

Ação das respostas humoral e celular contra a infecção por rotavírus

Andressa Pinheiro, **Hyun M. Yang,**

Depto de Matemática Aplicada, IMECC, UNICAMP,
13083-859 Campinas, SP

E-mail: andressacvel@yahoo.com.br, hyunyang@ime.unicamp.br,

Resumo: *Os mecanismos de ação do sistema imunológico, mediante a presença de um antígeno, são essenciais para que uma infecção seja controlada. Este trabalho estuda um modelo matemático, composto de equações diferenciais ordinárias não lineares de primeira ordem, que descreve a ação do sistema imunológico inato a fim de eliminar a infecção causada por rotavírus. O estudo das soluções em equilíbrio estacionário mostra a existência de um limiar que pode determinar a existência de um único equilíbrio endêmico além do equilíbrio trivial. Esse limiar é dependente dos parâmetros que representam a força de reação do sistema imunológico sobre o rotavírus e células infectadas e esperamos avaliar qual desses parâmetros contribui de forma mais eficiente para a eliminação da infecção.*

1 Introdução

Desenvolve-se um modelo matemático que descreve a interação entre o sistema imunológico e o rotavírus, o qual leva em conta o mecanismo de replicação oculta do rotavírus e, portanto, a percepção tardia da invasão pelo sistema imunológico.

O rotavírus exibe núcleo capsídeo com simetria icosaédrica. As partículas completas compreendem 3 camadas protéicas concêntricas: capsídeo externo, intermediário e interno. O genoma viral é constituído por 11 segmentos de RNA fita dupla, além da enzima transcriptase. Das 12 proteínas do rotavírus, 6 são estruturais, denominadas VPs (VP1-VP4, VP6 e VP7) e outras 6 não estruturais, as NSPs (NSP1-NSP6).

O rotavírus tem como células-alvo as células epiteliais que recobrem o intestino delgado. Segundo [5], após a absorção do vírus à célula

hospedeira, sua penetração se dá por passagem direta através da membrana celular e liberação do nucleocapsídeo no citoplasma. No fagossoma ocorre a perda do capsídeo externo e conseqüentemente a liberação de seu cerne no citoplasma celular. No ambiente aquoso do citoplasma os dois filamentos do RNA viral estariam tão fortemente unidos que separá-los, para permitir o trabalho da polimerase, seria muito difícil. Para contornar essa dificuldade, o rotavírus faz algo muito engenhoso: ele usa seu RNA polimerase (que está empacotado dentro da partícula do vírus) para transcrever o mRNA viral enquanto o genoma viral ainda está dentro do ambiente protegido pelas duas camadas do vírus. Os filamentos únicos do mRNA viral produzido pela polimerase são, então, mandados para fora do citoplasma por buracos na dupla camada. Todos os 11 segmentos são transcritos desta maneira e muitos pedaços do mRNA de filamento único brotam do capsídeo duplo ao mesmo tempo. Essa estratégia funciona bem porque dentro do capsídeo duplo o ambiente não é aquoso, então os dois filamentos complementares de RNA podem ser separados mais facilmente permitindo a polimerase fazer seu trabalho. Quando chega a hora, os 11 segmentos de mRNA viral necessários para um genoma completo se juntam e são encapados com proteínas que formam a camada interna do novo vírus [4]. Há produção de RNA (+) a partir do RNA (-) virais. As fitas de RNA (+) servirão de mRNA para a tradução das proteínas virais e assumem papel de molde para a produção de novas fitas de RNA (-), daí resultando RNA de dupla fita da progênie viral, e o vírus incompleto ganha mais uma camada de proteína. Após a formação da partícula viral incompleta, esta deixa o viroplasma e passa

para o interior do retículo endoplasmático rugoso por brotamento, onde estão sendo sintetizadas as proteínas do capsídeo externo e onde ela adquire o capsídeo externo juntamente com um envoltório transitório que depois se perde durante essa passagem. Essas são as partículas virais maduras e finalmente o ciclo termina quando a progênie viral é liberada deixando a célula morta ou morrendo.

Uma das armas utilizadas pelo sistema imunológico inato é o interferon. Quando as células humanas estão sob ataque por um vírus, elas podem produzir proteínas de aviso chamadas interferon alfa e beta. Interferon pode ser feito e exportado pela maioria das células do corpo e podem atar-se a receptores nas superfícies próximas de células não infectadas. Esse atamento alerta essas células que elas podem logo ser atacadas por vírus e se isso acontecer, elas devem cometer suicídio. Como resultado desse ato altruísta, a célula avisada e o vírus que a infectou morrem juntos, limitando o espalhamento viral.

A maioria dos vírus induz a produção do interferon, geralmente devida à presença de uma grande quantidade de RNA de filamento duplo nas células infectadas por vírus que desencadeiam a produção de interferon nas células. Células normais contêm apenas uma pequena quantidade de RNA de filamento duplo, em contraste com isso, muitos vírus produzem grandes quantidades de RNA de filamento duplo quando se replicam, então RNA de filamento duplo é uma boa pista de que a célula foi infectada. Adicionado a isso, RNA viral de filamento duplo, produzido quando o vírus está tentando se reproduzir nas células que foram avisadas do ataque, pode desencadear o fechamento da síntese de proteínas celular e viral e a destruição do RNA celular e viral. Assim, o fechamento da síntese de proteína e a destruição do RNA são dois efeitos antivirais do interferon e certamente existem outras maneiras do interferon interferir na reprodução viral [4].

Portanto poderíamos esperar que a infecção com um vírus RNA de filamento duplo como o rotavírus iria conduzir a uma produção de grandes quantidades de interferon. No entanto quando o rotavírus entra na célula, seu genoma RNA de filamento duplo é protegido por suas duas camadas internas, ocultando-o.

A transcrição do mRNA viral toma lugar dentro dessas camadas e o RNA viral de filamento único é esguichado para fora, no citoplasma. Então quando é hora de produzir novos genomas de filamento duplo, o RNA de filamento único é guardado em uma camada de proteína e só então o segundo filamento de RNA é produzido. Como resultado o RNA viral de filamento duplo não é prontamente visível dentro da célula e, conseqüentemente, pouco interferon é produzido durante a infecção por rotavírus. Essa estratégia de replicação oculta do rotavírus ajuda a evadir à ação do interferon do hospedeiro, dando tempo para que o vírus se reproduza e se espalhe.

Por causa da morte das células infectadas como resultado da infecção pelo rotavírus, o sistema inato é rapidamente alertado para lidar com o ataque e o sistema adaptativo começa a produção de anticorpos protetores.

2 Modelo matemático

O modelo considera 5 compartimentos que descrevem a interação do sistema imunológico com o rotavírus. As variáveis $R(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $T(t)$ e $S(t)$ são as concentrações, por mm^3 , no instante de tempo t , de rotavírus, células epiteliais, células infectadas, células no estado terminal e células do sistema imunológico inato, respectivamente. Quando um parasita invade o organismo humano, o seu sistema imunológico é rapidamente estimulado, mas no caso do rotavírus, devido a sua replicação oculta, vimos que o sistema imune só se dá conta do que está acontecendo quando uma grande quantidade de células morre ou está morrendo. Por isso consideramos um compartimento T , que são as células epiteliais infectadas em estado terminal, e são estas que vão ativar o sistema imunológico quando começarmos a considerar sua ação.

As taxas de transferências do modelo, que explicitamos a seguir, tem unidade por tempo, exceto quando houver alguma ressalva:

- μ_R : taxa per-capita de “mortalidade natural” dos rotavírus, devido a replicação incorreta ou incapacidade de sobreviver as resistências do meio até atingir a célula-alvo;
- μ : taxa per-capita de mortalidade natural

das células epiteliais sãs. Assume-se que a mortalidade de células epiteliais infectadas e em estado terminal é a mesma das células sãs;

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

Considerando as hipóteses acima a interação entre sistema imunológico e rotavírus é descrita através do seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

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

3 Equilíbrio trivial

O equilíbrio trivial do sistema de equações, o qual corresponde a situação de ausência do rotavírus ou por não ter ocorrido infecção ou

subseqüente a uma resposta imunológica bem sucedida é dado por $P_0 = (\bar{R}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{T}, \bar{S})$ onde $\bar{E} = \frac{k_E}{\mu}$, $\bar{S} = \frac{k_S}{\mu_S}$ e $\bar{R} = \bar{T} = \bar{I} = 0$, ou seja, $P_0 = (0, \frac{k_E}{\mu}, 0, 0, \frac{k_S}{\mu_S})$.

A estabilidade de P_0 é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema de equações (1) calculada em P_0 . Mostra-se sem dificuldades que P_0 é local e assintoticamente estável se $\gamma < \gamma_0$, onde

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

Podemos reescrever γ_0 da seguinte maneira

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

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

$$\gamma_0 = \frac{(\mu_R)(\beta + \mu)}{c(\frac{k_E}{\mu})\beta}.$$

Assim,

$$\Gamma_0 = \frac{\gamma}{\gamma_0} = \frac{\beta}{(\beta + \mu)} \frac{c\gamma(\frac{k_E}{\mu})}{\mu_R}.$$

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

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

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

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

Já explicitamos a interpretação de $\frac{\beta}{(\beta+\mu)}$. Agora temos $(\alpha+\mu)$ que é composto pelas taxas de mortalidade por apoptose e natural, respectivamente, de uma célula no estado terminal. Existem $\frac{k_S}{\mu_S}$ células de defesa circulando no organismo, que podem eliminar o vírus. Assim, há “morte adicional” de $(\frac{k_S}{\mu_S})\sigma$ de células no estado terminal, devido ao encontro com células de defesa. Logo, $\frac{1}{[(\alpha+\mu)+(\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]}$ é o período médio de sobrevivência de uma célula no estado terminal que não foi desativada pela ação do sistema inato, mortalidade natural ou apoptose. E $\frac{(\alpha+\mu)}{[(\alpha+\mu)+(\frac{k_S}{\mu_S})\sigma]}$ é a probabilidade de uma célula no estado terminal sobreviver, sem que seja desativada pelo sistema inato, mortalidade natural ou apoptose. Note que no caso anterior, em que $\sigma = 0$, essa expressão era 1. Há “morte adicional” de $(\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon$ de vírus devido ao encontro com anticorpos. Logo, $\frac{1}{[\mu_R+(\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]}$ é o período médio de sobrevivência do rotavírus que não foi destruído pela ação do sistema inato ou pela “mortalidade natural”. Finalmente, $\frac{\gamma c (\frac{k_E}{\mu})}{[\mu_R+(\frac{k_S}{\mu_S})\epsilon]}$ é a quantidade de células epiteliais infectadas durante a “vida média” do vírus, que agora é encurtada pela ação do sistema inato.

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

Como vimos anteriormente, ϵ e σ influenciam γ_0 , assim vemos que se $\epsilon \rightarrow \infty$ e/ou $\sigma \rightarrow \infty$, então $\gamma_0 \rightarrow \infty$ e $\Gamma \rightarrow 0$, logo a infecção se extingue. Se $\epsilon \rightarrow 0$ e/ou $\sigma \rightarrow 0$, então γ_0 decresce, logo Γ cresce e a infecção se estabelece.

4 Equilíbrio não-trivial

O equilíbrio não trivial do sistema de equações (1), o qual representa a co-existência de todas as variáveis que compõem o modelo, ou seja, a presença de rotavírus juntamente com as células do sistema imunológico inato, é dado por $P_1 = (\bar{R}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{T}, \bar{S})$, onde

$$\begin{cases} \bar{R} = \frac{\mu_S(\mu+\alpha)c\bar{T}}{(\mu_S\mu_R+k_S\epsilon)+\epsilon\varphi\bar{T}} \\ \bar{E} = \frac{k_E((\mu_S\mu_R+k_S\epsilon)+\epsilon\varphi\bar{T})}{\gamma\mu_S(\mu+\alpha)c\bar{T}+\mu[(\mu_S\mu_R+k_S\epsilon)+\epsilon\varphi\bar{T}]} \\ \bar{I} = \frac{k_E\gamma\mu_S(\mu+\alpha)c\bar{T}}{(\beta+\mu)(\gamma\mu_S(\mu+\alpha)c\bar{T}+\mu[(\mu_S\mu_R+k_S\epsilon)+\epsilon\varphi\bar{T}])} \\ \bar{S} = \frac{k_S+\varphi\bar{T}}{\mu_S}, \end{cases} \quad (2)$$

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

$$a_0^* \bar{T}^2 + a_1^* \bar{T} + a_2^* = 0, \quad (3)$$

onde os coeficientes são dados por

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

A natureza e número de soluções biologicamente viáveis são determinados por estes coeficientes. Facilmente vemos que $a_0^* > 0$ e $a_1^* > 0$, então para aplicarmos Descartes basta analisar o sinal de a_2^* :

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

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

5 Análise do ponto de equilíbrio não-trivial

Teorema 5.1 *O ponto de equilíbrio não-trivial P_1 , dado em (2), é local e assintoticamente estável se $\gamma > \gamma_0$.*

A estabilidade de P_1 é determinada pelos autovalores correspondentes à matriz jacobiana associada ao sistema de equações (1) calculada em P_1 , em função de \bar{T} . A equação característica dada por $\det(J_{P_1} - \lambda I) = 0$ é

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

onde

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

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

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

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

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

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

Como estamos trabalhando com um polinômio de grau 5, não vamos conseguir mostrar analiticamente todas as condições do Critério de Hurwitz que seriam necessárias, então vamos mostrar apenas que A_1, A_2, A_3, A_4 e A_5 são positivos e $A_1A_2 > A_3$ para $\gamma > \gamma_0$ e checaremos a estabilidade através de simulações numéricas.

Na seção anterior vimos que para a condição de existência biológica de \bar{T} , isto é $\bar{T} > 0$, ser satisfeita era necessário que $\gamma > \gamma_0$. Assim fica claro que $A_1, A_2 > 0$ desde que $\gamma > \gamma_0$.

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

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

onde $Q(\bar{T}) = A_0^*\bar{T}^3 + A_1^*\bar{T}^2 + A_2^*\bar{T} + A_3^*$, tal que, utilizando os coeficientes da equação (3), podemos escrever A_0^*, A_1^*, A_2^* , e A_3^* da seguinte maneira:

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

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

$$Q(\bar{T}) = [\gamma c \mu_S^2 k_E \beta (\mu + \alpha)][\gamma\mu_S(\alpha + \mu)c + \mu\epsilon\varphi]\bar{T}.$$

Assim temos que $Q(\bar{T}) = A_0^*\bar{T}^3 + A_1^*\bar{T}^2 + A_2^*\bar{T} + A_3^* > 0$ se $\bar{T} > 0$, além disso se $\bar{T} > 0$ o denominador de A_5 é positivo, então A_5 será positivo para $\bar{T} > 0$. Como vimos na seção anterior, para que $\bar{T} > 0$, é necessário que $\gamma > \gamma_0$. Portanto $A_5 > 0$ quando $\gamma > \gamma_0$.

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

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

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

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

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

Assim,

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

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

Note que se tomarmos $\mu_S = 0$ obtemos

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

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

O próximo passo é desenvolver o termo A_3 e que pode ser escrito da seguinte maneira

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

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

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

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

Assim,

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

Na equação (3) sabemos que $a_0^* > 0$ e como vimos anteriormente, se $\gamma > \gamma_0$ temos $\bar{T} > 0$, além disso, nesta condição a_2^* é negativo, logo $-a_2^*$ é positivo, portanto $W(\bar{T}) > 0$. Ainda, se $\bar{T} > 0$ o denominador de A_3 é positivo, então A_3 será positivo quando $\gamma > \gamma_0$.

Finalmente vamos provar que $A_1 A_2 > A_3$. Relembramos que

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

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

Vamos denominar

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

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

Então podemos reescrever A_3 como

$A_3 = A - B$. Agora note que

$$\begin{aligned}
A_1 A_2 = & \frac{1}{a \mu_S^2} [(\gamma \mu_S (\mu + \alpha) c \bar{T} + \mu a) ((\mu_S^2 + \\
& + e) ((\beta + \mu) \mu_S + a) + (\beta + \mu) a \mu_S + \\
& + \mu_S^2 (e + \varphi \sigma \bar{T})) + a (\mu_S^2 + e) (\beta + \\
& + \mu) (a^2) + (e + \varphi \sigma \bar{T}) ((\beta + \mu) \mu_S + \\
& + a) (\mu_S a)] + Y \\
= & A + Y,
\end{aligned}$$

tal que Y é formado pela soma de termos positivos.

Então

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

Portanto $A_1 A_2 > A_3$.

6 Conclusão

O modelo matemático proposto, que descreve a interação do sistema imunológico com o rotavírus, mostrou que o equilíbrio trivial é local e assintoticamente estável desde que $\gamma < \gamma_0$. Mostrou-se a existência de uma solução não-trivial também dependente da relação entre γ e γ_0 . Para que o ponto de equilíbrio não-trivial exista a desigualdade $\gamma > \gamma_0$ deve ser satisfeita e isto também é necessário para que algumas condições do Critério de Hurwitz sejam satisfeitas. Nos testes numéricos prova-se que, através desta condição, o ponto de equilíbrio não trivial é local e assintoticamente estável. Notamos que γ_0 depende fortemente dos parâmetros que representam a ação do sistema imunológico sobre o rotavírus e células no estado terminal. Do ponto de vista biológico, estes resultados indicam que, se as taxas de ataque aos vírus e/ou células em estado terminal estiverem acima de um patamar, o sistema imunológico é capaz de debelar a infecção. Esperamos, através de simulações numéricas, comparar a eficiência da ação do sistema imunológico sobre o vírus e sobre as células em estado terminal na eliminação da infecção.

Referências

- [1] S. Barrozo, H.M. Yang, Desenvolvimento de um modelo para resposta imunológica primária célula-mediada, *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, **7**, No. 1 (2006), 31-41.
- [2] S. Barrozo, H.M. Yang, Mecanismos da interação antígeno-anticorpo em uma resposta primária célula T-mediada, *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional*, **7**, No. 1 (2006), 43-52.
- [3] L. Edelstein-Keshet, Mathematical Models in Biology, *Birkhauser Mathematics Series*, 1988.
- [4] S. Lauren, How Pathogenic Viruses Work, Janes and Bartlett. Canadá, 2002.
- [5] J.P. Mascarenhas, “Caracterização molecular de genótipos de rotavírus do grupo A em Belém,Pará, no período de 1990 a

2003: estudo em neonatos, crianças diarréicas de 0 e 3 anos e ensaio clínico com vacinas”, Tese (Doutorado em Biologia Parasitária). Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2006.

- [6] SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE DE SAO PAULO. Divisão de Imunização e Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Vaccine against rotavirus. Rev. Saúde Pública, Apr. 2006, vol.40, No.2, p.355-358. ISSN 0034-8910.