças finitas não clássico aplicado ao cálculo fracionário. **Revista Eletrônica Paulista de Matemática**, v.4, n.4, p.1–7, 2016a.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Solução numérica de uma equação de ordem fracionária via diferenças finitas. **Caderno de Resumos**, v.4, n.4, p.1–7, 2016b.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Hepatite B - Investigação numérica de modelos de ordem não inteira. **Caderno de Resumos**, v.4, n.4, p.1–6, 2017a.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Um modelo matemático para hepatite B de ordem fracionária. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.6, n.2, p.1–7, 2017b.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Análise da carga viral em pacientes infectados com HBV por meio de um modelo de ordem fracionária. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v.6, n.2, p.1–7, 2018a.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Análise da dinâmica do vírus HBV por meio de derivadas fracionárias. **Caderno de Resumos**, v.5, n.5, 2018b.

CARDOSO, L. C.; DOS SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F. Analysis of fractional-order models to hepatitis B. **Computational and Applied Mathematics**, v.4, n.4, p.1–17, 2018c.

CHANGPIN, L.; YUTIAN, M. Fractional dynamical system and its linearization theorem. **Nonlinear Dynamics**, v.71, p.621–633, 2012.

CIUPE, S. M.; RIBEIRO, R. M.; NELSON, P. W.; DUSSEIKO, G. The role of cells refractory to productive infection in acute hepatitis B viral dynamics. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States**, v.104, n.12, p.5050–5055, 2007.

CRESSON, J.; SZAFRANSKA, A. Comments on various extensions of the Riemann-Liouville derivatives: about the Leibniz and chain rule properties. **Math Classical Analysis and ODEs**, v.2, n.2012, p.1–11, 2016.

CUMINATO, J. A.; JUNIOR, M. M. **Discretização de Equações Diferenciais Parciais: Técnicas de Diferenças Finitas**. Rio de Janeiro: Editora SBM, 2013. 212p.

DAHARI, H.; SHUDO, E.; RIBEIRO, R. M.; PERELSON, A. S. Modeling complex decay profiles of hepatitis B virus during antiviral therapy. **Hepatology**, v.1, n.49, p.32–38, 2009.

DANE, D.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M. Virus-like particules in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. **Lancet**, v.1, p.695–698, 1970.

DIAS, J. A.; JUNIOR, C. C.; FALQUETO, A. Fatores associados a infecção pelo vírus da hepatite B: um estudo caso-controle no município de São Mateus, ES. **Epidemiologia a Serviço da Saúde**, v.23, p.683–689, 2015.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, A. P.; ROBERTS, M. G. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. **Journal of the Royal Society Interface**, v.7, n.1, p.873–885, 2009.

DIETHELM, K. A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever. **Nonlinear Dynamics**, v.2012, n.2, p.45–54, 2012.

DIETHELM, K.; FORD, N.; FREED, A.; LUCHKO, A. Algorithms for the fractional calculus: a selection of numerical methods. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**, v.194, n.6, p.743–773, 2005.

DIETZ, H. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. **Statistical Methods in Medical Research**, v.18, 1983.

DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHEAREAS, P. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. **Journal Pharmacokinet Pharmacodyn**, v.3, n.37, p.507–524, 2013.

DOKOUMETZIDIS, A.; MAGIN, R.; MACHERAS, P. A commentary on fractionalization of multi-compartmental models. **Journal Pharmacokinet Pharmacodyn**, v.3, n.37, p.203–207, 2010.

DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. **Mathematical Biosciences**, v.180, n.5, p.389–400, 2002.

DU, M.; WANG, Z.; HU, H. Measuring memory with the order of fractional derivative. **Scientific Reports**, v.3431, n.3, p.1–3, 2013.

EPIDEMIOLOGICO, B. Hepatites virais. **Secretária de vigilância em saúde**, v.48, n.24, p.68, 2019.

EROGLU, I. B. B.; AVICI, D.; OZDEMIR, N. Optimal control problem for a conformable fractional heat conduction equation. **Acta Physica Polonica A**, v.132, p.658–662, 2017.

FERREIRA, S. Diagnóstico e tratamento da hepatite B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina tropical**, v.33, p.389–400, 2000.

FONSECA, J. C. F. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.32, p.322–330, 2010.

FORDE, J. E.; CIUPE, M.; CINTRON-ARIAS, A.; LENHART, S. Optimal control of drug therapy in a hepatitis B model. **Applied Sciences**, v.6, n.219, p.1–18, 2016.

FORTUNA, A. O. **Técnicas computacionais para dinâmica dos fluidos: conceitos básicos e aplicações**. São Paulo: EDUSP, 2000. 426p.

GLOCKLE, W. G.; NONNENMACHER, T. F. Macromolecules. **Lecture Notes in Physics**, v.24, n.24, p.6426–6434, 1991.

GOMEZ, F.; ROSALES, J.; GUIA, M. RLC electrical circuit of non-integer order. **Central European Journal of Physics**, v.7, p.1–6, 2013.

GÓMEZ, J. F. Irving Mullineux oscillator via fractional derivatives with Mittag-Leffler kernel. **Chaos, Solitons and Fractals**, v.95, p.179–186, 2017.

GONCALVES, A. M. S. O problema de min-max-min com restrições no método de Nelder-Mead. Pós-Graduação em Engenharia - COPPE, 2013. 138p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ.

GONZALEZ-PARRA, G.; ARENAS, A. J.; CHEN-CHARPENTIER, B. M. A fractional order epidemic model for the simulation of outbreaks of influenza A(H1N1). **Mathematical Methods in the Applied Sciences**, v.37, n.15, p.2218–2226, 2014.

HARTMAN, P. On the local linearization of differential equations. **Proceedings of the American Mathematical Society**, v.14, n.4, p.568–583, 1963.

HERRMANN, R. **Fractional Calculus: An Introduction to Physicists**. GigaHedron, Germany: World Scientific, 2014. 500p.

KATUGAMPOLA, U. N. Correction to "What is a fractional derivative"?? by Ortigueira and Machado, [Journal of Computational Physics, Volume 293, 15 July 2015, Pages 4–13. Special issue on Fractional PDEs]. **J. Comp. Phys**, v.321, p.1255–1257, 2016.

KRUGMAN, S.; GILES, J. P.; HAMMOND, J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. **JAMA**, v.200, p.365–373, 1967.

LANGTANGEN, H. P.; PEDERSEN, G. K. **Scaling of Differential Equations**. Norway: Springer International Publishing, 2016. 2v. 138p.

LEE, J. M.; AHN, S. H. Quantification of HBsAG basic virology for clinical practice. **World Journal of Gastroenterology**, v.17, p.283–289, 2011.

LEUNG, I. K. C.; GOPALSAMY, K. Fractionalization of a class of semi-linear differential equations. **Applied Mathematics**, v.2017, n.8, p.1715–1744, 2017.

LEWIN, S. R.; RIBEIRO, R. M.; WALTERS, T.; LAU, G. K.; BOWDEN, S.; LOCARNINI, S.; PERELSON, A. S. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed. **Hepatology**, v.33, n.9, p.1012–1020, 2001.

LIU, F.; BURRAGE, K. Novel techniques in parameter estimation for fractional dynamical models arising from biological systems. **Computers and Mathematics with Applications**, v.62, n.3, p.822–833, 2011.

LIU, S. C. Counter examples on Jumarie's two basic fractional calculus formulae. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.22, p.92–94, 2015.

LOSADA, L.; NIETO, J. J. Properties of a new fractional derivative without singular kernel. **Progress in Fractional Differentiation and Applications**, v.2, p.87–92, 2015.

LÚCIO, J. M. Prevalência da infecção pelo vírus de hepatite B (HBV), em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), atendidos no centro de saúde de Polana Caniço. Santo André, 2015. 78p. Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz.

MACHADO, J. A. T. A probabilistic interpretation of the fractional-order differentiation. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.6, p.73–80, 2003.

MADSEM, K.; NIELSEN, H. B.; TINGLEFF, O. R. **Methods for nonlinear least square problems**. Informatics and Mathematical Modelling, 2004. 1–30p.

MANSOURI, R.; BETTAYEB, M.; DJENNOUNE, S. Approximation of high order integer systems by fractional order reduced parameter models. **Mathematical and Computer Modelling**, v.51, n.38, 2010.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. **Computational Engineering in Systems Applications**, v.2014, n.20, p.963–968, 1996.

MCCALLEMAIL, P.; DAVID, W. Learning and memory in disease vectors. **Trends in Parasitology**, v.18, n.10, p.429–433, 2009.

MICKENS, R.; SMITH, A. Finite-difference models of ordinary differential equations: influence of denominator functions. **Journal of the Franklin Institute**, v.327, n.38, p.143–149, 1990.

MICKENS, R. E. Advances in the applications of nonstandard finite difference schemes. **Wiley Interscience**, v.5, p.313–325, 2005.

MICKENS, R. E. Calculation of denominator functions for nonstandard finite difference schemes for differential equations satisfying a positivity condition. **Interscience Wiley**, v.7, n.38, p.672–691, 2006.

MOHAMMAD, S. T.; MOHAMMAD, H. A note on the stability of fractional order systems. **Mathematics and Computer in Simulation**, v.7, n.2, p.1567–1576, 2008.

MURRAY, J. D. **Mathematical Biology I. An Introduction**. São Paulo: Ed. Springer, 2001. 212p.

NELDER, J. A.; MEAD, R. A simplex method for function minimization. **The Computer Journal**, v.7, p.308–313, 1965.

NOWAK, M. A.; BONHOEKER, S.; HILL, A. M.; BOEHME, R.; THOMAS, H. C.; MCDADE, H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States**, v.93, p.4398–4402, 1996.

ODIBAT, Z. M.; SHAWAGFEH, N. T. Generalized Taylor's formula. **Applied Mathematics and Computation**, v.186, p.286–293, 2007.

OLIVEIRA, D. S.; OLIVEIRA, E. C. Hilfer-Katugampola fractional derivative. **Computational and Applied Mathematics**, v.37, p.1–19, 2017.

OLIVEIRA, D. S.; OLIVEIRA, E. C. On the generalized k, ρ -fractional derivative. **Progress in Fractional Differentiation and Applications**, v.4, p.133–145, 2018.

OLIVEIRA, E. B.; OLIVEIRA, J. C.; SANTOS, L. F.; AGOSTINHO, M. R.; KATZ, N. Telecondutas: hepatite B. **Telessaúde - UFGRS**, v.2, p.01–12, 2017.

DE OLIVEIRA, E. C.; MACHADO, J. A. T. A Review of definitions for fractional derivatives and integral. **Mathematical Problems in Engineering**, v.2014, p.1–6, 2014.

ONGUM, M.; ARSLAN, D.; GARRAPA, R. Nonstandard finite difference schemes for a fractional order Brusselator system. **Advances in Difference Equations**, v.1, p.1–15, 2013.

ORTIGUEIRA, M. D.; MACHADO, J. A. T. What is a fractional derivative? **Journal of Computational Physics**, v.293, n.2015, p.4–13, 2015.

ORTIGUEIRA, M. D.; MACHADO, J. A. T. A critical analysis of the Caputo–Fabrizio operator. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.59, p.608–611, 2018.

PERELSON, A. S. Modelling viral and immune system dynamics. **Nature Reviews Immunology**, v.2, n.28, p.28–36, 2002.

PERKO, L. **Differential equations and dynamical systems**. San Diego: Springer, 2000. 571p.

PETRAS, I.; MAGIN, R. Simulations of drugs uptake in to compartmental fractional model for a biological system. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.16, n.12, p.4588–4595, 2011.

PODLUBNY, I. **Fractional Differential Equations Mathematics in Science and Engineering**. Academic Press, 1999.

PODLUBNY, I. Geometric and physical interpretation of fractional integral and fractional differentiation. **Fractional Calculus and Applied Analysis**, v.5, p.367–386, 2002.

REID, A. E.; DIENSTAG, J. L. Viral hepatitis in: Richman, D.D. Whitley, R.J.; Hayden F.G. **Clinical Virology**, v.18, n.10, p.430–443, 1997.

REUBEN, A. Landmarks in hepatology: the thin red line. **Hepatology**, v.36, p.770–783, 2002.

SAEEDIAN, M.; KHALIGHI, M.; AZIMI-TAFRESHI, N.; JAFARI, G. R.; AUS-LOOS, M. Memory effects on epidemic evolution: the susceptible-infected-recovered epidemic model. **Physics Review**, , n.2017, p.1–9, 2017.

SALGADO, G. H. O. Métodos numéricos para solução de equações diferenciais segundo a derivada de Caputo. Pós-Graduação em Engenharia Elétrica - PPGEE, 2015. 185p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG.

SANTOS, A. S. D.; DOS SANTOS, F. L. P. A novel technique to estimate biological parameters in an epidemiology problem. **Rojas I., Joya G., Catala A. (eds) Advances in Computational Intelligence. IWANN 2017. Lecture Notes in Computer Science**, v.10305, p.112–122, 2017.

SANTOS, J.; CARDOSO, L. C.; MONTEIRO, E.; LEMES, N. H. T. A fractional-order epidemic model for bovine Babesiosis disease and tick populations. **Abstract and Applied Analysis**, v.2015, p.1–11, 2015.

SARDAR, T.; RANA, S.; CHATTOPADHYAY, J. A mathematical model of dengue transmission with memory. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, , n.2014, p.1–15, 2014.

SAÚDE, O. M. Hepatites virais. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/05/Boletim-Hepatites-2018.pdf>, 2018. Acesso em 22/04/2018.

SCHERER, R.; KALLA, S. L.; TANG, Y.; HUANG, J. The Grünwald-Letnikov method for fractional differential equations. **Computers and Mathematics with Applications**, v.62, n.1, p.902–917, 2011.

SCHIMID, R. Viral hepatitis: some historical perspectives. **Viral Hepatitis and Liver Disease**, v.10, p.1–7, 1994.

SILVA, A. L.; VITORINO, R. R.; ANTONIO, V. E.; SANTOS, E. T.; SANTANA, L. A.; HENRIQUES, B. D.; GOMES, A. P. Hepatites virais: B, C e D. **Revista Brasileira Clínica Médica**, v.10, p.206–218, 2012.

SOUTO, F. J. D.; PIRAJÁ, A. C. S.; SILVA, G. S.; BOTTECCHIA, M.; GOMES, S. A. Lamivudina por tempo prolongado no tratamento da hepatite B crônica no Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.1, p.18–24, 2007.

STRIKWERDA, J. **Finite Difference Schemes and Partial Differential Equations**. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2004. 439p.

TARASOV, V. E. No nonlocality. No fractional derivative. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.12, n.2, p.1–12, 2018.

TEODORO, G. S. Derivadas fracionárias: tipos e critérios de validade. Pós-Graduação em Matemática Aplicada - IMECC, 2019. 185p. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP.

TORRES, D. F. M.; POOSEH, S.; RODRIGUES, H. S. Fractional derivatives in dengue epidemics. **Numerical Optimization and Applications Symposium**, v.2003, n.1, p.739–742, 2011.

TUMWIINE, J.; MUGISHA, J. T.; LUBOOBI, L. S. A mathematical model for the dynamics of malaria in a human host and mosquito vector with temporary immunity. **Applied Mathematics and Computation**, v.189, p.1953–1965, 2007.

VARALTA, N.; GOMES, A. V.; CAMARGO, R. F. A prelude to the fractional calculus applied to tumor dynamic. **TEMA**, v.15, n.2014, p.7–14, 2014.

WU, F. X. Estimation of parameters in the linear-fractional models. **Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS**, v.37, n.15, p.23–27, 2007.

YANG, H. M. Matemática faz bem a saúde. **Pesquisa Fapesp**, v.61, n.12, p.33–35, 2001.

YANG, J. X. New rheological problems involving general fractional derivatives within nonsingular power-law kernel. **Proceedings of the Romanian Academy**, v.19, p.45–52, 2018.

ZAYERNOURIA, M.; MATZAVINOSC, A. Fractional Adams Bashforth/Moulton methods: an application to the fractional Keller Segel chemotaxis system. **Journal of Computational Physics**, v.307, n.2016, p.1–14, 2016.

ZHANG, F.; LI, C.; CHEN, Y. Asymptotical stability of nonlinear fractional differential system with Caputo derivative. **International Journal of Differential Equations**, v.2011, n.2, p.1–12, 2011.

ZHOU, X.; SUN, Q. Stability analysis of a fractional-order HBV infection model. **International Journal of Advances in Applied Mathematics and Mechanics**, v.2, p.1–6, 2014.

ZIBAEI, S.; NAMJO, M. A nonstandard finite difference scheme for solving fractional order of HIV-1 infection of $CD4^+$ T-cells. **Journal of Mathematical Chemistry**, v.6, n.2, p.169–184, 2015.

APÊNDICE

A NÚMERO REPRODUTIVO BÁSICO

Nesse apêndice será mostrado cálculo do número reprodutivo básico será feito, com base na matriz de próxima geração⁴⁷ (Dietz, 1983; Diekmann et al., 2009; Arias et al., 2009). Segue o algoritmo.

1. Escrever o subsistema que descreve somente a produção de novas infecções e/ou a mudança no estado dos indivíduos já infectados.
2. Construir as matrizes P e Q . A matriz P é a matriz de transmissão, a qual descreve a produção de novas infecções e a matriz Q é a matriz de transição, a qual descreve a mudança de estado dos indivíduos.
3. Calcular a matriz Jacobiana das matrizes $P = F$ e $Q = V$, no ponto de equilíbrio livre da doença.
4. Calcular a matriz $K = -V^{-1}F$ e seus autovalores. Conforme demonstrado em Driessche & Watmough (2002), a razão de reprodução básica será o maior autovalor da matriz K .

A partir do roteiro descrito acima, será calculada a razão de reprodução básica para o sistema 17. Consideremos o sistema

$$\begin{cases} D^\alpha I(t) &= \beta V(t)T(t) - \delta' I(t) - \rho I(t) \\ D^\alpha V(t) &= pI(t) - cV(t). \end{cases} \quad (42)$$

As matrizes P e Q são

$$P = \begin{bmatrix} \beta VT \\ pI \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad Q = \begin{bmatrix} -\delta' I - \rho I \\ -cV \end{bmatrix}.$$

⁴⁷A matriz de próxima geração divide a população, considerada no processo epidemiológico, em um número finito de categorias distintas. Essa matriz relaciona os números de indivíduos recém infectados nas várias categorias em gerações consecutivas.

Calculando a matriz Jacobiana de P e Q no ponto de equilíbrio livre da doença, obtemos

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta \frac{s}{d} \\ p & 0 \end{bmatrix} \quad e \quad V = \begin{bmatrix} -\delta' - \rho & 0 \\ 0 & -c \end{bmatrix}.$$

Logo

$$K = -V^{-1}F = \begin{bmatrix} 0 & \beta \frac{s}{d(\delta' + \rho)} \\ \frac{p}{c} & 0 \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são

$$\lambda_i = \pm \sqrt{\frac{p\beta s}{c(\delta' + \rho)d}}, \quad i = 1, 2.$$

Portanto

$$R_0^2 = \frac{p\beta s}{cd(\delta' + \rho)}. \quad (43)$$

Por convenção, como feito em Driessche & Watmough (2002); Diekmann et al. (2009), omitiremos a raiz quadrada na equação (43), então

$$R_0 = \frac{p\beta s}{cd(\delta' + \rho)}. \quad (44)$$

B DISCRETIZAÇÃO NSFD

Seja um sistema de ordem fracionária com derivada de Caputo

$$D^\alpha y(t) = f(t, y(t)). \quad (45)$$

Considerando a aproximação discreta $y(t) \approx y(t_n)$ e através da equação (31), podemos reescrever o sistema (45) como

$$\frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\alpha)} (y_{n-j} - y_0) = F(t_n, y(t_n)). \quad (46)$$

Para exemplificar o desenvolvimento do lado esquerdo na equação (46), considere $n = 3$, então explicitando o somatório obtemos

$$w_0^{(\alpha)} (y_3 - y_0) + w_1^{(\alpha)} (y_2 - y_0) + w_2^{(\alpha)} (y_1 - y_0) + w_3^{(\alpha)} (y_0 - y_0) = \phi(h, \lambda) F(t_n, y(t_n)).$$

Multiplicando e reorganizando os termos,

$$y_3 + w_1^{(\alpha)} y_2 + w_2^{(\alpha)} y_1 - y_0 (w_0^{(\alpha)} + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)}) = \phi(h, \lambda) F(t_n, y(t_n)).$$

Como $w_0^{(\alpha)} = 1$, podemos escrever

$$y_3 + w_1^{(\alpha)} y_2 + w_2^{(\alpha)} y_1 - y_0 (1 + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)}) = \phi(h, \lambda) F(t_n, y(t_n)),$$

em que, $w_1^{(\alpha)} y_2 + w_2^{(\alpha)} y_1 = \sum_{j=1}^{n-1} w_j^{(\alpha)} y_{n-j}$ e $1 + w_1^{(\alpha)} + w_2^{(\alpha)} = y_0 w_3^{(\alpha-1)}$. Com isso, temos a forma discretizada para a equação (45), como segue⁴⁸.

$$y_n = y_0 w_n^{(\alpha-1)} - \sum_{j=1}^{n-1} w_j^{(\alpha)} y_{n-j} + \phi(h, \lambda) F(t_n, y(t_n)). \quad (47)$$

⁴⁸O termo $w_n^{\alpha-1}$ está definido na equação (29).

C FUNÇÃO *FMINSEARCHBND*

Para encontrar o valor mínimo da função objetivo (41) foi utilizado a função *fminsearchbnd*. Esta função está implementada no Matlab e possui a sintaxe a seguir.

$$options = optimset('Display','iter','plotfcns');$$

$$[x, fval, exitflag, output] = fminsearchbnd(fun(parmetros), Li, Ls, options);$$

em que *Li* e *Ls* são os vetores do limite inferior e superior, respectivamente, para o vetor de variáveis. Os dados de entrada e saída são apresentados na Tabela (15).

Tabela 15: Parâmetros de entrada e saída da função *fminsearchbnd*

Dados de entrada	Display	<i>off</i> : Não apresenta nenhuma saída; <i>iter</i> : uma saída a cada iteração; <i>final</i> : exhibe apenas o resultado final; <i>notify</i> : exhibe a saída apenas se não convergir.
	Funvalcheck	<i>on</i> : exhibe erro quando a função retornar um valor complexo ou não tiver um resultado; <i>off</i> : não exhibe erro.
	MaxFunEval	define o número máximo de iterações permitidas;
	OutPutFC	função limitadora definida pelo usuário chamada a cada iteração;
	PlotFcns	se não definido não plota o gráfico das iterações.
Dados de saída	fval	retorna o valor da função no ponto mínimo;
	exitflag	retorna 1 se a solução convergiu; 0 se foi atingido o número máximo de iterações; -1 se o algoritmo foi encerrado devido a função de saída; -2 se as condições de contorno são inconsistentes.

A função *fminsearchbnd* implementa o método de Nelder-Mead (Nelder & Mead, 1965). Esse método é uma ferramenta utilizada para resolver problemas de otimização não linear em um espaço multidimensional. Tal método busca o valor mínimo ou o máximo da função dentro do limite definido pelo usuário.

Esse método não utiliza quaisquer derivadas ou aproximações das derivadas da função objetivo, em vez disso, busca uma seção áurea e uma interpolação parabólica, e assim, garante a convergência e a resolução de forma mais rápida (Barros Neto, B.; Scarminio, 1995).

Em Goncalves (2013), são apresentadas algumas vantagens do método de Nelder-Mead. Dentre elas destacam-se o fato de não ser necessário calcular as derivadas da função objetivo para encontrar o valor ótimo, simplicidade na implementação computacional, eficiência para um número baixo/moderado de dimensões, entre outras.