



LUIZ FERNANDO DE SOUZA FREITAS

**Modelagem matemática da resposta imunológica
na co-infecção Trypanosoma cruzi e HIV**

CAMPINAS
2012



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Matemática, Estatística
e Computação Científica

Luiz Fernando de Souza Freitas

**Modelagem matemática da resposta imunológica
na co-infecção Trypanosoma cruzi e HIV**

Orientador: Prof. Dr. Hyun Mo Yang

Dissertação de mestrado apresentada ao Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica da Unicamp para
obtenção do título de Mestre em matemática aplicada.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO LUIZ FERNANDO DE SOUZA FREITAS,
E ORIENTADA PELO PROF. DR. HYUN MO YANG.

Assinatura do Orientador

Campinas
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARIA FABIANA BEZERRA MULLER - CRB8/6162
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E
COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA - UNICAMP

Freitas, Luiz Fernando de Souza, 1988-
F884m Modelagem matemática da resposta imunológica na
co-infecção Trypanosoma cruzi e HIV / Luiz Fernando de Souza
Freitas. – Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Hyun Mo Yang.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Sistemas dinâmicos diferenciais. 2. Trypanosoma cruzi. 3.
HIV (Virus). 4. Estabilidade. 5. Imunologia - Modelos matemáticos.
I. Yang, Hyun Mo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Mathematical modeling of the immune response in
Trypanosoma cruzi coinfection and HIV

Palavras-chave em inglês:

Differentiable dynamical systems

Trypanosoma cruzi

HIV (Viruses)

Stability

Immunology - Mathematical models

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Hyun Mo Yang [Orientador]

Bianca Morelli Rodolfo Calsavara

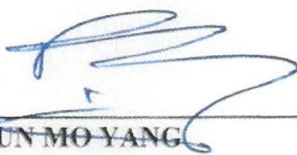
Maria Elena Guariento

Data de defesa: 28-09-2012

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado defendida em 28 de setembro de 2012 e aprovada

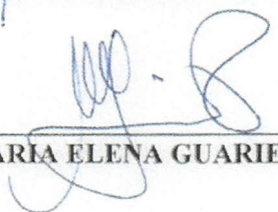
Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



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



Prof.(a). Dr(a). **BIANCA MORELLI RODOLFO CALSAVARA**



Prof.(a). Dr(a). **MARIA ELENA GUARIENTO**

Agradecimentos

Considero que minha vida está fundada em três grandes pilares, os quais cada um tem sua função e importância.

O primeiro, maior e mais importante é Deus. Este pilar é o pilar fundamental, pois Ele é a principal sustentação que tenho. Sem Ele estaria em ruínas. Obrigado Senhor por tanta força e saúde nesta caminhada.

O segundo pilar é minha família. Este pilar também é de extrema importância, pois me deu as bases para dar meus primeiros passos. Sou eternamente grato aos ensinamentos de minha mãe Virgínia, meu pai Carlos e minha irmã Mariele. Sem vocês minha vida seria seca e sem objetividade.

O terceiro pilar são meu amigos. Este pilar é como o segundo, uma família. Graças a Deus tenho muitos amigos, dentre eles os de infância, adolescência e vida adulta.

Quero agradecer ao meu orientador, Prof. Dr. Hyun Mo Yang, por tanta paciência e por tanto conhecimento transmitido nesta caminhada, é sem dúvida alguma uma grande pessoa. Obrigado por apostar em nosso trabalho professor. A Profa. Dra. Maria Elena Guariento, Faculdade de Ciências Médicas, que foi muito paciente comigo e me auxiliou muito no trabalho com imunologia, meu muito obrigado professora.

Ao pessoal de Ilha Solteira, desde o ensino básico até o superior. Meus amigos Igor, Janderson, Emerson, Sirlene, Tiago, Felipe e tantos outros que estiveram do meu lado. Minha orientadora de graduação, Profa. Dra. Marcela, que depositou confiança em meu trabalho e me incentivou a lutar sempre pelo melhor, obrigado. Ao pessoal da turma de graduação da Matemática da UNESP de Ilha Solteira, João Vitor (Esterco), Douglas (Delicado), Fernando (Karaí), Guemael (Guema), Mirna (Divane), Máira, Fernanda, Lilian e tantos outros obrigado por toda ajuda. Aos novos amigos feitos aqui em Campinas que sempre me escutaram e me apoiaram nos meus momentos mais difíceis e por toda ajuda no trabalho: Roberta, Máico (Michael), Júnior, Márcio, Sumaya e tantos outros. A galera da F4 e E4. Meus queridos Bruno (Bruninho), Wellington (Ulton), Allan Charles (Chólis), Germán, Fernando e principalmente Davi (Davizinho). Vocês foram minha família em Campinas. Sei que passamos por altos e baixos mas sou eternamente grato por tudo que me foi ensinado, principalmente os valores morais e o amadurecimento. Pela ajuda importantíssima no latex, muito obrigado Ranieri.

Quero também expressar minha gratidão ao SAE (Serviço de Atendimento ao Estudante), que me contemplou com bolsas quando ingressei no mestrado. Sem esses auxílios seria impossível viver em Campinas.

Agradeço ao IMECC (Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica), que me proporcionou tanta estrutura e um dos momentos maravilhosos da minha vida, muito obrigado.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo auxílio no período de mestrado.

Agradeço a UNICAMP por tudo que me ofereceu, desde auxílios à estrutura. Sem dúvida alguma, a MELHOR UNIVERSIDADE DO BRASIL!

Resumo

O organismo humano possui um complexo sistema de defesa: o sistema imunológico. Tal sistema apresenta diferentes respostas para diferentes ataques ao organismo. A co-infecção por parasitas como protozoário *Trypanosoma cruzi* e o vírus *HIV* aciona dois importantes mecanismos de defesa: a imunidade humoral e a imunidade celular. Devido à fase crônica da Doença de Chagas, na maioria dos casos assintomática, esta é reativada quando as principais células de defesa do corpo, *linfócitos T CD4* não ativos, sucumbem pela ação do vírus *HIV*. Com o objetivo de estudar a dinâmica de co-infecção por parte das doenças, Doença de Chagas e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a resposta do sistema imunológico humano, um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias autônomas não linear é elaborado. Tal modelo apresenta de forma simplificada a dinâmica entre sistema imunológico, protozoário *Trypanosoma cruzi*, vírus *HIV* e células alvo. Após simplificações, obtemos dois sub modelos, com o objetivo de elucidar os mecanismos de defesa do sistema imunológico: imunidade humoral e imunidade celular. A análise quantitativa dos modelos de imunidade faz-se necessária devido a suas complexidades. Sub casos são abordados, com o objetivo de avaliar a eficiência de anticorpos e células que secretam citocinas.

Palavras-chave: Sistemas dinâmicos diferenciais, *Trypanosoma cruzi*, HIV (Vírus), Estabilidade, Imunologia-Modelos matemáticos.

Abstract

The human body has a complex system of defense: the immune system. Such a system has different answers for different attacks to the body. Co-infection by parasites such as *Trypanosoma cruzi* and *HIV* triggers two important defense mechanisms: humoral immunity cellular immunity. Due to the chronic phase of Chagas's disease, in most cases asymptomatic, it is reactivated, when the main defense cells of the body, *linfocity T CD4* no active, succumb by the action of *HIV*. Aiming to study the dynamics of co-infection by the disease, Chagas's Disease and Acquired Immunodeficiency Syndrome, the response of the human immune system, a mathematical model of autonomous ordinary differential equations nonlinear is elaborate. This model presents a simplified dynamic among the immune system, protozoan *Trypanosoma cruzi*, *HIV* and target cells. After simplifications, we get two sub models, aiming to elucidate the defense mechanisms of the immune system: humoral and cellular immunity. Quantitative analysis of models of immunity is necessary due to its complexities. Sub cases are dealt with to evaluate the effectiveness of antibodies and cells that secrete cytokines.

Keywords: Differentiable dynamical system, *Trypanosoma cruzi*, HIV (Viruses), Stability, Immunology-Mathematical models.

Sumário

1	Introdução	1
2	Mal de Chagas e <i>Trypanosoma cruzi</i>	3
2.1	Interação do <i>T. cruzi</i> com seus hospedeiros	4
2.2	Doença de Chagas	6
2.3	Tratamento da Doença de Chagas	7
3	Síndrome da Imunodeficiência Humana e vírus HIV	9
3.1	AIDS e vírus HIV	9
3.2	Transmissão	10
3.3	Co-infecção <i>T. cruzi</i> e HIV	11
4	Modelagem Matemática	13
4.1	Construção do modelo	13
4.1.1	Dinâmica entre sistema imunológico, vírus, protozoário e células alvo	16
4.2	Modelo Simplificado	21
4.2.1	Modelo da Imunidade Humoral	23
4.2.2	Modelo da Imunidade Celular	24
5	Análise do MIH: Pontos estacionários e a estabilidade local	27
5.1	Ponto P_0 : Ausência de <i>T. cruzi</i> e vírus HIV	29
5.2	Replicabilidade: R_v e R_t	32
5.2.1	Interpretação biológica de $\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}}$	32
5.2.2	Interpretação biológica para $\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}}$	33
5.3	Ponto P_1 : Ausência de <i>T. cruzi</i> circulante	34
5.4	Ponto P_2 : Ausência de células infectadas por vírus HIV	38
5.5	Ponto P_3 : Coexistência de células infectadas por vírus HIV e <i>T. cruzi</i>	46
5.6	Discussões	51
6	Análise do MIC: Pontos estacionários e a estabilidade	55
6.1	Ponto P_0 : Ausência de células infectadas por vírus HIV e por <i>T. cruzi</i>	57

6.2	Replicabilidade: R_{vL} e R_{tL}	59
6.2.1	Interpretação de $\frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}}$	60
6.2.2	Interpretação de $\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}}$	60
6.3	R_v , R_{vL} , R_t e R_{tL}	61
6.4	Ponto P_1 : Ausência de células infectadas por T. cruzi	62
6.5	Ponto P_2 : Ausência de células infectadas por vírus HIV	72
6.6	Ponto P_3 : Coexistência das células infectadas	77
6.7	Discussões	82
6.8	Eficiência do sistema imunológico	87
6.9	Considerações aos limiares	89
7	Conclusões	91
8	Apêndice	95
8.1	Routh-Hurwitz	95
8.2	Regra do Sinal de Descartes	96
8.3	Coefficientes dos polinômios 6.6.7 e 6.6.8	96
	Referências Bibliográficas	99

Capítulo 1

Introdução

A biomatemática esboça fenômenos e previsões que são muito ricas e diversas que não provem de princípios simples. Não é como, por exemplo, as Leis de movimento de Newton, que imediatamente contribuem com equações que governam as importantes variáveis em situações físicas, hipotéticas ou reais. As dificuldades de se lidar com biomatemática são muitas. Escolher qual será a área de pesquisa, como ecologia, epidemiologia, imunologia, fisiologia, dinâmica populacional e tantos outros temas em biologia que podem ser abordados. Após escolher um tema, outras dificuldades surgem: como tratar o fenômeno, quais ferramentas utilizar, quais as variáveis certas para descrever o comportamento. Não há uma lei geral que rega a biomatemática e dentro de um mesmo tema, como dinâmica populacional, pode-se ter comportamentos muito distintos. Esperar por determinar um método geral pode ser frustrante, pois os problemas são diversos e complexos.

A modelagem matemática por equações diferenciais ordinárias em imunologia é uma ótima ferramenta. Através dela, podemos construir modelos que representem, de forma simplificada, as principais características do caso real. No estudo de infecções, um fator muito importante é determinar em quais condições podemos ter uma infecção.

Neste trabalho desenvolvemos um modelo de equações diferenciais ordinárias não lineares que descreve, de forma simplificada, a dinâmica da resposta imunológica na co-infecção *Trypanosoma cruzi* e vírus *HIV*. A modelagem matemática foi fundamentada no estudo do sistema imunológico humano e na forma de infecção de cada doença. A forma com que cada agente patogênico atua no organismo é importante, pois as células alvo são distintas. Por sua complexidade e quantidade, abordamos algumas células do sistema imunológico, principalmente as células da Imunidade Celular e Imunidade Humoral.

As componentes dessa dinâmica são: células do sistema imunológico, vírus *HIV*, *Trypanosoma cruzi*, e células alvo. Realizamos simplificações no modelo e obtivemos dois submodelos, denominados: Modelo da Imunidade Humoral e Modelo da Imunidade Celular.

Cada modelo apresenta um tipo de resposta imunológica específica para cada in-

fecção. O modelo da Imunidade Humoral atua no meio extracelular. Temos a ação de *linfócitos B*, que são responsáveis por liberar anticorpos contra parasitas. Em nosso caso, o *Trypanosoma cruzi* na sua forma circulante é o parasita. O modelo da Imunidade Celular atua no meio intracelular. A ação é comandada por *linfócitos T* citotóxicos, que ao identificar uma célula infectada, liberam citocinas para eliminar tal célula. No nosso caso, tais células são infectadas por vírus e protozoário.

A motivação na escolha de modelar a resposta imunológica em uma co-infecção vem de que a reativação da Doença de Chagas é uma condição definidora da AIDS. Esta condição foi determinada pela Rede Brasileira de Atenção e Estudos em Co-infecção *Trypanosoma cruzi/HIV* [9]. A reativação da Doença de Chagas em pacientes com co-infecção por *HIV* representa um evento potencialmente grave, que chega a 100% de letalidade nos casos com tratamento de até 30 dias, em contraste com os que recebem um tratamento superior a 30 dias, com sobrevivência de até 80% [9]. Em cerca de 2/3, ou mais, dos casos o Sistema Nervoso Central é o principal sítio de acometimento, seguido por comprometimento cardíaco e associação de ambos [9].

Não se tem dados da prevalência desta co-infecção, seja no Brasil ou em países endêmicos. A estimativa é de 20% de frequência de reativação [9].

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, AIDS, é uma doença que acomete o sistema imunológico humano, permitindo a instalação de infecções oportunistas, ou a reativação de infecções. O agente etiológico da mesma é um retrovírus denominado *vírus HIV*. Devido a sua ação devastadora no sistema imunológico, doenças infecciosas crônicas podem ser reativadas, como é o caso da Doença de Chagas.

A Doença de Chagas é uma doença provocada por um protozoário denominado *Trypanosoma cruzi*. Tal doença apresenta duas fases: fase aguda e fase crônica. Por ser, na maioria das vezes, assintomática, passa despercebida e pode perdurar por toda vida do indivíduo.

Esta situação possibilita a reativação, pois o sistema imunológico torna-se debilitado e o protozoário passa a se multiplicar nos tecidos.

Realizamos análises de estabilidade local em torno de cada ponto fixo dos modelos, para obter mais informações qualitativas do comportamento dinâmico. Testes numéricos foram realizados para elucidar as informações obtidas.

Capítulo 2

Mal de Chagas e *Trypanosoma cruzi*

Em 1909, o médico Carlos Chagas (1878-1934), pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, fez uma descoberta tripla no interior de Minas Gerais: o agente causal protozoário *Trypanosoma cruzi* (recebe esse nome em homenagem a Oswaldo Cruz), o vetor que o transmite (triatomíneo conhecido popularmente como “barbeiro”) e a doença, a qual leva seu nome *Mal de Chagas*. Tal feito um marco na medicina tropical brasileira. Esta descoberta não só trouxe uma contribuição inovadora no campo das doenças parasitárias transmitidas por insetos-vetores, mas também para a realidade sanitária e social do interior do país. Denominaremos *Trypanosoma cruzi* por *T. cruzi*.

Tal doença estava restrita ao seu ciclo silvestre. Os principais hospedeiros intermediários eram pequenos mamíferos das matas e campos da América, desde a Patagônia até o Sul dos Estados Unidos. Esses animais (tatus, gambás e capivaras) conviviam com o protozoário *T. cruzi*. Através dos desmatamentos e a colonização feita pelo homem no meio silvestre, o vetor da doença (triatomíneo) encontrou outro hospedeiro intermediário (homem). As condições precárias das casas e de higiene são fatores que favoreceram a disseminação da doença. Estimativas apontam que no Brasil ainda existam em torno de dois milhões de indivíduos infectados, em razão de intensa transmissão vetorial do passado [1].

Em 2006, a Organização Pan Americana de Saúde certificou ao Ministério da Saúde do Brasil a erradicação da transmissão da Doença de Chagas. Este fato só foi possível devido a iniciativas tomadas principalmente a partir de 1991, pela Iniciativa do Cone Meridional Sul, através de acordos entre os governos de Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Peru para eliminação da transmissão principalmente vetorial, combatendo-se ao eliminar o triatomíneo *T. infestans* [13].

Entretanto, um recente artigo publicado no *Journal of Neglected Tropical Diseases*, em uma visão um tanto quanto forçada, aponta a Doença de Chagas como a nova HIV/AIDS das Américas. Segundo o artigo [15], para os cientistas a situação da doença tropical no continente hoje em dia tem semelhanças com a epidemia de

AIDS registrada no início dos anos 1980, uma analogia com o HIV feita seria a falta de medicamentos, o alto custo do tratamento e a transfusão sanguínea. O site de notícias *BBC Brasil* [16] consultou especialistas no assunto, entre eles João Carlos Pinto Dias (que já foi chefe do Programa Nacional de Combate à Doença de Chagas brasileiro), membro do Comitê de Doenças Tropicais Negligenciadas da Organização Mundial da Saúde (OMS), aponta que o artigo é “provocador” e “forçado”, tem como objetivo chamar a atenção para uma doença negligenciada. Aponta, ainda, que o Brasil está em uma situação muito “confortável”, pois nos anos de 1970, o país tinha cerca de 100 mil novos casos por ano, porém atualmente temos cerca de 150 a 200 novos casos por ano. Pinto Dias diz, ainda, que a soropositividade para *T. cruzi* entre os doadores de sangue não passam de 0,3%. Em 1986, o Brasil adotou uma lei exigindo que todos os serviços de hemoterapia fizessem testes para detectar a doença.

2.1 Interação do *T. cruzi* com seus hospedeiros

O protozoário *T. cruzi*, um protozoário flagelado causador da doença de Chagas, tem dois hospedeiros: o hospedeiro intermediário, que são pequenos mamíferos ou o homem (hospedeiros vertebrados), e os hospedeiros definitivos são insetos hemípteros que se alimentam de sangue (hematófagos, hospedeiros invertebrados). Tais insetos pertencem à família *Reduviidae*, especificamente a subfamília *Triatominae*. Em ambos hospedeiros, o protozoário assume diversas formas morfológicas [2].

No inseto, hospedeiro definitivo, o protozoário se reproduz no intestino médio por fissão binária a cada 20-24 horas, via nutrientes adquiridos do sangue sugado pelo inseto na sua alimentação. Nesta etapa, o parasita assume uma forma denominada *epimastigota*, definida pela projeção do flagelo a partir da lateral do seu corpo unicelular, adaptado para sobreviver à ação de enzimas digestivas no intestino do inseto. Esta proteção é realizada por uma cobertura no parasita, formada por glicoproteínas e glicolípídeos peculiares ancorados à membrana através de fosfatidilinositol.

O parasita tem um extraordinário sistema de destoxificação, através de enzimas oxido redutoras. Tal mecanismo se faz necessário, pois na digestão do sangue no intestino do inseto, são produzidos radicais livres ricos em hemoglobina que contém ferro, metal altamente suscetível à oxidação. As proteínas e hemoglobinas produzidas são utilizadas como fonte de energia e de carbono pelo parasita, através de um elaborado sistema de endocitose e vacúolos digestivos. O excesso de nutrientes absorvidos é acumulado em vacúolos modificados denominados reservossomos.

Quando o alimento proveniente do repasto sanguíneo se torna escasso no intestino do inseto, o conteúdo de proteínas presentes nos reservossomos diminui e o parasita inicia uma diferenciação celular denominada metaciclogênese, que envolve mudanças morfológicas e metabólicas que levam aproximadamente 48 horas. Seu volume celular diminui e a posição da inserção dos flagelos passam gradativamente para região posterior onde estavam os reservossomos. Este processo define uma forma determinada por ter o flagelo associado a todo corpo do parasita; esta forma é chamada *trypomas-*

tigota. Esta nova forma, é a preparação do parasita para passar ao seu hospedeiro intermediário.

A disseminação do *T. cruzi* é feita pelas fezes do inseto. A razão pela qual o inseto é conhecido como “barbeiro”, é que o mesmo pica a face das pessoas, pois se tratar uma região descoberta. O parasita penetra no organismo humano através das mucosas do olho, boca ou por ferimentos, e até mesmo pela ingestão oral. Em 2005, ocorreu um surto de contaminação em Navegantes, Santa Catarina, em que vinte e cinco pessoas foram contaminadas (das quais cinco morreram). Em outro evento, vinte e seis pessoas foram contaminadas com suco de açaí no qual se encontrava o parasita em Igarapé da Fortaleza, Amapá [14].

Sua estrutura invasiva, forma *tripomastigota*, é fundamental, pois seus flagelos funcionam como caudas que o impulsionam através da mucosa. Após sua penetração no meio celular, o objetivo é encontrar a superfície de células do hospedeiro.

Os *tripomastigotas* liberam proteases, peptídeos e glicosidades provocando alterações na membrana, no citoesqueleto e nas organelas, para facilitar a deformação da membrana plasmática e a formação de um vacúolo que englobe o parasita no interior da célula hospedeira.

Este processo de invasão e acidificação induz o *tripomastigota* à dissolução do flagelo por um mecanismo que envolve a ação de proteases endógenas. Com o flagelo diminuto, a forma resultante é denominada *amastigota*. Estando localizada no citosol da célula hospedeira, o parasita conta com um ambiente rico em nutrientes. A reprodução de *amastigotas* é feita por fissão binária, a cada 16 horas aproximadamente até ocupar toda célula, exceto o núcleo. Após ocupar toda célula, o parasita começa a alongar seu flagelo transformando-se na forma *epimastigota*. Esta é a preparação para o meio extracelular, assim começa a recobrir sua superfície com proteínas e induz o rompimento da célula hospedeira já diferenciada na forma *tripomastigota*. A grande quantidade de trans-sialidase presente na superfície do parasita captura o ácido siálico presente em proteínas do meio extracelular, transferidas para as galactoses terminais das mucinas do parasita. Este recurso ajuda o parasita recém-eclodido a se proteger da ação de anticorpos naturais, possibilitando o alcance da corrente sanguínea e a disseminar a infecção. A trans-sialidase é fator importante na passagem do parasita através das células endoteliais e como é liberada na corrente sanguínea, atua na modulação do sistema imune do hospedeiro através da indução de apoptose (morte programada das células) em diversos tecidos.

Uma diferença entre esta forma *tripomastigota* circulante do inseto e do humano é que no organismo humano expressa grandes quantidades de trans-sialidase e rapidamente escapa do vacúolo parasitóforo, o que pode garantir a sobrevivência do parasita em um hospedeiro já imuno-estimulado. O ciclo de vida se completa quando o sangue do hospedeiro é sugado por um inseto vetor.

A Doença de Chagas entre animais silvestres é denominada silvestre. No Brasil existem ao menos 44 espécies de triatomíneos, a maioria silvestres. Dentre estas espécies, cinco são consideradas domésticas: *Triatoma infestans*, que se espalha do Rio Grande do Sul até Pernambuco, Paraíba e Piauí; *Panstrongylus megistus*

distribuindo-se de forma irregular por Santa Catarina, Rio de Janeiro, onde é silvestre, Minas Gerais e Bahia, onde é domiciliado ou silvestre; *T. brasiliensis* e *T. pseudomaculata*, vivendo dentro e fora do domicílio, predominantemente no Nordeste; *T. sordida*, de ampla distribuição do Rio Grande do Sul ao Piauí [17]. A espécie na transmissão da doença é um fator importante, pois certas espécies como *T. vitticeps* defecam longo tempos após o repasto, tornando a transmissão por este vetor difícil, porém o *T. infestans* defeca logo após se alimentar [17].

2.2 Doença de Chagas

A Doença de Chagas, também conhecida como Mal de Chagas ou Trypanosomíase Sul-Americana, apresenta essencialmente duas fases: aguda e crônica.

A fase aguda, que é a etapa inicial da doença, tem um período médio de 2 meses. Esta é, na maioria dos casos, caracterizada por ser assintomática, principalmente em adultos. Pode ainda não haver a instalação da fase aguda clássica, pois está diretamente relacionado ao número de parasitas no organismo. A fase aguda clássica caracteriza-se por um quadro febril com manifestações clínicas do tipo miocardite, alterações eletrocardiográficas, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia [18]. O parasita pode ser detectado facilmente por extração sanguínea na sua forma circulante *trypomastigota* [19].

A fase crônica, posterior à fase aguda, pode estender-se por toda a vida do hospedeiro. Como exemplo, temos Berenice o primeiro caso humano da Doença de Chagas, identificado em 1909. Berenice veio a falecer em 1981, sem evidências que sua morte estivesse ligada à Doença de Chagas [20]. Ao contrário da fase aguda, nesta fase é difícil encontrar parasitas na sua forma circulante no sangue periférico devido a uma parasitemia baixa. Assim uma alternativa é efetuar exames para detectar a presença de anticorpos IgG [19]. A forma assintomática é a mais frequente correspondendo em até 50% dos casos na fase crônica. O exame clínico, o eletrocardiograma (ECG) em repouso e os exames radiológicos do coração, esôfago e intestino grosso se apresentam normais nesta fase. Já a forma cardíaca da doença pode ser sintomática ou assintomática. A forma sintomática é definida por distúrbios de condução, repolarização e extra-sístoles. A forma assintomática se manifesta predominantemente em arritmias, com sintomas frequentes de tontura, dispneia (dificuldade para respirar), aos esforços e palpitações. A ocorrência de morte súbita é alta [21].

A forma crônica digestiva da doença associa-se a uma disfunção motora, que pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo em especial no esôfago e cólon terminal [21].

A forma crônica nervosa da doença acomete o sistema nervoso, observando-se alterações morfológicas no tecido nervoso central. Esta forma ainda hoje, é discutida apesar do reconhecimento por Carlos Chagas em 1913. Estudos evidenciam também atrofia cortical com ou sem hidrocefalia, diminuição da população neural e alterações histopatológicas ou mesmo parasitismo [22].

O período de cada fase é variável de indivíduo para indivíduo, mas observa-se um período de até 90 dias para fase aguda e 20 anos ou mais para fase crônica indeterminada e variável para fase crônica determinada.

2.3 Tratamento da Doença de Chagas

Atualmente o tratamento da Doença de Chagas é realizado com um medicamento conhecido como Benzonidazol ou Benizdazol (Rochagan®), que foi produzido pela Roche até abril de 2003. A produção do medicamento foi transferida para o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (Lafepe). A Roche doou a tecnologia de produção deste medicamento ao governo brasileiro (www.roche.com.br/faleconosco). Este apresenta uma eficácia na fase aguda da doença, na dose de $8\text{-}10\text{ mgkg}^{-1}$ ($\approx 35\text{ }\mu\text{mol kg}^{-1}$) [18].

A história da quimioterapia da Doença de Chagas tem três fases. A primeira é dedicada à descoberta da doença, por Carlos Chagas em 1909, indo até 1935 e marcada pela morte de Chagas (novembro de 1934) e pelo lançamento do “Manual de Doenças Tropicais e Infectuosas”(1935), escrito por Carlos Chagas em coautoria com o filho Evandro Chagas. A fase seguinte, de 1936 a 1960, corresponde à avaliação biológica de inúmeras substâncias químicas, extratos e misturas de componentes, sendo marcada por resultados controversos e de significado clínico questionável [18]. A última fase, a partir de 1961, demonstrou certa eficácia de alguns compostos, como a nitrofurazona. Tais experimentos foram feitas em camundongos infectados por *T. cruzi* [18].

Produziu-se apenas dois compostos até o fim da primeira fase na terapêutica da Doença de Chagas, ambos insatisfatórios. Na segunda fase, foram descritos mais de 20 quimioterápicos e 30 antibióticos, destacando-se algumas substâncias que tiveram efeito supressivo sobre a infecção pelo *T. cruzi* [18].

Na década de 1960, o composto nitrofurazona na dose diária de 100 mgkg^{-1} em esquema terapêutico de longa duração (50 dias em média), curava mais de 95% dos camundongos infectados cronicamente; assim se deu o início de uma nova era na terapêutica da Doença de Chagas [18]. Testes foram feitos em dez indivíduos com casos agudos da doença, todos tratados com nitrofurazona. Os resultados foram bons, mas metade voltou a manifestar a presença do parasita circulante, detectado por xenodiagnóstico [18].

Na década de 1970, outros dois compostos surgiram apresentando novas perspectivas para o tratamento da doença, pela eficácia na fase aguda e também pela tolerância. Os compostos foram: nifurtimox (Lampit®, da Bayer) e o benzonidazol, já apresentado [18]. Ambos tinham eficiência entre 50 e 70% de cura na fase aguda da doença, porém na fase crônica esses percentuais eram inferiores a 20% [18].

Capítulo 3

Síndrome da Imunodeficiência Humana e vírus HIV

3.1 AIDS e vírus HIV

Em 1981, nos Estados Unidos, a ocorrência de infecções raras em indivíduos imunocompetentes, dentre homossexuais do sexo masculino, como o *Sarcoma de Kaposi* e a pneumonia por *Pneumocytis carinii*, fez com que os médicos suspeitassem de uma nova doença com chances de ser infecciosa e transmissível, devido ao número reduzido de células $T\ CD4+$. Em 1983, o grupo de pesquisadores liderado por Luc Montagnier, do Instituto Pasteur de Paris, França, isolou um retrovírus que apresentava indícios de ser o causador da AIDS. O grupo associou o vírus à *linfadenopatia* (lymphadenopathy associated virus-LAV). Além do grupo de Montagnier, o grupo liderado por Robert Gallo, do Center for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, relataram o isolamento de um novo vírus linfotópico da célula T humana (human T-lymphotropic virus-HTLV). Mais tarde, se constatou que o vírus detectado por americanos e franceses era o mesmo [3].

Outras terminologias para o vírus da imunodeficiência humana foram propostas, até que em 1986 o International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) recomendou a denominação do vírus. Desse forma, ficou determinado que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico do AIDS [4].

O vírus *HIV* tem predileção por um tipo de célula do sistema imune, as células T citotóxicas ou, mais especificamente, linfócitos T auxiliares (*helper* em inglês). Tais células apresentam em sua superfície a molécula CD4. Esta molécula da superfície do linfócito seria possivelmente a causa da predileção do vírus [11].

Quando a infecção passa a ser intracelular, os linfócitos B se tornam inócuos. Assim a destruição dos invasores é realizada eliminando a célula infectada. Os linfócitos T são as células responsáveis por eliminar os agente infecciosos no interior das células. Através de citocinas matam a célula infectada e, conseqüentemente, o agente infeccioso. As reações mediadas por células dependem de interações diretas entre linfócitos T e células infectadas, ou seja, portadoras do antígeno (partículas do

agente infeccioso) que *linfócitos T* conseguem reconhecer [12].

O *linfócito T CD4* é uma célula de defesa muito importante, pois atua como um “comandante” das outras células de defesa, como os *linfócitos T CD8*. O organismo produz para cada *linfócito T CD8* dois *linfócitos T CD4*, mantendo a proporção em 2:1. Em infecções normais, o corpo consegue manter essa proporção, fazendo uma “contagem” das células.

Ao atacar os “comandantes”, o sistema imunológico fica desarmado. Esta situação é perfeita para infecções oportunistas, como *Mal de Chagas*, que é reativado. O organismo não consegue identificar quais células foram destruídas e a proporção natural 2:1 de *linfócitos T CD4* e *T CD8* se torna irregular [5].

Para o *vírus HIV* se replicar no organismo do hospedeiro, o vírus deve invadir a célula *T CD4+*. Isso acontece ao ocorrer uma interação com a superfície da célula *T CD4+*, ligando-se às proteínas. Este processo é denominado adsorção. Penetrando na célula, para fazer a replicação, o vírus precisa converter seu RNA em DNA. Após isso, destrói a célula liberando mais partículas virais.

Com a proporção de 2:1 irregular, o corpo produz mais *linfócitos T CD8+* e por não terem mais “comandantes”, a atividade de *macrófagos* cresce. Os *macrófagos* são células primitivas de defesa do corpo [5]. Desempenham um papel muito importante na resposta específica às infecções virais, porém são neutros quanto ao *vírus HIV*. Além disso, são utilizados na disseminação da infecção pelo organismo, pois servem de sítio de replicação inicial de vírus e têm livre acesso a diversas partes do organismo [6].

3.2 Transmissão

A transmissão do vírus da AIDS entre indivíduos depende de certos fatores como: concentração do HIV no fluido biológico, vulnerabilidade e integridade da mucosa envolvida (mucosa anal, vaginal ou oral), duração do contato e quantidade de vírus transmitida. Estes fatores podem ser simplificados em: indivíduos com múltiplos parceiros sexuais, não uso de preservativos, uso de drogas ou compartilhamento de seringas contaminadas. As principais formas de transmissão são: sexual, sanguínea (transfusão de sangue contaminado, usuários de drogas injetáveis), transmissão vertical (transmissão congênita) no período de gestação da mãe para filho, transmissão pós parto (perinatal) e no aleitamento (pós-natal).

Existem outras possibilidades de transmissão como por acidente, chamada transmissão ocupacional. Geralmente ocorrem em acidentes de trabalho, com profissionais da área da saúde. A infecção pode ser provocada por ferimentos com instrumentos perfuro-cortantes ou exposição da mucosa com sangue contaminado.

As fontes mais significativas de *vírus HIV* no corpo humano estão presentes nos fluidos: sêmen, secreções vaginais e/ou cervicais, além do leite materno e sangue. O vírus também pode ser encontrado na transpiração, lágrimas e saliva, mas para estes casos não se tem confirmação de transmissão, até mesmo porque a quantidade de

vírus transmitida é muito pequena.

Usualmente, o *vírus HIV* tem acesso ao corpo humano via mucosa (anal, vaginal ou oral). Na maioria das vezes a transmissão é realizada através de relações sexuais. Isso se deve ao fato que nestas regiões, anal e vaginal, a quantidade de células de *Langerhans* é elevada; essas são *células dendríticas* que capturam antígenos ou partículas virais para levá-las até os linfócitos para serem destruídas. Dessa forma as primeiras células a se infectar são as *células de Langerhans* [7].

3.3 Co-infecção T. cruzi e HIV

O primeiro caso de co-infecção *T. cruzi* e *vírus HIV* foi descrito em publicação científica no ano de 1990, entretanto anteriormente em um congresso havia sido apresentado um caso de co-infecção [8].

Predominantemente, as manifestações da Doença de Chagas, em se tratando de uma reativação por *vírus HIV*, ocorrem já em um estágio avançado da infecção pelo vírus. Observou-se que, em mais de 80% dos casos, a contagem de *linfócitos T CD4* era inferior a $200/mm^3$ [8]. A apresentação da Doença de Chagas em pacientes com *vírus HIV* se dá por acometimento do sistema nervoso, evidenciando-se com sintomas de meningoencefalite [8]. Até 2009, aproximadamente 120 casos de reativação da Doença de Chagas foram registrados no Brasil.

O diagnóstico em casos de reativação pode ser feito através de métodos diretos no sangue, e pela extração de fluidos corporais para comprovação da presença do parasita. O Ministério da Saúde recomenda que toda pessoa com antecedente epidemiológico compatível com infecção por *T. cruzi* deve ser avaliada por testes sorológicos padronizados (hemaglutinação, imunofluorescência indireta e Elisa) [8].

As chances de uma reativação da Doença de Chagas em pacientes aidéticos é extremamente alta. Dessa forma, a administração precoce do medicamento *Benznidazol* mostrou-se efetiva na redução da parasitemia e no controle do quadro clínico e controle no dano tecidual, reduzindo a letalidade para 20% em pacientes com até 30 dias de tratamento.

Além da reativação da Doença de Chagas em pacientes com AIDS, podem ocorrer casos de reativação *Leishmaniose-HIV*, *Malária-HIV* e *Hanseníase-HIV*.

A definição do caso de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) possuiu por diversas mudanças e, em janeiro de 2004, a nova definição de caso de AIDS em adultos e em crianças foi reformulada. Essa nova definição foi o resultado de reuniões do Comitê Assessor de Epidemiologia do Programa Nacional de DST/AIDS, realizadas em 2003; dessa forma considera-se a reativação por Doença de Chagas como uma caracterização de condição definidora de AIDS [9].

Capítulo 4

Modelagem Matemática

4.1 Construção do modelo

Este capítulo destina-se a construir um modelo que descreve de forma simplificada a interação entre os componentes do sistema imunológico humano, células alvo, o protozoário *T. cruzi* e vírus *HIV*.

Tomaremos como ponto de partida da modelagem um caso verídico. Um indivíduo chagásico desenvolveu um abscesso cerebral, que resulta da proliferação de protozoários, ou no nosso o *T. cruzi*. Assim, quando retirado líquido cerebral se constatou a presença de *T. cruzi* circulante. Posteriormente, descobriu-se que tal indivíduo era portador do vírus *HIV*. A administração tardia de um medicamento para combater o *T. cruzi* não conseguiu evitar o falecimento do indivíduo.

O modelo é simplificado, pois não aborda a ação de várias células de defesa do corpo como macrófagos e células *natural killer*, apenas um grupo de células de defesa que têm como papel principal ativar outras células e estabelecer respostas por anticorpos ou citocinas. No modelo, abordamos os fatores mais importantes da coinfeção e da defesa do organismo.

Quando contraímos uma infecção, é provável que não estejamos apenas sob o ataque do agente causador, mas também de outros patógenos. A demanda do sistema imunológico pode ser diferente.

O sistema imunológico humano é extremamente complexo, pois apresenta diversos mecanismos de defesa e atuação diante de agentes patógenos, a fim de manter o organismo em segurança. Para se ter uma ideia disso, existem algumas perguntas sem respostas sobre certas células. Em 2011 o prêmio Nobel de medicina foi destinado a Bruce A. Beutler e Jules A. Hoffmann por suas descobertas sobre a ativação da imunidade inata e para Ralph M. Steinman, por sua descoberta das células dendríticas e seu papel na imunidade adaptativa [10].

O sistema imunológico pode ser diferenciado em Inato e Adaptativo.

O Sistema Inato é um sistema mais primitivo, atua com macrófagos, que efetuam a fagocitose de patógenos eliminando-os do organismo. Certos microrganismos encontrados diariamente na vida de um indivíduo normal causam uma doença perceptível

apenas ocasionalmente. Em sua maioria são detectados e destruídos em questão de horas, pois neste caso os mecanismos de defesa não requerem um período prolongado de indução por não se basear na expansão clonal de linfócitos antígenos-específicos [23]. Caso não consiga eliminar o agente causador da infecção, entra em ação o Sistema Adaptativo. Este é muito mais completo e complexo. Atua através de geração de células efetoras antígeno-específicas, que irão interagir com o patógeno e células de memória, que podem prevenir uma reinfecção. Nesta etapa as células B e células T citotóxicas são responsáveis por garantir a defesa do organismo, cada qual em sua função e estágio.

Neste trabalho nos limitaremos à Imunidade Adaptativa, pois estamos tratando de uma co-infecção de vírus e um protozoário em um estágio relativamente avançado da co-infecção.

Dentro da Imunidade Adaptativa, o organismo se defende de duas formas diferentes: através da Imunidade humoral e da Imunidade celular.

A Imunidade humoral é voltada aos espaços extracelulares, nos quais as *células B* produzem anticorpos para destruir os microrganismos e impedir a disseminação das infecções intracelulares. Tais células apresentam este nome pois são geradas na medula óssea (em inglês “bone marrow”). A ativação e diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos de *células B* são realizadas pelo próprio antígeno (ou partículas) e usualmente necessita do estímulo de células T CD4 específicas para este fim [24]. Após a ativação, as *células B* são chamadas de plasmócitos. Estas células produzem anticorpos que se ligarão ao patógeno, sinalizando-o para os macrófagos e estes realizarão a fagocitose e impedirão que o patógeno faça ligações com células sadias.

A Imunidade celular é mediada por outro tipo de célula: *linfócitos T*. Recebem este nome pois são diferenciados no timo, órgão linfático localizado na porção antero-superior da cavidade torácica; também são gerados na medula óssea como os *linfócitos B*. Tais células, linfócitos, têm capacidade de montar uma resposta específica virtualmente contra qualquer antígeno, pois cada linfócito que matura, porta uma variante única de um protótipo de receptor de antígenos, de forma que a população de *linfócitos T* apresenta uma grande variedade de receptores nos sítios de ligação do antígeno. Ou seja, o organismo se prepara para inúmeras variantes de um patógeno, assim quando encontrado o antígeno a probabilidade de executar uma resposta eficiente é alta. Enquanto as *células B* são responsáveis por respostas extracelulares, os *linfócitos T* são responsáveis por respostas intracelulares, ou seja, atacam células infectadas por vírus, bactérias e protozoários que se replicam no interior das células. Os *linfócitos T* citotóxicos que matam células infectadas se encaixam em dois grupos, *linfócitos T CD4* e *linfócitos T CD8*. Os *linfócitos T CD4* têm este nome pois estão marcados pela expressão da molécula CD4 em sua superfície, e *linfócitos T CD8* por expressar a molécula CD8 em sua superfície. Este linfócito é extremamente importante, pois tem, entre suas funções, ativar outras células *linfócitos T CD4* específicos para uma finalidade, *linfócitos T CD8* específicos para outra e *células B*. Após ativar *linfócitos T CD4* específicos na atuação contra o protozoário e *vírus HIV*, temos dois

grupos que, por sua vez, ativarão *linfócitos T CD8* para efetuar o ataque a células infectadas por *vírus HIV* e protozoário *T. cruzi* através de citocinas.

Os *linfócitos T CD8* são responsáveis pelo ataque às células infectadas. Sua ativação é feita por *linfócito T CD4* específico. Por exemplo, após uma célula morrer por infecção viral ela libera partículas virais que caem em vasos linfáticos, que vão até os linfonodos, e até o timo. Lá as interações com *linfócitos T CD4* e o antígeno ativam o *linfócito T CD8* específico para atuar contra células infectadas por *vírus HIV*.

Construiremos o modelo com base na biologia do *T. cruzi* e do *vírus HIV*. O processo de interação entre protozoário e sistema imunológico, vírus e sistema imunológico será nosso principal objetivo a ser modelado.

Segue a nomenclatura e função de cada componente do modelo:

- L : Linfócitos T CD4 não ativos que ativaram linfócitos T CD4 específicos (L_H e L_T);
- L_H : Linfócito T CD4 específico para ativar linfócito T CD8 no combate às células infectadas por *vírus HIV*;
- L_T : Linfócito T CD4 específico para ativar linfócito T CD8 no combate às células infectadas por *Trypanosoma cruzi*.

No grupo de linfócito T CD8 temos:

- L_1 : Linfócito T CD8 não ativo, que será ativado por L_H ou L_T , esta classe se divide por ativação;
- L_{1H} : Linfócito T CD8 ativado por L_1 específico no combate às células infectadas por *vírus HIV*;
- L_{1T} : Linfócito T CD8 ativado por L_1 específico no combate às células infectadas por *Trypanosoma cruzi*.

Há também outro grupo de células do sistema imunológico, as células B:

- B : Célula de defesa não ativada por linfócito L_T ;
- B_a : Célula de defesa ativada por linfócito L_T .

As células infectadas correspondem às células:

- I_1 : Célula linfócito T CD4 (L) infectada por *vírus HIV*;
- I_2 : Célula alvo (C) infectada por *Trypanosoma cruzi*.
- C : Célula alvo, que correspondem às células do tecido muscular, cardíaco e cerebral (especificamente em nosso caso).

Os invasores são definidos por:

- T : Protozoário *Trypanosoma cruzi*, que pode ser considerado em sua forma circulante (tripomastigota) ou na forma intracelular (amastigota);
- H : *vírus HIV*.

4.1.1 Dinâmica entre sistema imunológico, vírus, protozoário e células alvo

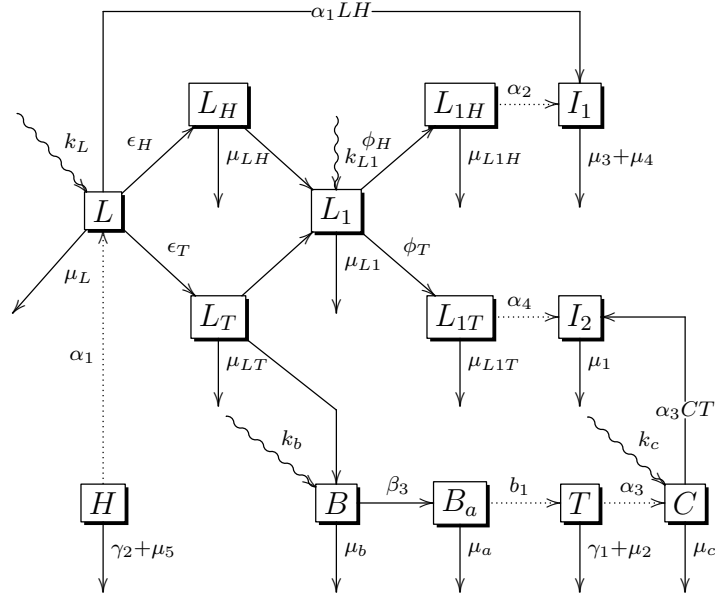


Figura 4.1: Diagrama de blocos da interação sistema imunológico, *T. cruzi* e vírus HIV.

A figura 4.1 descreve a interação entre as populações. As setas cheias referem-se a uma “contribuição” para o crescimento da população que é ponto final da seta. As setas pontilhadas referem-se a um “prejuízo” dado pela população no qual a seta se inicia à população onde chega. As setas onduladas referem-se à reposição da população dado pelo organismo humano.

Logo abaixo, temos a figura 4.1 descrita matematicamente via equações diferenciais ordinárias autônomas não lineares.

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dL}{dt} = k_L - \mu_L L - \alpha_1 LH - \epsilon_H LH - \epsilon_T LT \quad (4.1.1) \\
\frac{dL_H}{dt} = \epsilon_H LH - \mu_{LH} L_H + \tau_H L_H H \quad (4.1.2) \\
\frac{dL_T}{dt} = \epsilon_T LT - \mu_{LT} L_T + \tau_T L_T T \quad (4.1.3) \\
\frac{dL_1}{dt} = k_{L1} - \mu_{L1} L_1 - \phi_H L_1 L_H - \phi_T L_1 L_T \quad (4.1.4) \\
\frac{dL_{1H}}{dt} = \phi_H L_1 L_H - \mu_{L1H} L_{1H} + \tau_{1H} L_{1H} H \quad (4.1.5) \\
\frac{dL_{1T}}{dt} = \phi_T L_1 L_T - \mu_{L1T} L_{1T} + \tau_{1T} L_{1T} T \quad (4.1.6) \\
\frac{dI_1}{dt} = \alpha_1 LH - (\mu_3 + \mu_4) I_1 - \alpha_2 I_1 L_{1H} \quad (4.1.7) \\
\frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 CT \quad (4.1.8) \\
\frac{dI_2}{dt} = \alpha_3 CT - \mu_1 I_2 - \alpha_4 I_2 L_{1T} \quad (4.1.9) \\
\frac{dT}{dt} = \tau_3 \mu_5 I_2 - (\gamma_1 + \mu_2) T - b_1 B_a T \quad (4.1.10) \\
\frac{dH}{dt} = -\mu_5 H + n(\mu_4 + \mu_3) I_1 - \gamma_2 H \quad (4.1.11) \\
\frac{dB}{dt} = k_b - \mu_b B - \beta_3 B L_T \quad (4.1.12) \\
\frac{dB_a}{dt} = -\mu_a B_a + \tau_5 B_a L_H + \beta_3 B L_T. \quad (4.1.13)
\end{array} \right.$$

Todos os parâmetros do modelo são números reais positivos.

A população de células L no seu estado inativo tem uma produção k_L e uma taxa de mortalidade μ_L . Se ocorrer a introdução de um patógeno no organismo humano, através de partículas do mesmo, os *linfócitos T CD4* são ativados após um contato com tais partículas chamadas antígenos. Como exemplo, em nosso estudo os *linfócitos T CD4* são ativados por partículas do *vírus HIV* e do protozoário *T. cruzi* a taxas ϵ_H e ϵ_T , respectivamente. Isso é representado no modelo como o “encontro” das populações. Este recurso vem da Epidemiologia Matemática Moderna, e é denominado Lei da Ação das Massas que diz que a disseminação de uma epidemia em uma população é proporcional ao produto da densidade de indivíduos suscetíveis pela densidade de indivíduos infectantes, que foi formulado por Hamer em 1906. De forma análoga, utilizamos este conceito considerando a epidemia como uma infecção no organismo; a população de *vírus HIV* e protozoário *T. cruzi* como populações infectadas; a população de *linfócitos T CD4* e células alvo como populações suscetíveis. Outro conceito que utilizaremos também vem da Epidemiologia Matemática Moderna, que é o conceito de limiar (também conhecido como *threshold*), este esta-

belece a qualidade dos pontos de equilíbrio. A infecção de células *linfócitos T CD4* é dada a uma taxa α_1 pela interação de populações de L e H .

Ao serem ativados a uma taxa ϵ_H , esses *linfócitos T CD4* são diferenciados em *linfócitos T CD4* (L_H) específicos para ativar *linfócitos T CD8* (L_1), que atuarão contra células infectadas por *vírus HIV*. Esta população de células, L_H , tem uma taxa de mortalidade natural μ_{LH} e uma taxa de expansão clonal τ_H . A expansão clonal é realizada pelo linfócito ativado que começa a se dividir. De forma análoga, temos a população de células *linfócitos T CD4*, L_T , ativada a uma taxa ϵ_T , específicos na ativação de *linfócitos T CD8* específicos na atuação de células infectadas pelo protozoário (L_{1T}). Tal população tem uma de mortalidade natural μ_{LT} e uma taxa de expansão clonal, ao encontrar com partículas do protozoário.

A população de *linfócitos T CD8* não ativos (L_1) tem uma taxa de produção k_{L1} e uma taxa de mortalidade natural μ_{L1} . Parte desta população é ativada por *linfócitos T CD4* específicos a taxas ϕ_H e ϕ_T para ativar *linfócitos T CD8* específicos na atuação contra células infectadas por *vírus HIV* e protozoário *T. cruzi*, L_{1H} e L_{1T} , respectivamente. A população de *linfócitos T CD8* ativados específicos na atuação contra células infectadas por *vírus HIV* (L_{1H}) não tem uma taxa de reprodução pois estamos supondo sua existência por uma diferenciação, logo o crescimento de sua população depende de L_H e L_1 . Dessa forma, há uma taxa de mortalidade natural μ_{L1H} e uma taxa de expansão clonal τ_{1H} . O mesmo ocorre com a população de *linfócitos T CD8* ativados específicos na atuação contra células infectadas por protozoário *T. cruzi* (L_{1T}), ou seja, há uma taxa de mortalidade natural μ_{L1T} e uma taxa de expansão clonal τ_{1T} .

A população de células infectadas por *vírus HIV* tem como fonte a infecção de *linfócitos T CD4* não ativados (L), com taxas de mortalidade natural μ_3 e taxa de mortalidade devido a infecção pelo vírus μ_4 . A atuação de *linfócitos T CD8* específicos ativados para atuar contra células infectadas por vírus é descrita pelo parâmetro α_2 . Esta eliminação é executada no encontro de linfócitos L_{1H} com células infectadas, I_1 , via citocinas.

Um dos principais sítios de reprodução do *T. cruzi* (T) são as células musculares, cardíacas e células nervosas, e nomeadas como C . São células repostas pelo organismo humano, que mantém uma quantidade constante. Assim tem-se uma produção k_c e uma taxa de mortalidade natural μ_c . A taxa de infecção é descrita por α_3 .

Estas células alvo, C , são fonte das células infectadas I_2 , que morrem a uma taxa de mortalidade μ_1 . A atuação de linfócitos L_{1T} através de citocinas é descrita pelo parâmetro α_4 . Tal atuação é executada no encontro das populações. Antes da morte da célula I_2 , o *T. cruzi* na sua forma amastigota se reproduz a uma taxa τ_3 no interior da célula. A morte de células I_2 e a mortalidade natural do *T. cruzi* μ_2 , além do efeito do medicamento γ_1 , são taxas de declínio da população do *T. cruzi*. A atuação de células B_a , ativadas para atuar contra a forma circulante *tripomastigota*, é descrita pelo parâmetro b_1 . Tal atuação é executada através de anticorpos.

A população de *vírus HIV* (H) se reproduz ao liberar n partículas virais de células I_1 após sua morte. Levando em consideração a administração de um coquetel

de medicamentos no combate ao *vírus HIV*, γ_2 representa taxa de declínio na população viral, além da taxa de mortalidade μ_5 . Levando em conta que em nosso caso o indivíduo era chagásico e posteriormente contraiu o *vírus HIV* e por conta do mesmo ocorre uma imunossupressão e reativação causada pelo protozoário, o papel dos *linfócitos B*, que é o de produzir anticorpos para atacar vírus, praticamente não tem interferência. Por esse motivo a população de *vírus HIV* não sofre uma baixa com o sistema imunológico.

As células *B* não ativadas têm uma reprodução k_b e uma taxa de mortalidade μ_b . A ativação das células *B*, específicas na atuação contra o *T. cruzi* na sua forma tripomastigota, é dada pelo parâmetro β_3 . As células ativadas, B_a , têm uma taxa de expansão clonal τ_5 . A taxa de mortalidade natural é dada por μ_a .

A tabela 4.1 a mostra a função de cada parâmetro utilizado na composição do modelo.

Tabela 4.1: Função e unidade dos parâmetros do modelo completo.

Parâmetro	Função	Dimensão
k_L	Taxa de produção de linfócitos T CD4	[concentração]x[<i>dia</i>] ⁻¹
k_c	Taxa de reprodução de células alvo	[concentração]x[<i>dia</i>] ⁻¹
k_b	Taxa de reprodução de células B	[concentração]x[<i>dia</i>] ⁻¹
k_{L1}	Taxa de reprodução de linfócitos TCD 8	[concentração]x[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_L	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD4	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_{LH}	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD4 específico na ativação de L_{1H}	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_{LT}	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD4 específico na ativação de L_{1T}	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_{L1}	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD8 específico na ativação de L_{1H} ou L_{1T}	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_{L1H}	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD8 específico no combate à células infectadas por vírus	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_{L1T}	Taxa de mortalidade de linfócitos T CD8 específico no combate à células infectadas por protozoário	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_1	Taxa de mortalidade de células infectadas por <i>Trypanosoma cruzi</i>	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_2	Taxa de mortalidade de <i>Trypanosoma cruzi</i>	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_3	Taxa de mortalidade (natural) de células infectadas por <i>vírus HIV</i>	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_4	Taxa de mortalidade de células infectadas por <i>vírus HIV</i>	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_5	Taxa de mortalidade de <i>vírus HIV</i>	[<i>dia</i>] ⁻¹
μ_c	Taxa de mortalidade de células alvo	[<i>dia</i>] ⁻¹

μ_b	Taxa de mortalidade de células B não ativas	$[dia]^{-1}$
μ_a	Taxa de mortalidade de células B_t ativas	$[dia]^{-1}$
ϵ_H	Taxa de ativação por encontrar com <i>vírus HIV</i>	$[concentração]x[dia]^{-1}$
ϵ_T	Taxa de ativação por encontrar com <i>Trypanosoma cruzi</i>	$[concentração]x[dia]^{-1}$
τ_H	Taxa de expansão clonal de linfócitos T CD4 específicos na ativação de L_{1H}	$[concentração]x[dia]^{-1}$
τ_T	Taxa de expansão clonal de linfócitos T CD4 específicos na ativação de L_{1T}	$[concentração]x[dia]^{-1}$
τ_{1H}	Taxa de expansão clonal de linfócitos T CD8 específicos no combate à células infectadas por vírus	$[concentração]x[dia]^{-1}$
τ_{1T}	Taxa de expansão clonal de linfócitos T CD8 específicos no combate à células infectadas <i>Trypanosoma cruzi</i>	$[concentração]x[dia]^{-1}$
τ_3	Taxa de produção de <i>Trypanosoma cruzi</i> no interior de células alvo	adimensional
τ_5	Taxa de expansão clonal de células B_a ativadas por L_T	$[concentração]x[dia]^{-1}$
ϕ_H	Taxa de ativação de L_H	$[concentração]x[dia]^{-1}$
ϕ_T	Taxa de ativação de L_T	$[concentração]x[dia]^{-1}$
α_1	Taxa de infecção por <i>vírus HIV</i> em L	$[concentração]x[dia]^{-1}$
α_2	Taxa de eliminação por linfócitos T CD8 (L_{1H}) de células infectadas	$[concentração]x[dia]^{-1}$
α_3	Taxa de infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> em células alvo	$[concentração]x[dia]^{-1}$
α_4	Taxa de eliminação por linfócitos T CD8 (L_{1T}) de células alvo infectadas por <i>Trypanosoma cruzi</i>	$[concentração]x[dia]^{-1}$
γ_1	Eficiência do medicamento no combate ao <i>T. cruzi</i>	$[dia]^{-1}$
γ_2	Eficiência de medicamento anti-retroviral	$[dia]^{-1}$
n	Número de novas partículas vírais gerados após a morte de uma célula infectada	adimensional
β_3	Taxa de células B que se tornam ativas após encontro com linfócito T CD4	$[concentração]x[dia]^{-1}$
b_1	Taxa de eficiência de células B no combate ao <i>Trypanosoma cruzi</i>	$[concentração]x[dia]^{-1}$

4.2 Modelo Simplificado

Nesta seção iremos realizar uma série de simplificações no modelo (3.1)-(3.13). Tais simplificações têm a finalidade de obter resultados mais gerais (soluções analíticas). Imagine trabalhar com um sistema de treze equações. O polinômico característico referente à matriz jacobiana aplicada em um ponto estacionário teria grau treze. Seria uma tarefa extremamente complicada e cansativa.

Vamos considerar que L_c é a população total, ou completa, de linfócitos T CD4 não ativos e que há uma proporção entre população total e L , L_T e L_H . Temos:

$$L_c = L + L_T + L_H \quad \text{e} \quad L_H = qL_c, \quad L_T = pL_c \quad \text{e} \quad L = (1 - p - q)L_c \quad (4.2.1)$$

nas quais q e p são constantes que representam os termos de proporcionalidade entre as populações. Dessa forma escrevemos:

$$\mu'_L L_c = \mu_L L + \mu_{LH} L_H + \mu_{LT} L_T \quad \text{no qual} \quad \mu'_L = (1 - p - q)\mu_L + q\mu_{LH} + p\mu_{LT} \quad (4.2.2)$$

Observe que o termo μ'_L é obtido ao substituir L , L_H e L_T (4.2.1) como concentrações proporcionais de L_c em (4.2.2).

Dessa forma, somando as equações (3.1), (3.2) e (3.3) do modelo completo obtemos:

$$\frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - \alpha_1(1 - p - q)L_c H + \tau_H q L_c H + \tau_T p L_c T. \quad (4.2.3)$$

De forma análoga, consideremos que L_{1c} é a população total de *linfócitos T CD8* L_1 , L_{1T} e L_{1H} :

$$L_{1c} = L_1 + L_{1T} + L_{1H} \quad \text{e} \quad L_1 = (1 - p' - q')L_{1c}, \quad L_{1H} = q'L_{1c} \quad \text{e} \quad L_{1T} = p'L_{1c} \quad (4.2.4)$$

nos quais q' e p' são constantes de proporcionalidade entre as populações. Assim de (4.2.4):

$$\mu'_{L1} L_{1c} = \mu_{1L} L_1 + \mu_{L1H} L_{1H} + \mu_{L1T} L_{1T} \quad \text{no qual} \quad \mu'_{L1} = (1 - p' - q')\mu_{1L} + q'\mu_{L1H} + p'\mu_{L1T}.$$

Somando as equações (3.4), (3.5) e (3.6), obtemos:

$$\frac{dL_{1c}}{dt} = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + \tau_{1H} q' L_{1c} H + \tau_{1T} p' L_{1c} T. \quad (4.2.5)$$

Novamente de forma análoga para as células B , seja B_t a população total de células B . Temos:

$$B_a = cB_t \quad \text{e} \quad B = (1 - c)B_t, \quad (4.2.6)$$

em que c é constante de proporcionalidade. Assim:

$$\mu'_t B_t = \mu_a B_a + \mu_b B \quad \text{no qual} \quad \mu'_t = c\mu_a + (1 - c)\mu_b.$$

Somando as equações (3.12) e (3.13) obtemos:

$$\frac{dB_t}{dt} = k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c. \quad (4.2.7)$$

As demais equações seguem da mesma forma. O modelo, depois de tais simplificações, considerando agora (4.2.3), (4.2.5) e (4.2.7) toma a seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - \alpha_1(1 - q - p)L_c H + \tau_H q L_c H + \tau_T p L_c T \\ \frac{dL_{1c}}{dt} = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + \tau_{1H} q' L_{1c} H + \tau_{1T} p' L_{1c} T \\ \frac{dI_1}{dt} = (1 - q - p)\alpha_1 L_c H - (\mu_3 + \mu_4)I_1 - q' \alpha_2 I_1 L_{1c} \\ \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 C T \\ \frac{dI_2}{dt} = \alpha_3 C T - \mu_1 I_2 - p' \alpha_4 I_2 L_{1c} \\ \frac{dT}{dt} = \tau_3 \mu_5 I_2 - (\gamma_1 + \mu_2)T - b_1 c B_t T \\ \frac{dH}{dt} = -\mu_5 H + n(\mu_4 + \mu_3)I_1 - \gamma_2 H \\ \frac{dB_t}{dt} = k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c. \end{array} \right. \quad (4.2.8)$$

Considerando que o *vírus HIV* se encontra em equilíbrio no organismo, ou seja,

em estado estacionário $\frac{dH}{dt} = 0$, então $H = \frac{n(\mu_3 + \mu_4)I_1}{\mu_5 + \gamma_2}$, e tem-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - (1 - p - q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_1 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p L_c T \\ \frac{dL_{1c}}{dt} = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + q'\tau_{1H} \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_{1c} I_1 + \tau_{1T} p' L_{1c} T \\ \frac{dI_1}{dt} = (1 - p - q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4)I_1 - q'\alpha_2 I_1 L_{1c} \\ \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 CT \\ \frac{dI_2}{dt} = \alpha_3 CT - \mu_1 I_2 - p'\alpha_4 I_2 L_{1c} \\ \frac{dT}{dt} = \tau_3 \mu_1 I_2 - (\gamma_1 + \mu_2)T - b_1 c B_t T \\ \frac{dB_t}{dt} = k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c. \end{array} \right. \quad (4.2.9)$$

O sistema de equações (4.2.9) descreve o sistema imunológico respondendo às infecções por *Tripanossoma cruzi* e *vírus HIV*. Na ausência de ambas as infecções, tem-se $p = q = p' = q' = c = 0$.

O sistema (4.2.9) envolve imunidades humoral e celular. Estuda-se a ação isolada de cada uma delas.

4.2.1 Modelo da Imunidade Humoral

Antes do sistema imunológico sucumbir devida a ação do *vírus HIV*, não há *T. cruzi* circulante, ou seja, o protozoário se encontra apenas no interior de células alvo, na sua forma *amastigota*, a espera de enfraquecimento do sistema imunológico para se reativar.

A Imunidade Humoral é caracterizada por uma resposta do sistema imunológico no meio extracelular, mediada por *linfócitos B*. Assim vamos supor que há *T. cruzi* circulante, na sua forma denominada *tripomastigota*, porém a concentração de células infectadas por *T. cruzi* é constante.

A proposta então deste modelo é analisar a resposta do sistema imunológico na fase da imunidade humoral. A resposta dos *linfócitos B* está muito acima da resposta dos *linfócitos T CD8*. Segue que, em tese, o sistema imunológico conta apenas com *linfócitos T CD4* inativos que ativaram os *linfócitos B*. Assim $p' = q' = 0$, ou seja, os *linfócitos T CD8* específicos não foram ativados.

Como a concentração de células infectadas por *T. cruzi* é constante $\frac{dI_2}{dt} = 0$ implica que $I_2 = \frac{\alpha_3 CT}{\mu_1}$. Portanto obtemos o seguinte Modelo da Imunidade Humoral (MIH):

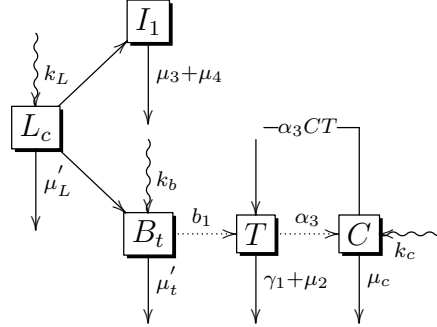


Figura 4.2: Diagrama do Modelo da Imunidade Humoral.

A figura (4.2) descreve a interação entre as populações envolvidas em um estágio da co-infecção, ação da Imunidade Humoral. As setas cheias referem-se a uma “contribuição” da população na qual a seta sai para população na qual a seta chega. As setas pontilhadas referem-se a um “prejuízo” causado pela população na qual a seta sai na população na qual a seta chega. As setas onduladas referem-se a reposição da população no organismo humano.

A descrição feita por (4.2) é convertida em equações diferenciais ordinárias autônomas não lineares:

$$\begin{cases} \frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - (1 - q - p)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p L_c T \\ \frac{dI_1}{dt} = (1 - q - p)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 \\ \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 CT \\ \frac{dT}{dt} = \tau_3 \alpha_3 CT - (\gamma_1 + \mu_2) T - b_1 c B_t T \\ \frac{dB_t}{dt} = k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c. \end{cases}$$

A equação de L_{1c} (4.2.5) não está presente no sistema pois foi desacoplada através das considerações consideradas.

4.2.2 Modelo da Imunidade Celular

Para analisarmos o sistema da Imunidade Celular, vamos considerar que a resposta de atuação de *linfócitos T CD8* é muito superior em relação a resposta de *linfócitos B*, ou seja, a resposta celular é superior em relação a resposta humoral. Supondo que a concentração de *Tripanossoma cruzi* esteja constante, vamos avaliar

negligenciar a resposta humoral, logo não será considerada a atuação de *linfócitos B*.

A Imunidade Celular é medida por *linfócitos citotóxicos*. Seu ataque é através de citocinas liberadas por *linfócitos T CD8*, que ao atingir a célula infectada a mata. Assim os ataques via Imunidade Celular são dedicados ao meio intracelular. Dessa forma vamos considerar $c = 0$, que indicará uma atuação muito forte de *linfócitos T CD8* e $\frac{dT}{dt} = 0 \Rightarrow T = \frac{\tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2}$.

Portanto o segundo submodelo que descreve a dinâmica da imunidade celular será denominado Modelo da Imunidade Celular (MIC) e é determinado por:

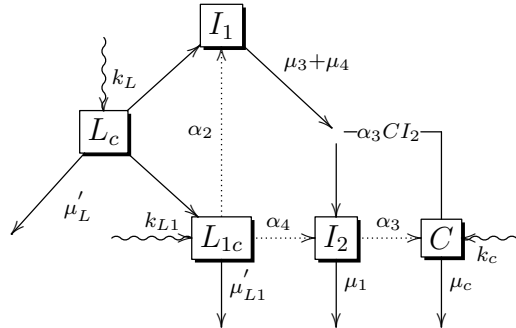


Figura 4.3: Diagrama do Modelo da Imunidade Celular

A figura (4.3) descreve a interação entre as populações envolvidas em um estágio da co-infecção, ação da Imunidade Celular. As setas cheias referem-se a uma “contribuição” da população na qual a seta sai para população na qual a seta chega. As setas pontilhadas referem-se a um “prejuízo” causado pela população na qual a seta sai na população na qual a seta chega. As setas onduladas referem-se a reposição da população no organismo humano.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 \\ \quad + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \frac{\tau_T p \tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_c I_2 \\ \frac{dL_{1c}}{dt} = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + q' \tau_{1H} \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_{1c} I_1 + \tau_{1T} p' \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_{1c} I_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 - q' \alpha_2 I_1 L_{1c} \\ \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 - \mu_1 I_2 - p' \alpha_4 I_2 L_{1c}. \end{array} \right.$$

A equação de B_i (4.2.7) não aparece no sistema pois, devido as considerações feitas, está desacoplada do sistema.

Capítulo 5

Análise do MIH: Pontos estacionários e a estabilidade local

Para facilitar a compreensão da dinâmica do Modelo de Imunidade Humoral, é apresentada a figura 5.1. Um diagrama de fluxo com cinco compartimentos já citado explicado no capítulo anterior.

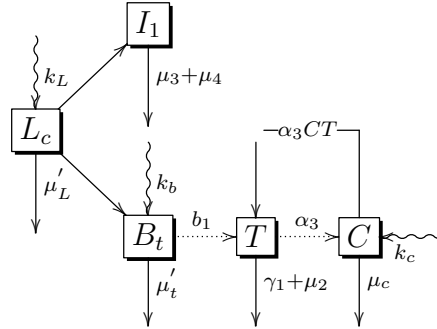


Figura 5.1: Diagrama do Modelo da Imunidade Humoral-MIH. As setas cheias indicam uma contribuição ou queda; as setas pontilhadas indicam um prejuízo por infecção ou eliminação; as setas onduladas indicam produção pelo organismo.

A análise de estabilidade local do **MIH**, é realizada através da linearização do sistema de equações diferenciais. Para isso utilizaremos o Teorema de Grobman-Hartman 1 que diz:

Teorema 1. (*Grobman-Hartman*) Se $\bar{x}$ é um ponto de equilíbrio hiperbólico de $x' = f(x)$, então há uma vizinhança de $\bar{x}$ na qual f é topologicamente equivalente ao campo vetorial linear $x' = Df(\bar{x})x$ [25].

O seguinte enunciado define ponto hiperbólico:

Definição 1. *Um ponto de equilíbrio $\bar{x}$ de $x' = f(x)$ é dito ser hiperbólico se todos autovalores da matriz Jacobiana $Df(\bar{x})$ têm parte real não nula [25].*

Neste trabalho, os pontos estacionários serão denotados por P e a matriz Jacobiana, aplicada ao ponto P , $J(P)$. Logo, $P = \bar{x}$ e $J(P) = Df(\bar{x})$.

Escrevemos cada equação do sistema de equações diferenciais como uma função das variáveis do modelo, para determinar a matriz Jacobiana. Consideremos o seguinte sistema de equações que correspondem ao modelo 4.2:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dL_c}{dt} = F_1(L_c, I_1, C, T, B_t) = k_L - \mu'_L L_c - (1 - q - p)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p L_c T \\ \frac{dI_1}{dt} = F_2(L_c, I_1, C, T, B_t) = (1 - q - p)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 \\ \frac{dC}{dt} = F_3(L_c, I_1, C, T, B_t) = k_c - \mu_c C - \alpha_3 C T \\ \frac{dT}{dt} = F_4(L_c, I_1, C, T, B_t) = \tau_3 \alpha_3 C T - (\gamma_1 + \mu_2) T - b_1 c B_t T \\ \frac{dB_t}{dt} = F_5(L_c, I_1, C, T, B_t) = k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c. \end{array} \right. \quad (5.0.1)$$

Devemos determinar uma região de interesse biológico. Tal região representada por um subconjunto do $\mathbb{R}^5$ será o ambiente no qual as soluções das equações estarão definidas.

A região de interesse biológico é determinada por:

$$\Omega_1 = \{(L_c, I_1, C, T, B_t) \in \mathbb{R}^5 : L_c > 0, I_1 \geq 0, C > 0, T \geq 0, B_t > 0\}.$$

Esta região de interesse biológico é positivamente invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (5.0.1), pois analisando os campos vetoriais (tomamos componentes dois a dois), todos os pontos em Ω_1 permanecem em seu interior ou em sua fronteira. Dessa forma, para todo ponto inicial tomado em Ω_1 , o fluxo que passa por este ponto permanece em Ω_1 .

Para determinar os pontos estacionários, devemos obter zeros do sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} k_L - \mu'_L L_c - (1 - p - q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p L_c T = 0 \\ (1 - p - q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 = 0 \\ k_c - \mu_c C - \alpha_3 CT = 0 \\ \tau_3 \alpha_3 CT - (\gamma_1 + \mu_2) T - b_1 c B_t T = 0 \\ k_b - \mu'_t B_t + \tau_5 c B_t q L_c = 0. \end{array} \right. \quad (5.0.2)$$

5.1 Ponto P_0 : Ausência de *T. cruzi* e vírus HIV

Se $\bar{T} = 0$, teremos $\bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c}$. Considerando também $\bar{I}_1 = 0$, teremos $\bar{L}_c = \frac{k_L}{\mu'_L}$ e, conseqüentemente, $\bar{B}_t = \frac{k_b}{\mu'_t - \tau_5 dq \bar{L}_c}$. Este ponto de equilíbrio tem o seguinte significado biológico: não há circulação de *T. cruzi* na sua forma circulante, *tripomastigota*, e também não há presença de células infectadas (linfócitos não ativos T CD4), por vírus HIV. Dessa forma os componentes do ponto estacionário são:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{L}_c = \frac{k_L}{\mu'_L} \\ \bar{I}_1 = 0 \\ \bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c} \\ \bar{T} = 0 \\ \bar{B}_t = \frac{k_b}{\mu'_t - \tau_5 cq \bar{L}_c}. \end{array} \right. \quad (5.1.1)$$

Como nesta situação não há presença de *T. cruzi* circulante, não ocorreu ativação das células B (também conhecidos como plasmócitos quando ativados), logo deve-se ter $q = 0$, mas o mesmo será mantido.

Não há sentido biológico em concentração negativa de células, por isso com relação à igualdade de B_t , devemos ter:

$$\mu'_t - \tau_5 cq \bar{L}_c = \mu'_t - \frac{\tau_5 cq k_L}{\mu'_L} > 0. \quad (5.1.2)$$

Nosso ponto estacionário é determinado por: $P_0 = (\bar{L}_c, 0, \bar{C}, 0, \bar{B}_t)$.

Para calcular a matriz jacobiana do sistema (5.0.1), devemos determinar as derivadas

parciais das funções das equações do mesmo:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial L_c} & \frac{\partial F_1}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial F_1}{\partial B_t} \\ \frac{\partial F_2}{\partial L_c} & \frac{\partial F_2}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial F_2}{\partial B_t} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_5}{\partial L_c} & \frac{\partial F_5}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial F_5}{\partial B_t} \end{pmatrix}$$

A matriz Jacobiana associada ao sistema 5.0.1 é determinada por:

$$J = \begin{pmatrix} J_1 & J_2 & 0 & \tau_T p L_c & 0 \\ J_3 & J_4 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c - \alpha_3 T & -\alpha_3 C & 0 \\ 0 & 0 & \tau_3 \alpha_3 T & -b_1 c B_t - (\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 C & -b_1 c T \\ \tau_5 c q B_t & 0 & 0 & 0 & -\mu'_t + \tau_5 c q L_c \end{pmatrix},$$

nos quais:

$$\begin{aligned} J_1 &= -\mu'_L + \tau_T p T + \frac{I_1 n(\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} (-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H) \\ J_2 &= \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} (-(1 - p - q)\alpha_1 + q\tau_H) L_c \\ J_3 &= \frac{n(1 - p - q)\alpha_1(\mu_3 + \mu_4)}{(\mu_5 + \gamma_2)} I_1 \\ J_4 &= (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n(1 - p - q)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c - 1 \right). \end{aligned}$$

Ao determinar os autovalores da matriz Jacobiana aplicada ao ponto, poderemos avaliar a estabilidade local dos pontos estacionários. Caso sejam reais, devem ter sinal negativo para o ponto ser local e assintoticamente estáveis. Caso sejam complexos, sua parte real deve ser negativa. Em ambos os casos, o ponto é local e assintoticamente estável [29]. A matriz Jacobiana aplicado no ponto $P_0 = (\overline{L_c}, 0, \overline{C}, 0, \overline{B_t})$ é dada por:

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu'_L & J_1 & 0 & \tau_T p \frac{k_L}{\mu'_L} & 0 \\ 0 & J_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c & -\alpha_3 \frac{k_c}{\mu_c} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_2 & 0 \\ \frac{\tau_5 c q k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - c q \tau_5 k_L} & 0 & 0 & 0 & J_4 \end{pmatrix},$$

onde:

$$\begin{aligned} J_1 &= -(1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)k_L}{(\mu_5 + \gamma_2)\mu'_L} + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)k_L}{(\mu_5 + \gamma_2)\mu'_L} \\ J_2 &= (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{(1-p-q)\alpha_1 n k_L}{(\mu_5 + \gamma_2)\mu'_L} - 1 \right) \\ J_3 &= -(\gamma_1 + \mu_2) + \frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c} - \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - c q \tau_5 k_L} \\ J_4 &= -\mu'_t + \tau_5 c q \frac{k_L}{\mu'_L}. \end{aligned} \tag{5.1.3}$$

Os autovalores de $J(P_0)$ são determinados calculando as raízes do polinômio característico:

$$\Phi_0(x) = \det(J(P_0) - xI),$$

em que I representa a matriz identidade de ordem cinco. Temos:

$$\Phi_0(x) = (-\mu_c - x)(-\mu'_L - x) \left(\frac{-\mu'_t \mu'_L + c q \tau_5 k_L}{\mu'_L} - x \right) Q_0(x), \tag{5.1.4}$$

onde $Q_0(x)$ é definido por:

$$Q_0(x) = \left[(\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) - x \right] \left[\left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}} - 1 \right) - x \right].$$

Os parâmetros α_1^{th} e α_3^{th} são dados, respectivamente, por:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)k_L} \tag{5.1.5}$$

e

$$\alpha_3^{th} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L} \right]. \tag{5.1.6}$$

Em breve daremos uma interpretação biológica para os parâmetros (5.1.5) e (5.1.6). Segue que as raízes de (5.1.4) são dados por:

$$\left\{ \begin{array}{l} x_1 = -\mu_c \\ x_2 = -\mu'_L \\ x_3 = -\mu'_t + \frac{\tau_5 c q k_L}{\mu'_L} \\ x_4 = (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) \\ x_5 = \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}} - 1 \right). \end{array} \right. \quad (5.1.7)$$

Note que, em (5.1.7), as três primeiras raízes têm sinal negativo, lembrando que $x_3 < 0$ pela equação (5.1.2). Basta avaliar o sinal de x_4 e x_5 . Caso tenham sinal negativo, o ponto estacionário P_0 será local e assintoticamente estável.

Teorema 2. *O ponto de equilíbrio trivial P_0 é localmente e assintoticamente estável se $\alpha_1 < \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 < \alpha_3^{th}$.*

Demonstração. Pelas raízes calculadas do polinômio característico (5.1.4), temos que x_4 e x_5 têm sinal negativo se:

$$\alpha_1 < \alpha_1^{th} \quad e \quad \alpha_3 < \alpha_3^{th},$$

ou seja, todos autovalores de (5.1.4) têm parte real negativa. Portanto P_0 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 < \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 < \alpha_3^{th}$. Caso $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ ou $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$, o ponto de equilíbrio é dito instável. $\square$

5.2 Replicabilidade: R_v e R_t

Vamos fazer uma interpretação biológica para (5.1.5) e (5.1.6), para estabelecer um paralelo com a matemática, já que são quocientes que atribuem qualidade ao ponto estacionário.

5.2.1 Interpretação biológica de $\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}}$

Observe que $\frac{1}{\mu'_L}$ representa o tempo médio de vida de linfócitos L_c , já que a dimensão de $[\mu'_L] = [dia]^{-1}$. O termo $(1 - p - q)k_L$ indica a produção média de linfócitos não ativos L . Assim $\frac{(1 - p - q)k_L}{\mu'_L}$ indica a produção média de linfócitos L em seu tempo de vida médio. Dessa forma temos,

- $\frac{1}{\gamma_2 + \mu_5}$ representa uma partícula viral durante a vida média do vírus;
- α_1 representa a infecção de um linfócito;
- $\frac{(1-p-q)k_L}{\mu'_L}$ indica a reposição média de linfócitos L suscetíveis em seu tempo de vida médio;
- n representa o número de partículas virais que um linfócito infectado libera após morrer.

Portanto:

$$R_v = \frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} = \frac{1}{\gamma_2 + \mu_5} \times \alpha_1 \times \frac{k_L(1-p-q)}{\mu'_L} \times n \quad (5.2.1)$$

em que “x” representa a multiplicação das parcelas. Assim, R_v determina o número de vírus secundários gerados após um *linfócito T CD4*, infectado por um vírus, morrer. Essa infecção ocorre no tempo de vida médio do vírus e no tempo de vida médio do linfócito. Após a morte do *linfócito T CD4* suscetível, são liberadas n partículas virais no organismo. Este quociente é extremamente importante, pois dita o progresso da infecção pelo *vírus HIV*. Assim quando $R_v < 1$, as células infectadas geram em média menos de uma célula infectada, o vírus tende à extinção, e o organismo consegue estabelecer uma resposta eficiente. Caso contrário, $R_v > 1$, a infecção de células, no caso *linfócito T CD4* inativas, leva o sistema imunológico a se tornar debilitado, permitindo o vírus se estabelecer no organismo.

5.2.2 Interpretação biológica para $\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}}$

De forma análoga à explicação anterior, temos:

- α_3 representa a infecção de uma célula alvo;
- $\frac{k_c}{\mu_c}$ indica o número médio de células alvo;
- $\frac{1}{\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 k_b c \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}}$ representa o tempo médio de vida do *T. cruzi*;
- $\frac{b_1 k_b c \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}$ representa a ação dos *linfócitos B* ativados contra *T. cruzi*;
- τ_3 representa o número médio de parasitas por uma célula infectada;

Portanto, obtemos:

$$R_t = \frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}} = \frac{1}{\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 k_b c \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}} \times \alpha_3 \times \frac{k_c}{\mu_c} \times \tau_3.$$

No sentido biológico, R_t representa o número de parasitas secundários gerados após uma célula alvo, infectada por um protozoário, morrer. Essa infecção ocorre no tempo de vida médio do protozoário e no tempo de via médio de vida da célula alvo. Após sua a morte da célula alvo, são liberados τ_3 protozoários secundários. Sua importância está ligada diretamente com o progresso da infecção via $T. cruzi$. Se $R_t < 1$, ou seja $\alpha_3 < \alpha_3^{th}$, uma parasita gera produz menos que um parasita, portanto a doença tende a se extinguir pelo sistema imunológico. Caso $R_t > 1$, ou seja $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$, a infecção se estabelecerá.

Matematicamente segue que se $R_v < 1$ e $R_t < 1$ ($\alpha_1 < \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 < \alpha_3^{th}$), o ponto estacionário P_0 será local e assintoticamente estável. Mas se $R_v > 1$ ou $R_t > 1$ ($\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$), o ponto será instável. Observe que estes parâmetros, α_1^{th} e α_3^{th} , estabelecem a qualidade do ponto atrator. Por isso são ditos limiares.

Observe que ambos coeficientes R_v e R_t são independentes, ou seja, o progresso de cada infecção é independente.

5.3 Ponto P_1 : Ausência de $T. cruzi$ circulante

Considere o caso no qual $\bar{T} = 0$, ou seja, estamos supondo a ausência de $T. cruzi$ na sua forma circulante (tripomastigota). Levando em consideração, agora, que existem células infectadas por *virus HIV*, temos $\bar{I}_1 \neq 0$. Consequentemente,

$$\bar{L}_c = \frac{\mu_5 + \gamma_2}{\alpha_1 n(1 - p - q)}, \quad \bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c} \quad \text{e} \quad \bar{B}_t = \frac{k_b}{\mu'_t - \tau_5 c q \bar{L}_c}.$$

Por fim,

$$\bar{I}_1 = \left[\frac{\mu_5 + \gamma_2}{n(\mu_3 + \mu_4)} \right] \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) \left[\frac{1}{\alpha_1(1 - p - q) - q\tau_H} \right].$$

onde α_1^{th} é dado por (5.1.5).

Não faz sentido concentração negativa de células, assim para garantir a existência biológica de todos componentes devemos ter $I_1 > 0$:

$$\alpha_1 > \alpha_1^{th} \quad \text{e} \quad \alpha_1 > \frac{q\tau_H}{(1 - p - q)} \quad (5.3.1)$$

ou

$$\alpha_1 < \alpha_1^{th} \quad \text{e} \quad \alpha_1 < \frac{q\tau_H}{(1 - p - q)}. \quad (5.3.2)$$

O termo

$$\frac{q}{1-p-q} = \frac{L_H}{L_c} \frac{L_c}{L} = \frac{L_H}{L} \Rightarrow \frac{q\tau_H}{1-p-q} = \frac{\tau_H L_H}{L}$$

representa a taxa de expansão clonal do linfócito L_H na proporção da população total de linfócitos não ativos L .

Se (5.3.1) é considerado, então biologicamente temos que a infecção pelo *vírus HIV* é superior ao limiar e à taxa de expansão clonal de *linfócitos T CD4* específicos, L_H , na ativação de *linfócitos T CD8* L_{1H} . Se o caso (5.3.2) é considerado, biologicamente teremos que a infecção pelo *vírus HIV* é menor que o limiar e à taxa de expansão clonal de *linfócitos T CD4* específicos, L_H , na ativação de *linfócitos T CD8* L_{1H} .

Além de I_1 , devemos considerar que a concentração de células B_t seja positiva. Dessa forma, substituindo $\overline{L_c}$ em $\overline{B_t}$:

$$\overline{B_t} > 0 \Rightarrow \alpha_1 n(1-p-q)\mu_t' - \tau_5 c q(\mu_5 + \gamma_2) > 0 \Rightarrow \tau_5 c q(\mu_5 + \gamma_2) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) > 0,$$

onde:

$$\alpha^* = \frac{\tau_5 c q(\mu_5 + \gamma_2)}{n(1-p-q)\mu_t'}. \quad (5.3.3)$$

Desta forma temos:

$$\left\{ \begin{array}{l} \overline{L_c} = \frac{\mu_5 + \gamma_2}{\alpha_1(1-p-q)n} \\ \overline{I_1} = \left(\frac{\mu_5 + \gamma_2}{n(\mu_3 + \mu_4)} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) \left(\frac{1}{\alpha_1(1-p-q) - q\tau_H} \right) \\ \overline{C} = \frac{k_c}{\mu_c} \\ \overline{T} = 0 \\ \overline{B_t} = \frac{k_b}{\mu_t' - \tau_5 c q \overline{L_c}}. \end{array} \right. \quad (5.3.4)$$

Aplicando o ponto $P_1 = (\overline{L_c}, \overline{I_1}, \overline{C}, 0, \overline{B_t})$ à matriz Jacobiana temos:

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} & J_1 & 0 & J_2 & 0 \\ \frac{\alpha_1(1-p-q)\mu'_L}{\alpha_1(1-p-q) - a\tau_H} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \mu_c & -\frac{\alpha_3 k_c}{\mu_c} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_3 & 0 \\ \frac{ck_b q \tau_5}{\mu_t - \frac{c(\gamma_2 + \mu_5)q\tau_5}{\alpha_1 n(1-p-q)}} & 0 & 0 & 0 & J_4 \end{pmatrix}$$

nos quais definimos:

$$\begin{aligned} J_1 &= \left(\frac{-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H}{\alpha_1(1-p-q)} \right) (\mu_3 + \mu_4) \\ J_2 &= \frac{\tau_T p(\gamma_2 + \mu_5)}{\alpha_1 n(1-p-q)} \\ J_3 &= \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 n(1-p-q)cb_1 k_b}{\alpha_1 n\mu'_t(1-p-q) - \tau_5 c(\gamma_2 + \mu_5)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha^{**}} - 1 \right) \\ J_4 &= -\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right). \end{aligned}$$

O polinômio característico é calculado através de:

$$\Phi_1 = \det(J(P_1) - xI).$$

Assim:

$$\Phi_1(x) = (-\mu_c - x) \left(-\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) - x \right) F_1(x) Q_1(x). \quad (5.3.5)$$

F_1 e Q_1 são definidos por:

$$F_1(x) = \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 n(1-p-q)b_1 c k_b}{\alpha_1 n(1-p-q)\mu'_t - \tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha^{**}} - 1 \right) - x \quad (5.3.6)$$

em que o parâmetro α^{**} é definido por:

$$\alpha^{**} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 n(1-p-q)b_1 c k_b}{\alpha_1 n(1-p-q)\mu'_t - \tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)} \right), \quad (5.3.7)$$

e

$$Q_1(x) = x^2 + \left(\frac{\alpha_1 k_L n(1-p-q)}{\gamma_2 + \mu_5} \right) x + \mu'_L(\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right). \quad (5.3.8)$$

Três autovalores, raízes de Φ_1 , são determinados por:

$$\begin{cases} x_1 = -\mu_c \\ x_2 = -\frac{\tau_5 c q (\gamma_2 + \mu_5)}{n \alpha_1 (1-p-q)} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) \\ x_3 = \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 n(1-p-q) b_1 c k_b}{\alpha_1 n(1-p-q) \mu'_t - \tau_5 c q (\gamma_2 + \mu_5)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha^{**}} - 1 \right). \end{cases}$$

sendo x_3 raiz do polinômio (5.3.6).

As outras duas raízes são determinadas pelo polinômio (5.3.8). Pelos critérios de *Routh-Hurwitz* (vide apêndice), para o caso de polinômios de grau dois, devemos analisar o sinal do termo independente do polinômio (5.3.8). Se todos os termos do polinômio forem positivos, o polinômio (5.3.8) terá raízes com parte real negativa. Este critério é utilizado como ferramenta para analisar a estabilidade local.

Teorema 3. *O ponto P_1 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 < \alpha^{**}$.*

Demonstração. Vamos analisar o sinal das raízes em relação ao polinômio (5.3.8). Pelos critérios de *Routh-Hurwitz* para polinômios de grau dois, devemos ter o coeficiente do termo linear positivo e o termo independente positivo. O coeficiente do termo linear é

$$\frac{\alpha_1 k_L n(1-p-q)}{\gamma_2 + \mu_5} > 0.$$

O coeficiente independente é positivo se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$, ou seja, as raízes do polinômio (5.3.8) têm parte real negativa se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$.

Como x_1 e x_2 são negativos (x_2 é negativo pois $B_t > 0 \Leftrightarrow \alpha_1 > \alpha^{th*}$), nos resta analisar o sinal de x_3 . Antes, vamos fazer relações entre determinados parâmetros para obter mais informações para tornar a análise de estabilidade mais precisa.

Há uma semelhança entre α^{**} (5.3.7) e α_3^{th} (5.1.6). Assim, vamos fazer uma comparação entre os denominadores de uma parte dos parâmetros α^{**} e α_3^{th} dados por:

$$\frac{b_1 c k_b}{\mu'_t - \frac{\tau_5 c q (\gamma_2 + \mu_5)}{\alpha_1 n(1-p-q)}} \quad \text{e} \quad \frac{b_1 c k_b}{\mu'_t - \frac{\tau_5 c q k_L}{\mu'_L}},$$

$$\frac{c q \tau_5 k_L}{\mu'_L} \quad \text{e} \quad \frac{c q \tau_5 (\gamma_2 + \mu_5)}{n \alpha_1 (1-p-q)}.$$

Temos:

$$\frac{cq\tau_5k_L}{\mu'_L} - \frac{\tau_5cq(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)} = \frac{cq\tau_5(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right).$$

Dessa forma, segue que se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$:

$$\frac{cq\tau_5k_L}{\mu'_L} - \frac{\tau_5cq(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)} > 0 \Rightarrow \mu'_t - \frac{cq\tau_5k_L}{\mu'_L} < \mu'_t - \frac{\tau_5cq(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-p-q)}$$

além disso

$$\frac{b_1ck_b}{\mu'_t - \frac{cq\tau_5k_L}{\mu'_L}} > \frac{b_1ck_b}{\mu'_t - \frac{cq\tau_5(\gamma_2 + \mu_5)}{n\alpha_1(1-q-p)}}, \quad (5.3.9)$$

ou seja,

$$\alpha^{**} = \frac{\mu_c}{\tau_3k_c} \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1ck_b}{\mu'_t - \frac{\tau_5cq(\gamma_2 + \mu_5)}{\alpha_1n(1-p-q)}} \right) < \alpha_3^{th} = \frac{\mu_c}{\tau_3k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1ck_b}{\mu'_t - \frac{\tau_5cqk_L}{\mu'_L}} \right].$$

Portanto pela condição imposta para que a raiz do polinômio (5.3.8) seja negativa ($\alpha_1 > \alpha_1^{th}$), $\alpha_3^{th} > \alpha^{**}$:

$$\alpha_1 > \alpha_1^{th} \Rightarrow \alpha_3^{th} > \alpha^{**}. \quad (5.3.10)$$

Para que todas raízes tenham parte real negativas do polinômio (5.3.8), devemos ter $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$, portanto (5.3.9) se confirma. Segue para $x_3 < 0$ devemos ter $\alpha_3 < \alpha^{**} < \alpha_3^{th}$. Portanto, se $R_v > 1$ e $R_t < 1$, o ponto P_1 é local e assintoticamente estável. $\square$

5.4 Ponto P_2 : Ausência de células infectadas por *vírus HIV*

Supondo que não existam células infectadas por *vírus HIV*, $\bar{I}_1 = 0$, mas que a ação do *T. cruzi* na sua forma circulante (tripomastigota) persiste, $\bar{T} \neq 0$, temos o ponto de equilíbrio dado por:

$$\begin{cases} \bar{L}_c = \frac{k_L}{\mu'_L - \tau_T p \bar{T}} \\ \bar{I}_1 = 0 \\ \bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \\ \bar{B}_t = \frac{(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})k_b}{\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - \tau_5 cq k_L} \end{cases} \quad (5.4.1)$$

assim o ponto considerado é dado por: $P_2 = (\overline{L}_c, 0, \overline{C}, \overline{T}, \overline{B}_t)$.

Observe que, para que $\overline{L}_c$ e $\overline{B}_t$ existam e sejam biologicamente viáveis, devem ter concentração positiva, ou seja, $\overline{L}_c > 0$ e $\overline{B}_t > 0$. Então devemos considerar:

$$\overline{T}^* = \frac{\mu'_L}{\tau_T p} > \overline{T} \quad \text{e} \quad \overline{T}^{**} = \frac{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}{\mu'_t \tau_T p} > \overline{T} \quad (\overline{T}^* > \overline{T}^{**}). \quad (5.4.2)$$

É claro que $\overline{T}^* > 0$, pois é formado por parâmetros positivos. Sabendo que a concentração de células é sempre positiva, temos que:

$$\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \overline{T}) - \tau_5 c q k_L > 0 \Rightarrow \overline{T}^{**} = \frac{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}{\mu'_t \tau_T p} > 0, \quad (5.4.3)$$

já que $\overline{T} \geq 0$.

Os valores de $\overline{T}$ são determinados a partir do polinômio de grau dois, obtido ao substituir as equações de $\overline{C}$ e $\overline{B}_t$ de (5.4.1):

$$\tau_3 \alpha_3 \overline{C} - (\gamma_1 + \mu_2) - b_1 c \overline{B}_t = 0.$$

O polinômio em $\overline{T}$ é dado por:

$$Q_2(\overline{T}) = A \overline{T}^2 + B \overline{T} + C, \quad (5.4.4)$$

nos quais:

$$\begin{aligned} A &= \alpha_3 \tau_T p (b_1 c k_b + (\gamma_1 + \mu_2) \mu'_t), \\ B &= -(\tau_T p \mu_c)((\gamma_1 + \mu_2) \mu'_t + b_1 c k_b) \left(\frac{\alpha_3}{\hat{\alpha}} - 1 \right) - \alpha_3 (\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L + b_1 c k_b \mu'_L) \\ &\text{e} \\ C &= ((\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L)((\gamma_1 + \mu_2) \mu_c + b_1 c k_b \mu_c \mu'_L) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}} - 1 \right), \end{aligned} \quad (5.4.5)$$

em que:

$$\hat{\alpha} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b}{\mu'_t} \right). \quad (5.4.6)$$

Analisando os sinais dos coeficientes do polinômio (5.4.4), podemos através da *Regra do Sinal de Descartes* (vide apêndice) dizer quantas raízes reais positivas o polinômio possui. Porém a complexidade dos coeficientes do polinômio pode tornar esta análise de sinal complicada. O coeficiente $A > 0$, pois todos parâmetros são positivos. Os outros coeficientes, B e C , podem variar seus sinais. Podemos estabelecer condições para existência ou não de raízes reais positivas. A tabela 5.1 mostra as possibilidades de raízes reais positivas:

Tabela 5.1: Número possível de raízes reais e positivas de $Q_2(T) = 0$.

Coeficiente	Sinal do coeficiente	Número de raízes reais positivas
A	+	0
B	+	
C	+	
A	+	1
B	+	
C	-	
A	+	1
B	-	
C	-	
A	+	2 ou 0
B	-	
C	+	

Vamos construir um diagrama de bifurcação no qual nos dará mais informações sobre o comportamento de $\bar{T}$.

O parâmetro que vamos variar em um intervalo fixo será α_3 , pois não sabemos a força de infecção por parte do *T. cruzi*. Portanto, ao variar este parâmetro estudaremos o comportamento dinâmico do parasita, a fim de descobrir formas eficientes de combate ao seu ataque.

Tabela 5.2: Parâmetros utilizados no diagrama de bifurcação de $Q_2(\bar{T}) = 0$.

τ_T	b_1	k_b	γ_1	μ_t'	p	μ_c	τ_3	c	q	k_L	μ_L	τ_5	k_c
1	0,001	0,2	0,05	0,2	0,16	0,2	1	1	0,16	0,2	0,2	1	0,2

Os valores dos parâmetros foram retirados de [26].

A faixa vermelha, entre as faixas azuis, indica $\bar{T}^{**}$ e a faixa preta $\bar{T}^*$. Como $\bar{T}^* > \bar{T}^{**}$, visto em (5.4.2), nos limitaremos a comparar os valores das raízes com $\bar{T}^{**}$. A expressão que permite obter o diagrama é dada por (5.4.4):

- Se $\alpha_3 < \alpha_3^{th}$, teremos uma raiz $\bar{T}_1$ negativa e outra raiz $\bar{T}_2 > \bar{T}^{**}$, ou seja, há apenas o ponto de equilíbrio trivial $P_0 = (\bar{L}_c, 0, \bar{C}, 0, \bar{B}_t)$;
- Se $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$, teremos uma raiz $0 < \bar{T}_1 < \bar{T}^{**}$ e $\bar{T}_2 > \bar{T}^{**}$, ou seja, há um ponto de equilíbrio biologicamente viável $P_3 = (\bar{L}_c, 0, \bar{C}, \bar{T}_1, \bar{B}_t)$, no qual não há presença de células infectados por *vírus HIV*, mas há a presença de *T. cruzi* na sua forma circulante (*tripomastigota*);

5.4. PONTO P_2 : AUSÊNCIA DE CÉLULAS INFECTADAS POR VÍRUS HIV

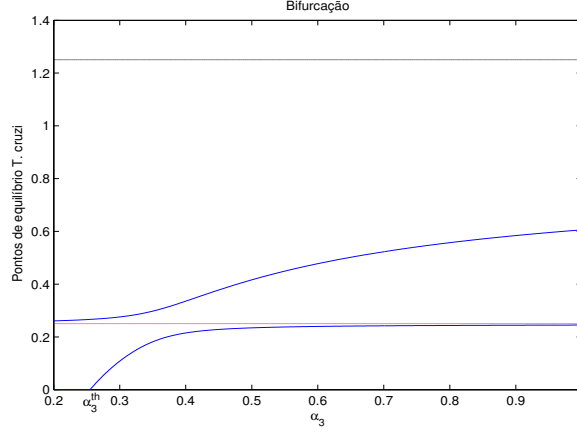


Figura 5.2: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_2(\bar{T}) = 0$ em função do parâmetro de infecção α_3 .

- $\alpha_3 = \alpha_3^{th}$, ponto em que ocorre a bifurcação, $\bar{T}_1 = 0$ e $\bar{T}_2 > \bar{T}^{**}$, ou seja, temos o ponto de equilíbrio trivial.

A expressão da equação do diagrama de bifurcação é dada por um polinômio de grau dois (5.4.4). O coeficiente do termo de maior grau é sempre positivo, pois todos parâmetros são positivos, logo o polinômio sempre tem concavidade para cima. Como $\bar{T}^{**} > 0$ e $Q_2(\bar{T}^{**}) < 0$, segue que $\bar{T}^{**}$ está entre as raízes do polinômio (5.4.4). A raiz que está acima de $\bar{T}^{**}$ é instável e isto será provado utilizando os critérios de *Routh-Hurwitz* no polinômio característico mais adiante.

Pois

$$Q_2(\bar{T}^{**}) = -\alpha_3 b_1 c k_b \left(\frac{\tau_5 c q k_L}{\mu'_t} \right) + \tau_T p \mu_c b_1 c k_b - \frac{\tau_T p \mu_c b_1 c k_b}{1 - \frac{\tau_5 c q k_L}{\mu'_L \mu'_t}} < 0,$$

de (5.4.2).

Aplicando o ponto P_2 a matriz Jacobiana, obtemos:

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -\mu'_L + \tau_T p \bar{T} & J_1 & 0 & \frac{k_L p \tau_T}{\mu'_L + \tau_T p \bar{T}} & 0 \\ 0 & J_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c - \alpha_3 \bar{T} & -\frac{\alpha_3 k_c}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_3 \tau_3 \bar{T} & J_3 & -b_1 c \bar{T} \\ J_4 & 0 & 0 & 0 & -\mu'_t + \frac{c q k_L \tau_5}{\mu'_L - p \tau_T \bar{T}} \end{pmatrix}$$

nos quais:

$$\begin{aligned}
 J_1 &= \frac{k_L n(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)}{(\gamma_5 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} \\
 J_2 &= (\mu_3 + \mu_4) \left[\frac{\alpha_1 n(1 - p - q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} - 1 \right] \\
 J_3 &= -\gamma_1 - \mu_2 + \frac{\alpha_3 k_c \tau_3}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} - \frac{cb_1 k_b(\mu_L - \tau_T p \bar{T})}{\mu'_t(\mu'_L - p\tau_T \bar{T}) - cqk_L \tau_5} \\
 J_4 &= \frac{cqk_b \tau_5(\mu'_L - p\tau_T \bar{T})}{\mu'_t(\mu'_L - p\tau_T \bar{T}) - cqk_L \tau_5}.
 \end{aligned} \tag{5.4.7}$$

O polinômio característico é determinado por:

$$\Phi_2(x) = \left[(\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n(1 - p - q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} - 1 \right) - x \right] Q_3(x), \tag{5.4.8}$$

no qual $Q_3(x)$ é um polinômio de quarto grau determinado por:

$$Q_3(x) = x^4 + A_1 x^3 + A_2 x^2 + A_3 x + A_4. \tag{5.4.9}$$

Os coeficientes de (5.4.9) acima são definidos por:

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \mu'_L - \tau_T p \bar{T} + \frac{\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - \tau_5 cqk_L}{(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} + \mu_c + \alpha_3 \bar{T}, \\
 A_2 &= (\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - cqk_L \tau_5) \left(\frac{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}}{\mu'_L - \tau_T p \bar{T}} + 1 \right) + (\mu_c + \alpha_3 \bar{T})(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) + \frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}}, \\
 A_3 &= \frac{cb_1 k_b \tau_T p c q \tau_5 \bar{T}}{\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - \tau_5 cqk_L} + (\mu_c + \alpha_3 \bar{T})(\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - \tau_5 cqk_L) + \\
 &\quad + \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) \left(\frac{\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - cqk_L \tau_5}{\mu'_L - \tau_T p \bar{T}} + \mu'_L - \tau_T p \bar{T} \right) \\
 &\quad \text{e} \\
 A_4 &= \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) (\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - cqk_L \tau_5) + \frac{(\mu_c + \alpha_3 \bar{T})(cb_1 k_b \tau_T p c q \tau_5 \bar{T})}{\mu'_t(\mu'_L - \tau_T p \bar{T}) - \tau_5 cqk_L}.
 \end{aligned}$$

Uma das raízes do polinômio característico é dada por:

$$x_1 = (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n(1 - p - q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} - 1 \right). \tag{5.4.10}$$

Alguns resultados são tratados como teoremas pois, é possível realizar uma demonstração analítica das hipóteses. Entretanto, em determinados casos, será necessário realizar simulações numéricas e, dessa forma, fixaremos um conjunto de parâmetros para tais simulações. Tais resultados são tratados como conjecturas.

Conjectura 1. *O ponto P_2 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 < \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$.*

Demonstração. Para que o sinal de x_1 seja negativo devemos ter:

$$\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} < 1.$$

Mas de (5.1.5) temos:

$$\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} = \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L - (\gamma_2 + \mu_5)\tau_T p \bar{T}} > \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L} = \frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}},$$

já que $\mu'_L - \tau_T p \bar{T} > 0$, de (5.4.2).

Dessa forma, para $x_1 < 0$ devemos ter:

$$1 > \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)(\mu'_L - \tau_T p \bar{T})} > \frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} \quad (5.4.11)$$

logo,

$$\alpha_1^{th} > \alpha_1 \Leftrightarrow R_v < 1. \quad (5.4.12)$$

Devido à complexidade do polinômio (5.4.8), vamos verificar apenas o primeiro item do critério de *Routh-Hurwitz* analiticamente. Os demais item serão verificados numericamente, calculando as raízes de (5.4.8).

Os item do Critério de *Routh-Hurwitz* [27] para o polinômio de grau quatro são os seguintes:

1. $A_i > 0$, para $i = 1, \dots, 4$;
2. $A_1 A_2 > A_3$;
3. $A_1 A_2 A_3 > A_3^2 + A_1^2 A_4$;

Caso $A_i > 0$, para $i = 1, \dots, 4$.

Usando as condições dadas em (5.4.2), é possível verificar que $A_i > 0$, para $i = 1, \dots, 4$, assim o primeiro item do critério está provado.

Os demais itens (2 e 3) não serão demonstradas analiticamente devido a sua complexidade. Dessa forma, vamos calcular as raízes de (5.4.8) computacionalmente, para mostrar quais as condições necessárias de estabilidade local.

Estamos considerando $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$, condição obtida do diagrama de bifurcação (figura 5.4), para que tenhamos condições de viabilidade biológica. Entretanto, não podemos garantir que a condição dada por (5.4) é suficiente para assegurar a estabilidade local do ponto P_2 .

Resultados numéricos

Para realizar os teste numéricos, utilizaremos de parâmetros fixados apresentados na tabela 5.4. Tais parâmetros foram retirados da literatura específica da área. Certos parâmetros, como eficiência das *células B* (b_1), taxa de clonagem de linfócito T CD4 específicos para atuar contra células infectadas por *T. cruzi* (τ_1), eficiência do medicamento no combate ao *T. cruzi* (γ_1), eficiência do coquetel anti-HIV (γ_2) e taxa de clonagem de células B ativas ao encontrar linfócito T CD4 (τ_5) exigem um cuidado especial. Nós os fixaremos, sendo seus valores retirados da literatura específica ou uma estimação coerente com a homeostasia do corpo humano.

Tabela 5.3: Parâmetros usados no teste numérico para determinar os sinais das raízes do polinômio Φ_2 (5.4.8). Parâmetros de [26][28]

τ_T	b_1	k_b	γ_1	μ_t	p	μ_c	τ_3	c
1	0,001	0,2	0,05	0,2	0,16	0,2	1	1
q	k_L	μ'_L	τ_5	k_c	μ_2	γ_2	μ_5	n
0,16	0,2	0,2	1	0,2	0,2	0,01	0,3	1

Vamos mostrar por uma representação gráfica o comportamento das raízes do polinômio (5.4.9) em função do parâmetro α_3 . Fixaremos o parâmetro $\alpha_1 = 1$ já que $\alpha_1^{th} = 1,9375$ ($R_v < 1$). O parâmetro $\alpha_3^{th} = 0,3$ foi fixado. Os valores de $\bar{T}$ sofrem variações também, mas como mostrado em (5.2), a raiz que nos interessa deve ser positiva e estar abaixo de $\bar{T}^*$.

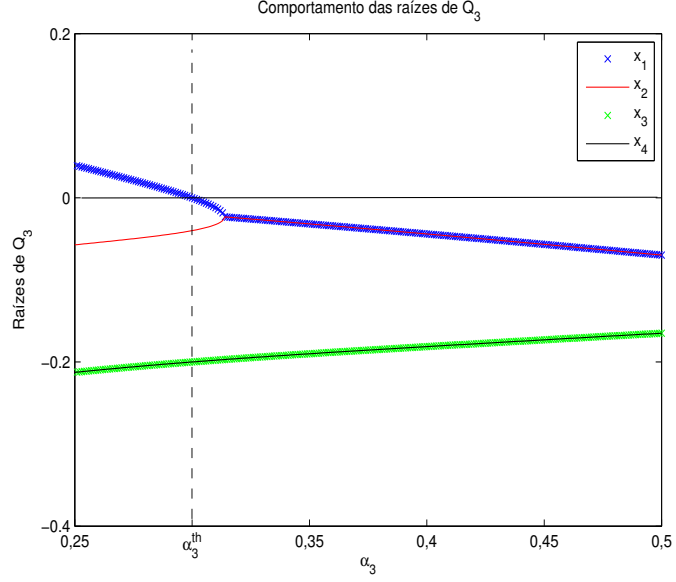


Figura 5.3: Gráfico do comportamento das raízes de Q_3 em função do parâmetro α_3 .

As curvas se sobrepõem pois as raízes do polinômio (5.4.9) são complexos conjugados.

Portanto, através das simulações numéricas, podemos concluir que a estabilidade local do ponto P_2 é assegurada se $\alpha_1 < \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$, equivalentemente se $R_v < 1$ e $R_t > 1$. $\square$

Como dito anteriormente, a raiz que está acima de $\overline{T^{**}}$ é instável. Para verificar isso utilizamos os critérios de *Routh-Hurwitz*. Temos, tomando $\overline{T^{**}} = \overline{T}$:

$$\overline{T_2} = \overline{T} > \overline{T^{**}} = \frac{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}{\mu'_t \tau_T p} \Rightarrow \mu'_L - \tau_T p \overline{T_2} < \frac{\tau_5 c q k_L}{\mu'_t},$$

e infringimos uma das condições do critério de *Routh-Hurwitz*, o de positividade dos parâmetros:

$$A_4 = \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \overline{T}}{\mu_c + \alpha_3 \overline{T}} \right) (\mu'_t (\mu'_L - \tau_T p \overline{T}) - c q k_L \tau_5) + \frac{(\mu_c + \alpha_3 \overline{T})(b_1 k_b \tau_T p c q \tau_5 \overline{T})}{\mu'_t (\mu'_L - \tau_T p \overline{T}) - \tau_5 c q k_L} < 0,$$

pois

$$\mu'_t (\mu'_L - \tau_T p \overline{T_2}) - c q k_L \tau_5 < 0.$$

Portanto raízes acima de $\overline{T^{**}}$ são instáveis.

5.5 Ponto P_3 : Coexistência de células infectadas por vírus HIV e *T. cruzi*

Neste caso teremos a coexistência de todos os componentes do modelo, ou seja, há presença de células infectadas por vírus HIV e *T. cruzi* na sua forma circulante. Dessa forma por (5.0.2):

$$\left\{ \begin{array}{l} \overline{L}_c = \frac{\mu_5 + \gamma_2}{\alpha_1 n(1-p-q)} \\ \overline{I}_1 = \left(\frac{\mu_5 + \gamma_2}{n(\mu_3 + \mu_4)} \right) \left[\frac{1}{\alpha_1(1-p-q) - q\tau_H} \right] \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + \tau_T p \overline{T} \right) \\ \overline{C} = \frac{k_c}{\mu_c + \alpha_3 \overline{T}} \\ \overline{T} = \frac{\mu_c}{\alpha_3} \left(\frac{\alpha_3}{\alpha^{**}} - 1 \right) \\ \overline{B}_t = \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_b}{\alpha_1 n(1-p-q)\mu'_t - \tau_5 c q(\mu_5 + \gamma_2)}. \end{array} \right. \quad (5.5.1)$$

Lembrando que α^{**} é dado pela equação (5.3.7). O ponto de equilíbrio a ser analisado é $P_3 = (\overline{L}_c, \overline{L}_{1c}, \overline{I}_1, \overline{C}, \overline{I}_2)$.

Como não faz sentido tratar de concentração negativa de células, devemos considerar:

$$\overline{B}_t \geq 0 \Rightarrow \alpha_1 > \frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{(1-p-q)n\mu'_t} = \alpha^* \quad \text{e} \quad \overline{T} \geq 0 \Rightarrow \alpha_3 > \alpha^{**}, \quad (5.5.2)$$

em que α^{**} é definido por (5.3.7).

Vamos fazer uma comparação entre α_1^{th} (5.1.5) e α^* (5.3.3), de forma análoga à (5.3.9) feita na seção 4.1.1:

$$\frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)k_L} - \frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\mu'_t} = \frac{(\gamma_2 + \mu_5)}{\mu'_t(1-p-q)n k_L} (\mu'_L \mu'_t - \tau_5 c q k_L) > 0, \quad (5.5.3)$$

por (5.1.6). Portanto $\alpha_1^{th} > \alpha^*$.

Assim por (5.5.3) temos:

$$\frac{\alpha_1}{\alpha^*} > \frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}}.$$

Para assegurar a concentração positiva de células I_1 devemos considerar:

$$\alpha_1 > \frac{q\tau_H}{(1-p-q)} \quad \text{e} \quad \mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \overline{T} > 0 \quad (5.5.4)$$

ou

$$\alpha_1 < \frac{q\tau_H}{(1-p-q)} \quad \text{e} \quad \mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \bar{T} < 0. \quad (5.5.5)$$

Para estabelecermos condições de estabilidade local para o ponto não-trivial, vamos determinar o polinômio característico associado à matriz jacobiana aplicada ao ponto P_3 :

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} J_1 & \frac{(\mu_3 + \mu_4)(-(1-p-q)\alpha_1 + q\tau_H)}{(1-p-q)\alpha_1} & 0 & J_2 & 0 \\ J_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c - \alpha_3 \bar{T} & J_4 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_3 \tau_3 \bar{T} & 0 & -b_1 c \bar{T} \\ J_5 & 0 & 0 & 0 & J_6 \end{pmatrix}$$

nos quais:

$$\begin{aligned} J_1 &= -\mu'_L + p\tau_T \bar{T} - \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \bar{T} \right) \\ J_2 &= \frac{(\gamma_2 + \mu_5)p\tau_T}{n(1-p-q)\alpha_1} \\ J_3 &= \frac{(1-p-q)\alpha_1}{(1-p-q)\alpha_1 - q\tau_H} \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \bar{T} \right) \\ J_4 &= -\frac{\alpha_3 k_c}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \\ J_5 &= \frac{cq\tau_5(1-p-q)n\alpha_1 k_b}{(1-p-q)n\alpha_1 \mu'_t - cq\tau_5(\gamma_2 + \mu_5)} \\ J_6 &= -\frac{\tau_5 cq(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right). \end{aligned}$$

Temos o seguinte polinômio característico:

$$\Phi_3(x) = x^5 + A_1 x^4 + A_2 x^3 + A_3 x^2 + A_5 x + A_8 \quad (5.5.6)$$

nos quais os coeficientes são definidos por:

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \left[\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} + \mu_c + \alpha_3 \bar{T} + \frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) \right], \\
 A_2 &= \left(\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) \left(\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} + \mu_c + \alpha_3 \bar{T} \right) + \\
 &\quad + \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) + (\mu_c + \alpha_3 \bar{T}) \left(\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} \right) + (\mu_3 + \mu_4) \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + \tau_T p \bar{T} \right) \\
 A_3 &= (\mu_3 + \mu_4)(\mu_c + \alpha_3 \bar{T}) \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + \tau_T p \bar{T} \right) + \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) + \left(\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} \right) + \\
 &\quad + \left(\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) A_4 + \frac{b_1 c k_b p \tau_T (\gamma_2 + \mu_5) \bar{T}}{\alpha_1 (1-p-q) n \mu'_t - c q \tau_5 (\mu_5 + \gamma_2)}, \\
 A_4 &= \left[\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} + (\mu_c + \alpha_3 \bar{T}) \left(\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\gamma_2 + \mu_5} \right) + (\mu_3 + \mu_4) \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + \tau_T p \bar{T} \right) \right], \\
 A_5 &= A_6 + \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) (\mu_3 + \mu_4) \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p \tau_T \bar{T} \right) + \frac{b_1 k_b p \tau_T (\mu_c + \alpha_3 \bar{T}) (\gamma_2 + \mu_5) \bar{T}}{\alpha_1 n \mu'_t - c \tau_5 (\mu_5 + \gamma_2)}, \\
 A_6 &= \left(\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) A_7, \\
 A_7 &= \left[(\mu_3 + \mu_4)(\mu_c + \alpha_3 \bar{T}) \left(\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p \tau_T \bar{T} \right) \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) \left(\frac{\alpha_1 n q k_L}{\gamma_2 + \mu_5} \right) \right] \\
 &\quad \text{e} \\
 A_8 &= \left[\frac{\tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)\alpha_1} \left(\frac{\alpha_1}{\alpha^*} - 1 \right) \right] \left(\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} \right) (\mu_3 + \mu_4) \left[\mu'_L \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p \tau_T \bar{T} \right].
 \end{aligned}$$

Considere a igualdade:

$$\frac{\alpha_3^2 \tau_3 k_c \bar{T}}{\mu_c + \alpha_3 \bar{T}} = \mu_c \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 n(1-p-q) b_1 d k_b}{\alpha_1 n(1-p-q) \mu'_t - \tau_5 c q(\gamma_2 + \mu_5)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\alpha^{**}} - 1 \right).$$

A análise do polinômio, quanto aos sinais das raízes, é tarefa muito complexa. Dessa forma, vamos fazer uma análise computacional e constatar as condições de estabilidade. Os critérios de *Routh-Hurwitz* para o polinômios de quinto grau são os seguintes:

1. $A_i > 0$, para $i = 1, \dots, 5$;
2. $A_1 A_2 > A_3$;
3. $A_1 A_2 - A_3 > \frac{(A_5 - A_4 A_1)^2}{(A_4 A_3 - A_5 A_2)}$ tal que $A_3 A_4 > A_2 A_5$;
4. se $A_5 < A_1 A_4 \Rightarrow A_1 A_2 - A_3 > (A_4 A_1 - A_5) \frac{A_1}{A_3}$.

Caso os coeficientes do polinômio (5.5.6) satisfaçam todos os itens do critérios, podemos garantir que suas raízes são negativas, caso reais, ou têm parte real negativa se complexas. A verificação analítica dos itens do critérios é extremamente complexa, mas podemos extrair algumas informações à respeito da positividade dos coeficientes A_i . As demais condições que garantem a estabilidade local do ponto não-trivial serão realizadas utilizando a ferramenta computacional. Será feito o cálculo das raízes do polinômio (5.5.6) juntamente com as relações de α_1 , α_1^{th} , α_3 e α_3^{th} .

Vamos verificar a positividade dos coeficientes do polinômio 5.5.6.

$A_i > 0$

O coeficiente $A_1 > 0$ do polinômio (5.5.6), é positivo pois, estamos considerando (5.5.2). Os demais coeficientes podem variar o sinal devida um termo em especial:

$$\mu_L' \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \bar{T}. \quad (5.5.7)$$

Mas observe que o último coeficiente do polinômio (5.5.6), A_5 , só é positivo se,

$$\mu_L' \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + p\tau_T \bar{T} > 0. \quad (5.5.8)$$

Dessa forma a condição (5.5.5) é descartada.

Manipulando (5.5.7) e substituindo $\bar{T}$, obtemos:

$$\alpha_1 > \alpha_1^{th} + \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu_c p\tau_T}{n(1-p-q)k_L} \left(\frac{1}{\alpha_3} - \frac{1}{\alpha^{**}} \right). \quad (5.5.9)$$

Note que:

$$\alpha_1^{th} > \alpha_1^{th} + \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu_c p\tau_T}{n(1-p-q)k_L} \left(\frac{1}{\alpha_3} - \frac{1}{\alpha^{**}} \right),$$

já que,

$$\alpha_3 > \alpha^{**} \Rightarrow \frac{1}{\alpha_3} < \frac{1}{\alpha^{**}}$$

que segue de (5.5.2).

Estas informações são insuficientes para determinar as condições de estabilidade local de P_3 , entretanto sabemos um valor mínimo para α_1 .

Conjectura 2. *O ponto P_3 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$.*

Demonstração. Vamos utilizar a simulação numérica para determinar as condições de estabilidade.

Os valores dos parâmetros se encontram na seguinte tabela:

Tabela 5.4: Valores dos parâmetros para teste numérico. Parâmetros de [26][28].

μ_c	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ'_L	μ'_t	k_L	k_c	k_b	γ_1
0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05
γ_2	τ_H	τ_T	τ_3	τ_5	1-p-q	q	n	b_1	c	p
0,01	1	1	1	1	0,68	0,16	1	0,001	1	0,164

Apresentaremos na tabela 5.5 os valores dos autovalores, ou raízes de (5.5.6) para mostrar quais condições são necessárias para se ter a estabilidade local. Lembrando que $\alpha_1 > \alpha^*$, $\alpha_3 > \alpha^{**}$, $\alpha_1^{th} = 0,516$, $\alpha_3^{th} = 0,3$ e $\alpha^* = 0,413$:

Tabela 5.5: Raízes do polinômio característico 5.5.6.

$\alpha_1 = 0,42$		$\alpha_3 = 0,2$	$\alpha^{**} = 0,88$	
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,6855	-0,4541+0,4327i	0,02	-0,4541-0,4327i	-0,0083
$\alpha_1 = 0,46$		$\alpha_3 = 0,24$	$\alpha^{**} = 0,34$	
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,2355	-0,2596+0,1113i	-0,0659	-0,2596-0,1113i	0,0134
$\alpha_1 = 0,51$		$\alpha_3 = 0,29$	$\alpha^{**} = 0,3037$	
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,0738	-0,2038+0,0152i	0,0519	-0,2038-0,0152i	0,0026
$\alpha_1 = 0,52$		$\alpha_3 = 0,3$	$\alpha^{**} = 0,2987$	
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,0263	-0,1995+0,0015i	-0,0175	-0,1995-0,0015i	-0,0004

Observe que o valor de α^{**} cai a medida que α_1 cresce.

Na sessão anterior, analisamos a relação entre dois parâmetros: α^{**} e α_3^{th} . Em (5.3.9) ficou determinado que se $\alpha_1 > \alpha_1^{th} \Rightarrow \alpha_3^{th} > \alpha^{**}$. A condição para termos a estabilidade local do ponto P_3 garantida é: $R_v > 1$ ($\alpha_1 > \alpha_1^{th}$) e $R_t > 1$ ($\alpha_3 > \alpha_3^{th}$).

À medida que α_1 cresce por valores menores que α_1^{th} , α^{**} decresce por valores maiores que α_3^{th} (5.3.9). Quando $\alpha_1 = \alpha_1^{th} \Rightarrow \alpha_3^{th} = \alpha^{**}$.

Assim, quando $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ e os valores de α_3 crescem para valores maiores que α_3^{th} , $\alpha_3 > \alpha_3^{th} > \alpha^{**}$.

Biologicamente faz todo sentido, pois a produção de *T. cruzi* é intensificada quando o sistema imune sucumbe, ou seja, $R_v > 1$. Segue que $R_t > 1$ e temos a presença de *T. cruzi* circulante. Portanto, devemos ter primeiro a produção de células infectadas por vírus HIV e posteriormente *T. cruzi* circulante, ou melhor, a reativação parasitária. Matematicamente, teremos a estabilidade local de P_3 se $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ primeiro que $\alpha_3 > \alpha_3^{th}$.

Pensando no quadro clínico do paciente, este ponto representa exatamente a fase em que ocorre a reativação parasitária.

□

5.6 Discussões

Faremos uma comparação dos pontos de equilíbrio em relação aos aspectos qualitativos.

A análise feita dos quatro pontos estacionários, mostraram que os limiares α_1^{th} e α_3^{th} são parâmetros que, dependendo dos valores tomados por α_1 e α_3 , mudam a estabilidade local de cada ponto de equilíbrio.

Faremos considerações aos limiares de forma particular, para comparar os limiares α_1^{th} e α_3^{th} com os parâmetros α^{**} (equação (5.3.7)), e α^* (equação (5.3.3)).

O ponto trivial, P_0 , define o estágio clínico em que não há nenhuma infecção. Dessa forma os *linfócitos* B , *linfócitos* L_H e *linfócitos* L_T não foram ativados, logo os termos de proporção descritos em (4.2.1) são nulos, $p = q = c = 0$. Segue, então, que os limiares são:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{nk_L} \quad \text{e} \quad \alpha_3^{th} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c}.$$

O fato do sistema não estar ativado contra agentes patogênicos torna os limiares menores, assim mais fácil uma infecção se estabelecer.

No estudo do ponto P_1 obtemos α^{**} , equação (5.3.7), que tem uma relação intrínseca com α_1 . Neste caso, ausência de protozoário circulante, $\bar{T} = 0$, não ativou *linfócitos* B que, através de anticorpos, matam o protozoário. Dessa forma o termo de proporção de *linfócitos* B_a , igualdade (4.2.6), é nulo, $c = 0 \Rightarrow B_a = 0$ e $B = B_t$. Além disso, $p = 0$ pois não ocorre a ativação dos *linfócitos* L_T . Seguem que:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{nk_L(1 - q)} \quad \text{e} \quad \alpha^{**} = \alpha_3^{th} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} (\gamma_1 + \mu_2).$$

Observe que neste caso, quando $c = 0$, α_3^{th} é menor justamente pelo sistema imunológico humoral não ter sido ativado, além disso é mais fácil a infecção progredir, ou seja, α_3 superar α_3^{th} .

O ponto P_2 aborda a situação de ausência de células infectadas por vírus e presença de protozoário. Segue dessa forma que não ocorreu a ativação de *linfócitos* L_H , portanto a proporção de L_H é nula, $q = 0$. Os limiares ficam da seguinte forma:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{nk_L(1 - p)} \quad \text{e} \quad \alpha_3^{th} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b}{\mu'_t} \right].$$

O último ponto estacionário mostra a co-existência de células infectadas por vírus e a presença de protozoário circulante. Supondo então que o sistema imunológico ativou as principais células de defesa B_a , L_H e L_T , temos $q \neq 0$, $p \neq 0$ e $c \neq 0$. Portanto:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{nk_L(1 - p - q)} \quad \text{e} \quad \alpha_3^{th} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_L \mu'_t - \tau_5 c q k_L} \right].$$

As diferenças entre os pontos estacionários do modelo MIH são evidenciadas nas ativações das células de defesa. Portanto o sistema imunológico estará totalmente ativado para estabelecer uma resposta a co-infecção quando ocorrer a reativação parasitária pela ação do vírus.

No contexto biológico sabemos que a ação do *vírus HIV*, infectando células *linfócitos*

$T CD4$, favorece a reativação de $T. cruzi$. Dessa forma é razoável esperar que a reativação parasitária se inicia antes de α_3 superar o limiar α_3^{th} . De forma análoga o $T. cruzi$ pode favorecer a infecção viral.

Vamos construir um gráfico que mostre de forma qualitativa e quantitativa o comportamento do MIH em torno dos pontos estacionários. Utilizaremos a tabela 5.6:

Tabela 5.6: Valores dos parâmetros para gráfico para análise qualitativa e quantitativa de MIH.

μ_c	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ'_L	μ'_t	k_L	k_c	k_b	γ_1
0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05
γ_2	τ_H	τ_T	τ_3	τ_5	1-p-q	q	n	b_1	c	p
0,01	1	1	1	1	0,68	0,16	1	0,001	0,4	0,16

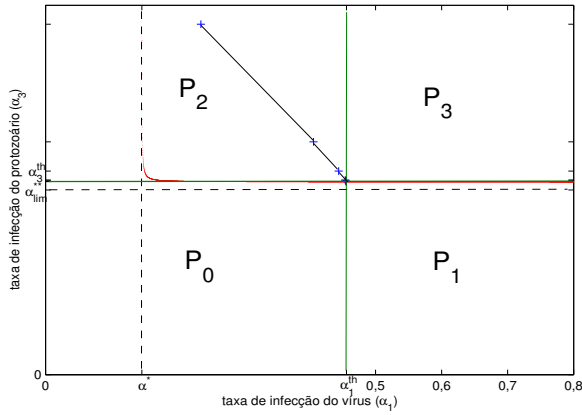


Figura 5.4: Comportamento qualitativo e quantitativo dos pontos estacionários-MIH.

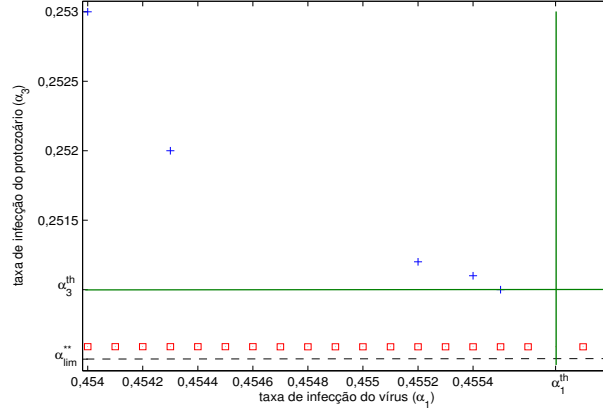


Figura 5.5: Região ampliada com os valores obtidos das simulações do modelo MIH.

Desenhamos as figuras 5.4 e 5.5, com as informações obtidas no estudo analítico dos pontos estacionários. Um fato interessante é destacado no ponto P_2 , que definimos o parâmetro α^{**} , equação (5.3.7). Este parâmetro varia em função de α_1 e isso traz implicações no comportamento qualitativo dos pontos estacionários. Através das simulações numéricas constatamos que a curva formada por α^{**} , considerando sua dependência com α_1 , descreve uma região de atração para o ponto P_3 . Lembrando que:

$$\alpha^{**} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b}{\mu'_t - \frac{\tau_5 c q (\gamma_2 + \mu_5)}{\alpha_1 n (1 - p - q)}} \right].$$

O gráfico 5.6 está fora de escala para melhor ilustrar a situação que obtemos:

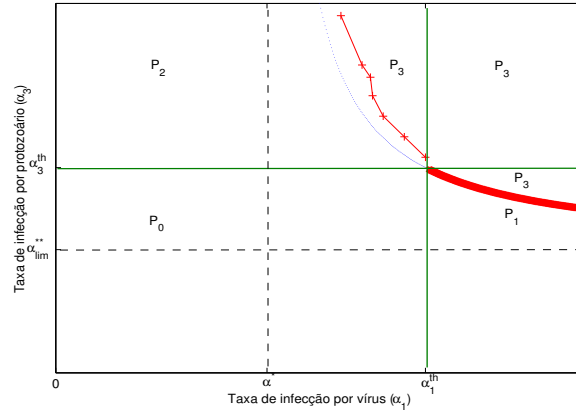


Figura 5.6: Comportamento qualitativo segundo dos limiares, gráfico fora de escala.

Segue que, tomando $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$ e $\alpha_3 > \alpha^{**} > \alpha_3^{th}$, independentemente do ponto inicial dado, o ponto P_3 é atrator. Para valores em que $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$, P_3 é atrator se $\alpha_3 > \alpha^{**}$ (nesta região $\alpha_3^{th} > \alpha^{**}$).

Tomando $\alpha_3 > \alpha^{**}$ e $\alpha_1^{th} > \alpha_1$ temos um comportamento diferente. Neste caso o ponto P_3 é atrator se α_1 é maior que os pontos simulados, ou seja, pontos do segmento vermelho.

A curva de α^{**} possui duas assíntotas, uma vertical e outra horizontal. Temos:

$$\alpha_1 \rightarrow \infty \Rightarrow \alpha^{**} \rightarrow \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b}{\mu_t} \right],$$

uma assíntota horizontal.

Podemos reescrever α^{**} da seguinte forma:

$$\alpha^{**} = \frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left[\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_1 b_1 c k_b}{\mu_t (\alpha_1 - \alpha^*)} \right],$$

já que,

$$\alpha^* = \frac{\tau_5 c q (\mu_5 + \gamma_2)}{n \mu_t (1 - p - q)},$$

assim em α^* , α^{**} possui uma assíntota vertical.

Podemos concluir que a infecção pelo *vírus HIV* favorece a infecção por *Tripanossoma cruzi*, ou seja, facilita a reativação parasitária já que α_3 não precisa ser maior que seu limiar. Por sua vez a infecção por *Tripanossoma cruzi* favorece a infecção pelo *vírus HIV*, pois α_1 não precisa ser maior que seu limiar, entretanto podemos notar que o vírus ajuda mais o protozoário do que o protozoário ajuda o vírus. Biologicamente isso se dá pelo motivo que o vírus ataca as células de defesa do organismo dando condições para reativação do protozoário.

Capítulo 6

Análise do MIC: Pontos estacionários e a estabilidade

Para facilitar a compreensão da dinâmica do Modelo de Imunidade Celular, é apresentada a figura 6.1. Um diagrama de fluxo com cinco compartimentos já explicado no capítulo 4.

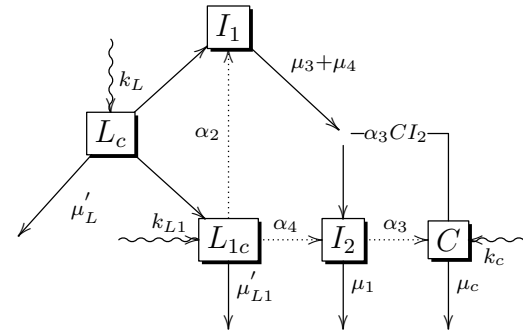


Figura 6.1: Diagrama do Modelo da Imunidade Celular-MIC. As setas cheias indicam uma contribuição ou queda; as setas pontilhadas indicam um prejuízo por infecção ou eliminação; as setas onduladas indicam produção pelo organismo.

A análise de estabilidade local do **MIC** é realizada através da linearização do sistema de equações diferenciais. Como no capítulo 4, utilizaremos o teorema [25]. Escrevemos cada equação do sistema de equações diferenciais como uma função das variáveis do modelo.

Consideremos o seguinte sistema de equações:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dL_c}{dt} = k_L - \mu'_L L_c - (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_c I_2 \\ \frac{dL_{1c}}{dt} = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + q' \tau_{1H} \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_{1c} I_1 + \tau_{1T} p' \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_{1c} I_2 \\ \frac{dI_1}{dt} = (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 - q' \alpha_2 I_1 L_{1c} \\ \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C - \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 \\ \frac{dI_2}{dt} = \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 - \mu_1 I_2 - p' \alpha_4 I_2 L_{1c}. \end{array} \right. \quad (6.0.1)$$

Devemos determinar uma região de interesse biológico, assim como feito no modelo **MIH**. Tal região representada por um subconjunto do $\mathbb{R}^5$ será o ambiente no qual as soluções das equações estarão definidas.

A região de interesse biológico é determinada por:

$$\Omega_2 = \{(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) \in \mathbb{R}^5 : L_c > 0, L_{1c} > 0, I_1 \geq 0, C > 0, I_2 \geq 0\}.$$

Esta região de interesse biológico é positivamente invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (6.0.1), pois analisando os campos vetoriais (tomamos as componente duas a duas), todos os pontos em Ω_2 permanecem em seu interior ou em sua fronteira. Logo, dado um ponto inicial em Ω_2 , a solução que passo por este ponto permanece em Ω_2 .

De forma análoga ao capítulo 5, para determinar os pontos estacionários, devemos obter os zeros do sistema, obtido do modelo 4.3:

$$\left\{ \begin{array}{l} F_1(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) = k_L - \mu'_L L_c - (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + q\tau_H \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 + \tau_T p \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_c I_2 = 0 \\ F_2(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) = k_{L1} - \mu'_{L1} L_{1c} + q' \tau_{1H} \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_{1c} I_1 + \tau_{1T} p' \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} L_{1c} I_2 = 0 \\ F_3(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) = (1-p-q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} L_c I_1 - (\mu_3 + \mu_4) I_1 - q' \alpha_2 I_1 L_{1c} = 0 \\ F_4(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) = k_c - \mu_c C - \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 = 0 \\ F_5(L_c, L_{1c}, I_1, C, I_2) = \alpha_3 \frac{\tau_3 \mu_1}{(\gamma_1 + \mu_2)} C I_2 - \mu_1 I_2 - p' \alpha_4 I_2 L_{1c} = 0. \end{array} \right. \quad (6.0.2)$$

A matriz Jacobiana associado ao sistema (6.0.2) é determinada por:

6.1. PONTO P_0 : AUSÊNCIA DE CÉLULAS INFECTADAS POR *VÍRUS HIV* E POR *T. CRUZI*

$$J = \begin{pmatrix} J_1 & 0 & J_2 & 0 & \frac{L_c \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \\ 0 & J_3 & \frac{L_{1c} n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_1 + \mu_5} & 0 & \frac{L_{1c} \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \\ J_6 & -\alpha_2 q' I_2 & J_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_c - \frac{I_2 \alpha_3 \mu_1 \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} & -\frac{C \alpha_3 \mu_1 \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \\ 0 & -\alpha_2 p' I_2 & 0 & \frac{I_2 \alpha_3 \mu_5 \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} & J_5 \end{pmatrix}$$

nos quais:

$$\begin{aligned} J_1 &= -\mu_L + \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H) + \frac{I_2 \mu_1 \tau_3 p \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \\ J_2 &= \frac{L_c n (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H) \\ J_3 &= -\mu_{L1} + \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) q' \tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} + \frac{I_2 \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \\ J_4 &= (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n (1 - p - q) L_c}{\gamma_2 + \mu_5} - 1 \right) - \alpha_2 q' L_{1c} \\ J_5 &= -\mu_5 - \alpha_4 p' L_{1c} + \frac{C \alpha_3 \mu_1 \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \\ J_6 &= \frac{\alpha_1 n (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) I_1}{\gamma_2 + \mu_5}. \end{aligned}$$

6.1 Ponto P_0 : Ausência de células infectadas por *vírus HIV* e por *T. cruzi*

O ponto trivial é caracterizado por apresentar a ausência de células infectadas por *vírus HIV* e *T. cruzi* ($\bar{I}_1 = \bar{I}_2 = 0$). Dessa forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{L}_c = \frac{k_L}{\mu_L'} \\ \bar{L}_{1c} = \frac{k_{L1}}{\mu_{L1}'} \\ \bar{I}_1 = 0 \\ \bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c} \\ \bar{I}_2 = 0. \end{array} \right.$$

O primeiro ponto a ser analisado quanto a estabilidade é $\overline{P}_0 = (\overline{L}_c, \overline{L}_{1c}, 0, \overline{C}, 0)$. Vamos determinar a matriz Jacobiana aplicada ao ponto P_0 . Temos:

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu'_L & 0 & \frac{k_L n(\mu_3 + \mu_4)}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H) & 0 & \frac{k_L \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_L} \\ 0 & -\mu'_{L1} & \frac{k_{L1} n q' \tau_{1H}(\mu_3 + \mu_4)}{(\gamma_1 + \mu_5)\mu'_L} & 0 & \frac{k_{L1} \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1}} \\ 0 & 0 & J_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_c & -\frac{\alpha_3 k_c \mu_1 \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_1 \end{pmatrix}$$

Em que:

$$J_1 = -\mu_1 - \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu'_{L1}} + \frac{\alpha_3 k_c \mu_1 \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c}$$

$$J_2 = (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\mu_5 + \gamma_2)\mu'_L} - 1 \right) - \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}}.$$

Os autovalores da matriz Jacobiana são as raízes do polinômio característico, que é obtido ao calcular o determinante da matriz Jacobiana aplicada ao ponto P_0 :

$$\Psi_0(x) = \det(J(P_0) - xI),$$

no qual I representa a matriz identidade de ordem cinco. Temos:

$$\Psi_0(x) = Q_0(x) \left[\left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}} - 1 \right) - x \right] \left(\left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu'_{L1}} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} - 1 \right) - x \right), \quad (6.1.1)$$

em que,

$$Q_0(x) = (-\mu_c - x)(-\mu'_L - x)(-\mu'_{L1} - x).$$

Os parâmetros β_1^{th} e β_3^{th} são definidos respectivamente por:

$$\beta_1^{th} = \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}{n(1-p-q)k_L} \left(1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4)\mu'_{L1}} \right) \quad (6.1.2)$$

e

$$\beta_3^{th} = \frac{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c}{k_c \tau_3} \left(1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_1 \mu'_{L1}} \right). \quad (6.1.3)$$

Observe que há uma semelhança entre os parâmetros (6.1.2) e (6.1.3) com os parâmetros (5.1.5) e (5.1.6). Em breve discutiremos as relações entre estes importantes parâmetros.

Através do polinômio 6.1.1, obtemos os autovalores que são definidos por:

$$\begin{cases} x_1 = -\mu_c \\ x_2 = -\mu'_L \\ x_3 = -\mu'_{L1} \\ x_4 = \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}} \right) \left(\frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}} - 1 \right) \\ x_5 = \left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu'_{L1}} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} - 1 \right). \end{cases} \quad (6.1.4)$$

Teorema 4. *O ponto P_0 é local e assintoticamente estável se, e somente se, $\alpha_1 < \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 < \beta_3^{th}$.*

Demonstração. Como mostrado em (6.1.4), as três primeiras raízes têm sinal negativo. A estabilidade local está relacionada aos sinais de x_4 e x_5 . Caso sejam negativas, o ponto estacionário P_0 será local e assintoticamente estável, caso contrário, instável. Assim:

$$x_4 < 0 \Leftrightarrow \alpha_1 < \beta_1^{th} \quad \text{e} \quad x_5 < 0 \Leftrightarrow \alpha_3 < \beta_3^{th}.$$

Portanto P_0 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 < \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 < \beta_3^{th}$. $\square$

6.2 Replicabilidade: R_{vL} e R_{tL}

A tabela (6.1) ilustra os parâmetros dos modelos **MIH** (lado direito) e modelo **MIC** (lado esquerdo):

Tabela 6.1: Comparação entre os limiares.

α_1^{th}	β_1^{th}
$\frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}{n(1-p-q)k_L}$	$\frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}{n(1-p-q)k_L} \left(1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4)\mu'_{L1}} \right)$
α_3^{th}	β_3^{th}
$\frac{\mu_c}{\tau_3 k_c} \left(\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L} \right)$	$\frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{k_c \tau_3} \left(1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu'_{L1} \mu_1} \right)$

Comparando α_1^{th} (5.1.5) e β_1^{th} (6.1.2), é possível destacar que $\beta_1^{th} > \alpha_1^{th}$. Porém α_3^{th} (5.1.6) e β_3^{th} (6.1.3) são limiares que devem ser olhados com um cuidado maior. Isso será feito em breve.

No capítulo 5, apresentamos uma interpretação biológica para R_v e R_t . Novamente trataremos de traçar um paralelo entre aspectos biológicos e matemáticos, a fim de dar sentido biológico ao matemático. Da definição de R_v , 5.2.1, determinamos a replicabilidade do *vírus HIV* via infecção dos células *linfócitos T CD4*. Mas desta vez temos a ação efetiva de *linfócitos T CD8 citotóxicos* específicos para atuar contra células infectadas por *vírus HIV*. O termo que caracteriza este fato é q' , em **MIH**, $q' = 0$.

6.2.1 Interpretação de $\frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}}$

Já sabemos da replicação viral, (5.2.1), que:

$$\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}$$

indica o número vírus secundários pela infecção de um *linfócito T CD4* não ativo no tempo médio de vida do vírus.

Temos:

- $\frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)}$ representa a ação de um *linfócito T CD8 L_{1H}* eliminar uma célula infectada por vírus no tempo de vida média do vírus;
- $\frac{1}{\mu_3 + \mu_4}$ representa do tempo de vida média da célula infectada por vírus;

Assim:

$$R_{vL} = \frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}} = \frac{1}{\gamma_2 + \mu_5 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)(\gamma_2 + \mu_5)}} \times \alpha_1 \times \frac{(1-p-q)k_L}{\mu'_L} \times n \quad (6.2.1)$$

determina a progresso do *vírus HIV* no organismo, mas com ativação de L_{1H} . Logo, R_{vL} determina o número de vírus secundários gerados após um *linfócito T CD4* suscetível, infectado por um vírus, morrer. Essa infecção ocorre no tempo de vida médio do vírus, que é reduzido pela há ação de *linfócitos T CD8* específicos, e no tempo de vida médio do *linfócito T CD4*. Após sua morte, são liberados n partículas virais no organismo.

Assim quando $R_{vL} < 1$, biologicamente temos que uma célula infectada geram em média menos de um vírus, isso implica que o organismo consegue estabelecer uma resposta eficiente contra a infecção do *vírus HIV*. Matematicamente $x_4 < 0$. Caso $R_{vL} > 1$, a média de vírus gerados é superior a um, a infecção se estabelece. Matematicamente teremos $x_4 > 0$, tornando o ponto instável.

6.2.2 Interpretação de $\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}}$

Da replicação do protozoário, 5.2.2, sabemos que:

$$\frac{\alpha_3}{\alpha_3^{th}} = \frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c} \left(\frac{1}{\gamma_1 + \mu_2 + \frac{b_1 k_b c \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}} \right)$$

indica o número de parasitas secundários que um parasita infecta, no seu tempo de vida médio, uma célula alvo, no seu tempo de vida médio, e libera τ_3 parasitas quando a célula

morre.

Temos:

$$\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c (\gamma_1 + \mu_2)}$$

indica a chance de um *T. cruzi* infectar uma célula alvo, no tempo médio de vida do protozoário.

O fator que indica a ativação dos *linfócitos T CD8 citotóxicos* específicos para atuar contra células infectadas por *T. cruzi* (L_{1T}) é p' .

Segue que:

- $\frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_{L1} \mu_1}$ representa a ação de um *linfócito T CD8 L_{1T}* eliminar uma célula infectada por protozoário no seu tempo médio de vida;

Portanto,

$$R_{tL} = \frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} = \frac{1}{\gamma_1 + \mu_2 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_{L1} \mu_1 (\gamma_1 + \mu_2)}} \times \alpha_3 \times \frac{k_c}{\mu_c} \times \tau_3 \quad (6.2.2)$$

determina o progresso da infecção do protozoário *T. cruzi* no organismo, mas no interior das células e com ativação de L_{1T} . Assim, R_{tL} determina o número de parasitas secundários gerados após uma célula alvo, infectada por um protozoário, morrer. Esta infecção ocorre no tempo de vida médio do protozoário, que não é o mesmo pois agora há ação de *linfócitos T CD8* específicos, e no tempo de vida médio da célula alvo. Após a morte da célula alvo, são liberados τ_3 novos protozoários. Logo quando $R_{tL} > 1$, em média são produzidos mais de um parasita por célula infectada e, dessa forma, a infecção se estabelece. Assim $x_5 > 0$ e o ponto P_0 se torna instável. Caso $R_{tL} < 1$ ($x_5 < 0$), a quantidade de parasitas produzidos por células infectadas é, em média, menor que um. Dessa forma a resposta do sistema imunológico é eficiente e a infecção eliminada.

6.3 R_v, R_{vL}, R_t e R_{tL}

Existem certas relações entre R_v, R_{vL}, R_t e R_{tL} . Vamos discuti-las.

Entre R_v e R_{vL} .

Neste caso R_v indica a progressão da infecção viral sem a mediação de *linfócitos T CD8* específicos. Já R_{vL} representa a progressão da infecção viral com a mediação de *linfócitos T CD8*. Pela tabela 6.1, $\alpha_1^{th} < \beta_1^{th} \Rightarrow R_v > R_{vL}$. Esta desigualdade ilustra a fase inicial da infecção viral, pois o sistema imune não está pronto para estabelecer uma resposta. Segue que é mais “fácil” o progresso viral, ou seja, α_1 consegue superar α_1^{th} mais rápido. Após a apresentação do antígeno ao sistema imune, especialmente aos *linfócitos T CD4*, ele se torna apto a estabelecer uma resposta. Dessa forma é mais “difícil” α_1 superar β_1^{th} .

Entre R_t e R_{tL} .

Neste caso R_t indica a progressão da infecção pelo *T. cruzi* no meio extracelular, ou seja, na sua forma circulante infectando células alvo, por isso sofre ação de anticorpos. Já

R_{tL} indica a progressão da infecção do *T. cruzi* no meio intracelular, por isso, sofre ação de *linfócitos T CD8* ativadas. Não há uma relação entre,

$$\underbrace{\frac{b_1 c k_b \mu'_L}{\mu'_t \mu'_L - \tau_5 c q k_L}}_{\text{ação de anticorpos}} \text{ e } \underbrace{\frac{\alpha_4 k_{L1} p' (\gamma_1 + \mu_2)}{\mu'_{L1} \mu_1}}_{\text{ação T CD8}}$$

a princípio. As relações entre condições de estabilidade local e os parâmetros R_{vL} e R_{tL} serão discutidas no estudo de estabilidade local de cada ponto estacionário.

6.4 Ponto P_1 : Ausência de células infectadas por T. cruzi

Considerando o caso no qual não há presença de células infectadas por *T. cruzi*, $\bar{I}_2 = 0$, mas há presença de células infectadas por *vírus HIV*, $\bar{I}_1 \neq 0$, consequentemente temos os seguintes pontos estacionários:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{L}_c = \frac{k_L(\gamma_2 + \mu_5)}{\mu'_L(\mu_5 + \gamma_2) - n(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)I_1} \\ \bar{L}_{1c} = \frac{k_{L1}(\gamma_2 + \mu_5)}{\mu'_{L1}(\mu_5 + \gamma_2) - n\tau_{1H}q'(\mu_3 + \mu_4)I_1} \\ \bar{C} = \frac{k_c}{\mu_c} \\ \bar{I}_2 = 0. \end{array} \right. \quad (6.4.1)$$

Não faz sentido biológico concentração negativa de células. Devemos considerar para $\bar{L}_c$:

$$\bar{I}_1^* = \frac{\mu'_L(\mu_5 + \gamma_2)}{n(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)} > \bar{I}_1 \Rightarrow \bar{L}_c > 0. \quad (6.4.2)$$

- Se $-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H > 0 \Rightarrow \bar{I}_1^* > \bar{I}_1 > 0$.
- Se $-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H < 0 \Rightarrow \bar{I}_1^* < 0$, descartamos $\bar{I}_1^*$ e $\bar{L}_c > 0$.

Para $\bar{L}_{1c}$ devemos considerar:

$$\bar{I}_1^{**} = \frac{\mu'_{L1}(\mu_5 + \gamma_2)}{q'\tau_{1H}n(\mu_3 + \mu_4)} > \bar{I}_1 \Rightarrow \bar{L}_{1c} > 0. \quad (6.4.3)$$

Os valores de $\bar{I}_1$ são obtidos do polinômio de grau dois, determinado pela resolução da equação:

$$(1 - p - q)\alpha_1 \frac{n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} \bar{L}_c \bar{I}_1 - (\mu_3 + \mu_4)\bar{I}_1 - q'\alpha_2 \bar{I}_1 \bar{L}_{1c} = 0,$$

que resulta em,

$$Q_1(\bar{I}_1) = A\bar{I}_1^2 + B\bar{I}_1 + C. \quad (6.4.4)$$

Os coeficientes do polinômio (6.4.4) são:

$$\begin{aligned} A &= n^2 \tau_{1H} q' (\mu_3 + \mu_4)^3 (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H), \\ B &= q' \tau_{1H} n \mu_L' (\mu_5 + \gamma_2) (\mu_3 + \mu_4)^2 \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right) + \\ &\quad - (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H) n (\mu_3 + \mu_4) (\gamma_2 + \mu_5) (\mu_{L1}' (\mu_3 + \mu_4) + \alpha_2 q' k_{L1}) \\ &\quad \text{e} \\ C &= -\mu_L' (\mu_5 + \gamma_2)^2 (\mu_{L1}' (\mu_3 + \mu_4) + \alpha_2 q' k_{L1}) \left(\frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}} - 1 \right) \end{aligned}$$

em que α_1^{th} é o parâmetro definido por (5.1.5).

Vamos fazer algumas considerações ao polinômio (6.4.4), para ser mais específico em relação aos seus coeficientes.

Para tornar mais prática a notação, seja

$$\frac{q \tau_H}{(1 - p - q)} = \tau_H^*. \quad (6.4.5)$$

Vamos recorrer ao *Critério do Sinal de Descartes* (vide apêndice) para avaliar a existência ou não de raízes do polinômio (6.4.4). Dependendo da variação do sinal dos coeficientes do polinômio (6.4.4), poderemos ter raízes biologicamente viáveis ou não.

Veja que da relação (4.2.1):

$$\frac{q}{(1 - p - q)} = \frac{L_H}{L}$$

representa a proporção entre L_H e L . Como L representa a população de *linfócitos T CD4* inativos, os quais vão ativar L_H , a população de L é maior que L_H , ou seja, $\frac{q}{1 - p - q} < 1$.

Dessa forma τ_H^* , (6.4.5), indica a expansão clonal de L_H na proporção da população de L .

A tabela 6.2 ilustra os casos que serão tratados com a variação do sinal dos coeficientes do polinômio (6.4.4). Fixando os parâmetros α_1^{th} , τ_H^* e β_1^{th} de forma ordenada, construiremos diagramas de bifurcações para avaliar as condições de viabilidade biológica. Vamos utilizar um conjunto de parâmetros para determinar os dados.

Tabela 6.2: Raízes possíveis para (6.4.4).

Caso	α_1	Sinal dos coeficientes	Número de raízes reais positivas	Raízes biologicamente viáveis
$\alpha_1^{th} < \tau_H^* < \beta_1^{th}$	$\alpha_1 < \alpha_1^{th}$	$A > 0, B < 0$ e $C > 0$	2 ou zero	1
	$\alpha_1^{th} < \alpha_1 < \tau_H^*$	$A > 0, B > 0$ e $C > 0$	zero	0
		$A > 0, B < 0$ e $C > 0$	2 ou zero	0
	$\tau_H^* < \alpha_1 < \beta_1^{th}$	$A < 0, B > 0$ e $C > 0$	1	0
	$\beta_1^{th} < \alpha_1$	$A < 0, B > 0$ e $C < 0$	2 ou zero	1
$\alpha_1^{th} < \beta_1^{th} < \tau_H^*$	$\alpha_1 < \alpha_1^{th}$	$A > 0, B < 0$ e $C > 0$	2 ou zero	1
	$\alpha_1^{th} < \alpha_1 < \beta_1^{th}$	$A > 0, B > 0$ e $C > 0$	zero	2
		$A > 0, B < 0$ e $C > 0$	2 ou zero	2
	$\beta_1^{th} < \alpha_1 < \tau_H^*$	$A > 0, B > 0$ e $C < 0$	1	1
		$A > 0, B < 0$ e $C < 0$	1	1
	$\tau_H^* < \alpha_1$	$A < 0, B > 0$ e $C < 0$	2 ou zero	1
		$A > 0, B < 0$ e $C < 0$	zero	1
$\tau_H^* < \alpha_1^{th} < \beta_1^{th}$	$\alpha_1 < \tau_H^*$	$A > 0, B < 0$ e $C > 0$	2 ou zero	1
	$\tau_H^* < \alpha_1 < \alpha_1^{th}$	$A < 0, B < 0$ e $C > 0$	1	1
	$\alpha_1^{th} < \alpha_1 < \beta_1^{th}$	$A < 0, B > 0$ e $C > 0$	1	1
		$A < 0, B < 0$ e $C > 0$	1	1
	$\beta_1^{th} < \alpha_1$	$A < 0, B > 0$ e $C < 0$	2 ou zero	1
		$A < 0, B < 0$ e $C < 0$	zero	1

Segue abaixo os diagramas de cada caso. Faremos uma análise da relação entre α_1^{th} , τ_H^* e β_1^{th} .

Os diagramas foram construídos utilizando os seguintes parâmetros:

Tabela 6.3: Parâmetros utilizados na construção dos diagramas.

μ_L	μ_{L1}	μ_c	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	k_L	k_{L1}	γ_1	γ_2
0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3	0,1	0,2	0,05	0,01
q	q	p	p'	$1 - p - q$	α_2	τ_{1H}	τ_T	τ_{1T}	τ_3	n
0,16	0,16	0,16	0,16	0,68	0,4	1	1	1	1	1

O primeiro diagrama mostra a situação: $\alpha_1^{th} < \tau_H^* < \beta_1^{th}$. Assim vamos tomar:

$$\alpha_1^{th} = 0,91, \quad \beta_1^{th} = 1,11 \quad \text{e} \quad \tau_H^* = 0,94.$$

O parâmetro $\tau_H = 4$ neste caso.

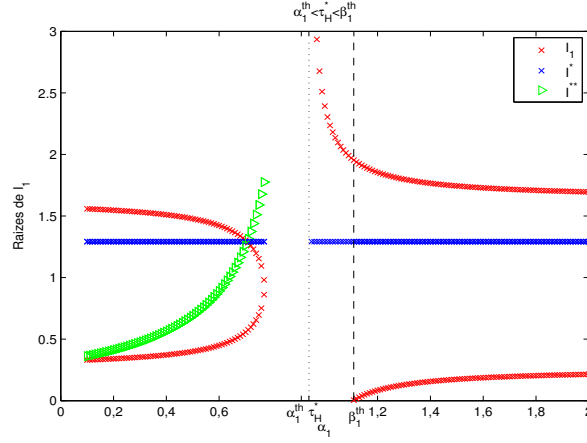


Figura 6.2: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_1(\overline{I_1}) = 0$. Caso em que $\alpha_1^{th} = 0,91$, $\tau_H^* = 1,066$ e $\beta_1^{th} = 1,11$.

Para valores do parâmetro $\alpha_1 < \beta_1^{th}$, existem raízes biologicamente viáveis, porém são instáveis (este fato será provado em breve). Nesta região o ponto de equilíbrio trivial é estável. Assim, raízes biologicamente viáveis e estáveis são obtidas quando $\alpha_1 > \beta_1^{th}$.

O segundo diagrama mostra a situação: $\alpha_1^{th} < \beta_1^{th} < \tau_H^*$. Assim vamos tomar:

$$\alpha_1^{th} = 0,91, \quad \beta_1^{th} = 1,11 \quad \text{e} \quad \tau_H^* = 1,17.$$

O parâmetro $\tau_H = 5$ neste caso.

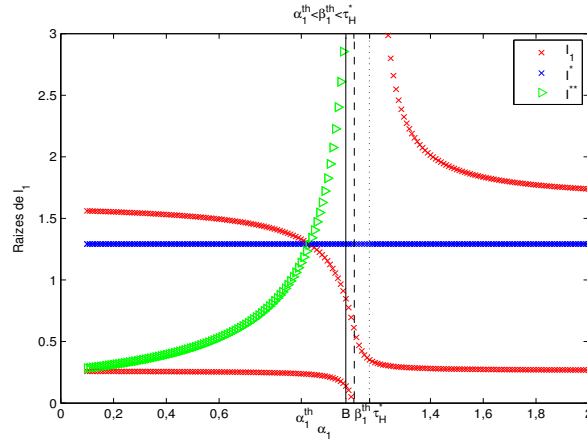


Figura 6.3: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_1(\overline{I_1}) = 0$. Caso em que $\alpha_1^{th} = 0,91$, $\tau_H^* = 1,17$ e $\beta_1^{th} = 1,11$.

Este caso é o mais complicado, pois em determinados intervalos para α_1 , a estabilidade está ligada a condição inicial tomada. No intervalo $[B, \beta_1^{th}]$, sobre o eixo de α_1 , as raízes do ramo superior são estáveis e as do ramos inferior, instáveis. A determinação de tal comportamento foi identificado através de simulações numéricas no Matlab®. O valor de B é 1,08.

O intervalo $[B, \beta_1^{th}]$ denota a região onde as raízes que estão no ramo superior são estáveis mas dependem da escolha da, ou seja, tomando pontos iniciais abaixo do ramo inferior o ponto trivial é estável e tomando pontos acima do ramo inferior o ramo superior é estável. Os testes numéricos que comprovam a estabilidade das raízes só serão feitos ao determinar todas condições para estabilidade do ponto P_1 , já que não sabemos qual condição α_3 deve satisfazer (menor ou maior que β_3^{th}).

Ao contrário dos outros diagramas de bifurcação, 5.2 e 5.4, em que as raízes do polinômio (6.4.4) crescem, as raízes neste diagrama, 5.3, para valores de $\alpha_1 > \beta_1^{th}$, decrescem lentamente mas não se anulam, pois $C = 0 \Leftrightarrow \alpha_1 = \beta_1^{th}$. Isso ocorre pois a expansão clonal de L_H é alta e quanto mais células infectadas por vírus, I_1 , maior é o número de L_H ativados. Portanto o sistema imunológico consegue manter um certo controle sobre I_1 .

O terceiro diagrama mostra a situação: $\tau_H^* < \alpha_1^{th} < \beta_1^{th}$. Assim vamos tomar:

$$\alpha_1^{th} = 1,033, \quad \beta^* = 1,309 \quad \text{e} \quad \tau^* = 0,8.$$

O parâmetro $\tau_H = 3$ neste caso.

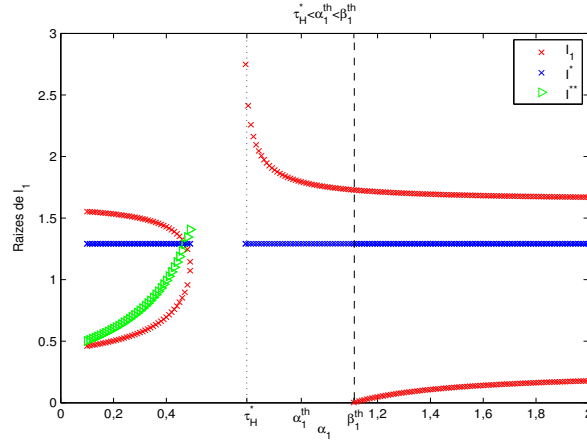


Figura 6.4: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_1(\overline{I_1}) = 0$. Caso em que $\alpha_1^{th} = 0,91$, $\tau_H^* = 0,705$ e $\beta_1^{th} = 1,11$.

Como no primeiro diagrama 5.2, as raízes biologicamente viáveis para valores de $\alpha_1 < \beta_1^{th}$ são instáveis. Dessa forma apenas para valores de $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ as raízes são biologicamente viáveis e estáveis. Todos fatos mencionados nos três casos serão demonstrados através dos critérios de *Routh-Hurwitz* e pela análise do polinômio característico, obtido ao calcular o determinante da matriz Jacobiana no ponto P_1 . O ponto estacionário é dado por: $P_1 = (\overline{L_c}, \overline{L_{1c}}, \overline{I_1}, \overline{C}, 0)$. A matriz Jacobiana aplicado ao ponto P_1 é dada por:

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} J_1 & 0 & J_2 & 0 & J_3 \\ 0 & -\mu'_{L1} + \frac{I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} & J_4 & 0 & J_5 \\ \frac{\alpha_1 n q (\mu_3 + \mu_4) I_1}{\gamma_2 + \mu_5} & -\alpha_2 q' I_1 & J_6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_c & J_7 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_8 \end{pmatrix}$$

nos quais:

$$\begin{aligned} J_1 &= -\mu'_L + \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H) \\ J_2 &= \frac{k_L n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L - I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)} \\ J_3 &= \frac{k_L \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) p \tau_3 \tau_T}{(\gamma_1 + \mu_2) ((\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L - I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H))} \\ J_4 &= \frac{k_{L1} n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H}} \\ J_5 &= \frac{k_{L1} \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) p \tau_{1T} \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2) ((\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4))} \\ J_6 &= (\mu_3 + \mu_4) \left(\frac{\alpha_1 n (1 - p - q) k_L}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L - I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)} - 1 \right) + \\ &\quad - \frac{\alpha_2 k_{L1} q' (\gamma_2 + \mu_5)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \\ J_7 &= -\frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 k_c}{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c} \\ J_8 &= -\mu_1 - \frac{\alpha_4 k_{L1} p' (\gamma_2 + \mu_5)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H}} + \frac{\alpha_3 k_c \mu_1 \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c}. \end{aligned}$$

O polinômio característico é definido por:

$$\Psi_1(x) = Q_1(x)Q_2(x) \quad (6.4.6)$$

em que Q_1 é um polinômio de grau três e Q_2 um polinômio de grau dois, definidos respectivamente por:

$$Q_1(x) = x^3 + A_1 x^2 + A_2 x + A_3 \quad (6.4.7)$$

6.4. PONTO P_1 : AUSÊNCIA DE CÉLULAS INFECTADAS POR T. CRUZI

68

Os coeficientes do polinômio (6.4.7) são definidos por:

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \mu'_{L1} - \frac{I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} + \mu'_L - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5}, \\
 A_2 &= -\frac{\alpha_1 n (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) I_1}{\gamma_2 + \mu_5} \left(\frac{n k_L (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L - I_1 (\mu_3 + \mu_4) n (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)} \right) + \\
 &\quad + \left(\mu'_L - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) q' \tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} \right) + \\
 &\quad + \frac{\alpha_2 k_{L1} (\mu_3 + \mu_4) n (q')^2 \tau_{1H} I_1}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}, \\
 A_3 &= A_4 + A_6 \\
 A_4 &= -\frac{\alpha_1 n (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) I_1}{\gamma_2 + \mu_5} A_5, \\
 A_5 &= \left(\frac{n k_L (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L - I_1 (\mu_3 + \mu_4) n (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)} \right) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) q' \tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} \right) \\
 &\quad \text{e} \\
 A_6 &= -\frac{\alpha_2 k_{L1} (\mu_3 + \mu_4) n (q')^2 \tau_{1H} I_1}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \left(\mu'_L - \frac{I_1 (\mu_3 + \mu_4) n (-\alpha_1 (1 - p - q) + q \tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right).
 \end{aligned}$$

Q_2 é definido por:

$$Q_2(x) = (\mu_c + x) \left[\left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} (\gamma_2 + \mu_5) p'}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\beta^{**}} - 1 \right) - x \right], \quad (6.4.8)$$

no qual:

$$\beta^{**} = \frac{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c}{\tau_3 k_c \mu_1} \left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p' (\gamma_2 + \mu_5)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \right). \quad (6.4.9)$$

Podemos notar que as raízes do polinômio (6.4.8) são definidas por:

$$\begin{cases} x_1 = -\mu_c \\ x_2 = \left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} (\gamma_2 + \mu_5) p'}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \right) \left(\frac{\alpha_3}{\beta^{**}} - 1 \right). \end{cases}$$

A primeira raiz, x_1 , tem sinal negativo. A segunda, x_2 , terá sinal negativo se:

$$\frac{\alpha_3}{\beta^{**}} < 1. \quad (6.4.10)$$

Observe que, dos parâmetros (6.1.3) e (6.4.9):

$$\underbrace{\frac{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c}{\tau_3 k_c \mu_1} \left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p' (\gamma_2 + \mu_5)}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \right)}_{\beta^{**}} > \underbrace{\frac{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c}{k_c \tau_3 \mu_1} \left(\mu_1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu'_{L1}} \right)}_{\beta^{th}}, \quad (6.4.11)$$

já que:

$$\mu'_{L1} > \mu'_{L1} - \frac{I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{(\gamma_2 + \mu_5)} > 0,$$

por (6.4.3).

A partir do polinômio característico (6.4.6), podemos obter mais informações sobre o comportamento dos diagramas apresentados anteriormente.

Vamos analisar via critérios de *Routh-Hurwitz* o polinômio (6.4.7), pois como conhecemos as raízes de do polinômio (6.4.8), podemos reduzir o polinômio característico (6.4.6) ao polinômio (6.4.7), para provar a instabilidade comentada nos diagramas 5.2, 5.3 e 5.4.

Nos casos dos diagramas 5.2 e 5.4, quando $\alpha_1 < \beta_1^{th}$, é possível obtermos raízes biologicamente viáveis, ou seja, abaixo dos limitantes. Tais raízes são instáveis. O primeiro passo dos *critérios de Routh-Hurwitz* exige a positividade dos coeficientes do polinômio (6.4.7), logo, tomando $\alpha_1 < \tau_H^*$ (em que há possibilidade de raízes) e desenvolvendo o coeficiente A_3 do polinômio 6.4.7 temos:

$$A_5 = \left(\frac{nk_L(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L - I_1(\mu_3 + \mu_4)n(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)} \right) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) q' \tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} \right) > 0,$$

$$A_4 = -\frac{\alpha_1 n (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) I_1}{\gamma_2 + \mu_5} A_5 < 0,$$

$$A_6 = -\frac{\alpha_2 k_{L1} (\mu_3 + \mu_4) n (q')^2 \tau_{1H} I_1}{(\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} - I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)} \left(\mu'_L - \frac{I_1 (\mu_3 + \mu_4) n (-\alpha_1 (1 - p - q) + q\tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right) < 0$$

logo,

$$A_3 = A_4 + A_6 < 0.$$

pois $-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H > 0$, além de $I_1 < \bar{I}^*$ e $\bar{I}_1 < \bar{I}_1^{**}$, ou seja, as parcelas

$$\left(\frac{nk_L(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L - I_1(\mu_3 + \mu_4)n(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)} \right) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) q' \tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} \right)$$

e

$$\left(\mu'_L - \frac{I_1 (\mu_3 + \mu_4) n (-\alpha_1 (1 - p - q) + q\tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right)$$

são positivas.

Dessa forma, as raízes biologicamente viáveis neste intervalo de $\alpha_1 < \tau_H^*$ são instáveis. As raízes que estão acima do limitante, $\bar{I}^*$, são desconsideradas por tornarem L_{1c} negativo (condição 6.4.3), além disso são instáveis. Para verificar este fato, recorreremos mais uma vez aos critérios de *Routh-Hurwitz*. Tomando qualquer raiz acima de $\bar{I}_1^*$, $\bar{I}_1^{**}$ e $\alpha_1 < \tau_H^*$,

$$A_1 = \mu'_{L1} - \frac{I_1 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{\gamma_2 + \mu_5} + \mu'_L - \frac{I_1 n (\mu_3 + \mu_4) (-\alpha_1 (1 - p - q) + q\tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} < 0.$$

6.4. PONTO P_1 : AUSÊNCIA DE CÉLULAS INFECTADAS POR T. CRUZI

70

Quando $\alpha_1 > \tau_H^*$ temos apenas raízes acima de $\bar{I}_1^*$. Logo para $\bar{I}_1 > \bar{I}_1^*$ temos $A_3 < 0$:

$$A_5 = \left(\frac{nk_L(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H)}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L - I_1(\mu_3 + \mu_4)n(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H)} \right) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_1n(\mu_3 + \mu_4)q'\tau_{1H}}{\gamma_2 + \mu_5} \right) > 0,$$

$$A_4 = -\frac{\alpha_1n(1-p-q)(\mu_3 + \mu_4)I_1}{\gamma_2 + \mu_5}A_5 < 0,$$

$$A_6 = -\frac{\alpha_2k_{L1}(\mu_3 + \mu_4)n(q')^2\tau_{1H}I_1}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_{L1} - I_1nq'\tau_{1H}(\mu_3 + \mu_4)} \left(\mu'_L - \frac{I_1(\mu_3 + \mu_4)n(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right) < 0$$

logo,

$$A_3 = A_4 + A_6 < 0.$$

Portanto, em qualquer um dos diagramas as raízes acima dos limitantes são instáveis.

Através das raízes do polinômio (6.4.8), temos a informação de como outros parâmetros devem se comportar. Um parâmetro muito importante é α_3 , que deve ser menor que β^{**} (condição (6.4.10)).

Para concluirmos que o ramo superior e os pontos triviais são estáveis no diagrama 5.3 e que isso ocorre no intervalo $[B, \beta_1^{th}]$, vamos fazer simulações numéricas. Os parâmetros considerados estão disponíveis na tabela 6.3.

Vamos tomar valores para α_1 no intervalo $[1,07;1,08]$ e para cada raiz, uma do ramo superior e outra para o ramo inferior, calcular os autovalores para determinar $B = 1,08$.

Vamos denotar as raízes do polinômio como raiz menor por $\bar{I}_1^1$ (ramo inferior) e a raiz maior por $\bar{I}_1^2$ (ramo superior). Dessa forma a tabela 6.4:

$\alpha_1 = 1,07$				
$\bar{I}_1^1 = 0,1611$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0113	-0,2045	-0,1705	-0,2	-0,0331
$\bar{I}_1^2 = 0,912$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,2165	-0,2	-0,1770	0,0107+0,1007i	0,0107-0,1007i
$\alpha_1 = 1,072$				
$\bar{I}_1^1 = 0,1572$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0106	-0,2043	-0,1712	-0,2	-0.0329
$\bar{I}_1^2 = 0,8988$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,2161	-0,1704	-0,2	0,0085+0,0989i	0,0085-0,0989i
$\alpha_1 = 1,074$				
$\bar{I}_1^1 = 0,153$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0100	-0,2041	-0,1719	-0,0326	-0,2
$\bar{I}_1^2 = 0,8865$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5

-0,2158	-0,1640	-0,2	0,0064+0,0969i	0,0064-0,0969i
$\alpha_1 = 1,076$				
$\overline{I_1^1} = 0,1485$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0094	-0,2039	-0,1726	-0,2	-0,0323
$I_1^2 = 0,874$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,2154	-0,1579	-0,2	0,0042+0,0950i	0,0042-0,0950i
$\alpha_1 = 1,078$				
$\overline{I_1^1} = 0,1436$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0088	-0,2037	-0,1735	-0,2	-0,0320
$I_1^2 = 0,874$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0088	-0,2037	-0,1735	-0,2	-0,0320
$\alpha_1 = 1,08$				
$\overline{I_1^1} = 0,1384$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,0081	-0,2035	-0,1744	-0,2	-0,0317
$\overline{I_1^2} = 0,8476$				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,2146	-0,1461	-0,2	-0,0001+0,0909i	-0,0001-0,0909i

Tabela 6.4: Raízes do polinômio característico 6.4.6.

Para valores de $\alpha_1 \geq 1,08$ as raízes do ramo superior são estáveis. Veja que este ramo se prolonga para os demais valores de α_1 . Para $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ o ponto trivial é instável.

A seguir temos as condições para determinar a estabilidade local de P_1 :

Conjectura 3. *O ponto P_1 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 < \beta^{**}$.*

Demonstração. Das simulações numéricas realizadas para determinar os autovalores, verificamos que para valores de $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 < \beta^{**}$ obtemos a estabilidade local. Verificou-se que $\beta^{**} > \beta_3^{th}$. Veja que nenhuma consideração é feita sobre a relação de desigualdade de α_3 e β_3^{th} . Portanto, a estabilidade local do ponto P_1 está assegurada se $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ ($R_{vL} > 1$) e $\alpha_3 < \beta^{**}$. $\square$

6.5 Ponto P_2 : Ausência de células infectadas por vírus HIV

Neste caso, consideraremos a ausência de células infectadas pelo *vírus HIV*, $\overline{I}_1 = 0$ e presença de células infectadas por *T. cruzi*, $\overline{I}_2 \neq 0$. Consequentemente:

$$\begin{cases} \overline{L}_c = \frac{k_L(\gamma_1 + \mu_2)}{\mu'_L(\gamma_1 + \mu_2) - p\tau_T\tau_3\mu_1\overline{I}_2} \\ \overline{L}_{1c} = \frac{k_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)}{\mu'_{L1}(\gamma_1 + \mu_2) - p'\tau_{1T}\tau_3\mu_1\overline{I}_2} \\ \overline{I}_1 = 0 \\ \overline{C} = \frac{k_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3\tau_3\mu_1\overline{I}_2}. \end{cases}$$

Temos o ponto $P_2 = (\overline{L}_c, \overline{L}_{1c}, 0, \overline{I}_2, \overline{C})$.

Não faz sentido biológico a concentração de células negativas, dessa forma devemos considerar:

$$\overline{I}_2^* = \frac{\mu'_L(\gamma_1 + \mu_2)}{p\tau_T\tau_3\mu_1} > \overline{I}_2 \quad (6.5.1)$$

e

$$\overline{I}_2^{**} = \frac{\mu'_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)}{p'\tau_{1T}\tau_3\mu_1} > \overline{I}_2, \quad (6.5.2)$$

para que $\overline{L}_c > 0$ e $\overline{L}_{1c} > 0$ respectivamente. Os valores de $\overline{I}_2$ são determinados pelo polinômio de grau dois, obtido da resolução da equação:

$$\frac{\alpha_3\tau_3\mu_1}{\gamma_1 + \mu_2}\overline{C} - \mu_1 - p'\alpha_4\overline{L}_{1c} = 0.$$

O polinômio é definido por:

$$Q_4(\overline{I}_2) = A\overline{I}_2^2 + B\overline{I}_2 + C, \quad (6.5.3)$$

nos quais:

$$\begin{aligned} A &= \alpha_3\tau_3^2\mu_1^3\tau_{1T}p', \\ B &= -\alpha_3\tau_3\mu_1(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_1\mu'_{L1} + \alpha_4p'k_{L1}) - \tau_{1T}p'\tau_3\mu_1^2\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) \left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right] \\ e \\ C &= \mu_c(\gamma_1 + \mu_2)^2(\mu'_{L1}\mu_1 + \alpha_4p'k_{L1}) \left[\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} - 1 \right]. \end{aligned}$$

Vamos considerar:

$$\phi = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3k_c}. \quad (6.5.4)$$

Observe que:

$$\beta_3^{th} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c} \left[1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu'_{L1} \mu_1} \right] > \phi = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c}. \quad (6.5.5)$$

Dessa forma, se $\alpha_3 > \beta_3^{th} > \phi$, $A > 0$, $B < 0$ e $C > 0$. Pela *Regra do Sinal de Descartes* teríamos duas ou nenhuma raiz real positiva. Caso $\alpha_3 < \phi < \beta_3^{th}$, $A > 0$, $C < 0$ e $B < 0$ ou $B > 0$. Em ambos os casos teríamos uma raiz real positiva e outra raiz real negativa. Vamos construir o diagrama de bifurcação para obter mais informações.

Vamos utilizar os seguintes parâmetros:

Tabela 6.5: Parâmetros utilizados no diagrama de bifurcação de $Q_4(\bar{I}_2) = 0$.

μ_1	μ_2	μ'_{L1}	μ'_L	μ_c	γ_1	α_4
0,2	0,2	0,2	0,18	0,2	0,05	0,4
τ_3	τ_{1T}	τ_T	p'	p	k_c	k_{L1}
1	2	5	0,16	0,16	0,2	0,2

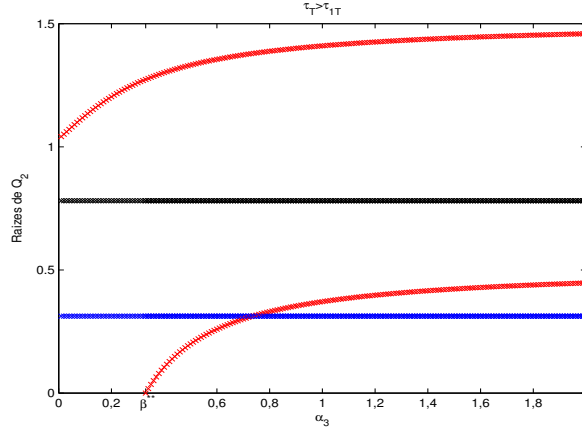


Figura 6.5: Diagrama de bifurcação para as raízes de $Q_4(\bar{I}_2) = 0$ em função do parâmetro de infecção α_3 . Expansão clonal de $\tau_T > \tau_{1T}$, $\bar{I}^{**}$ faixa preta, $\bar{I}^*$ faixa azul.

Supondo que a proporção de L_T e L_{1T} sejam iguais, $p' = p$, assim

$$p = \frac{L_T}{L_c} = p' = \frac{L_{1T}}{L_{1c}}.$$

A proporção de L_T com L_c é a mesma de L_{1T} com L_{1c} . Vamos supor que a taxa de expansão clonal τ_T de L_T e a taxa de expansão clonal τ_{1T} de L_{1T} sejam diferentes. Supondo que a expansão clonal de L_T é maior que L_{1T} , $\tau_T > \tau_{1T}$. No contexto biológico isso indica que há mais *linfócitos T CD4* do que *linfócitos T CD8* no organismo, dessa forma temos

mais células L_T para ativar L_{1T} . Veja que no diagrama 6.5, $\overline{I}_2^* < \overline{I}_2^{**}$, pois $\tau_T > \tau_{1T}$.

Um fato interessante é que a raiz menor do polinômio (6.5.3) supera o limitante $\overline{I}_2^*$ e tende ao limitante $\overline{I}_2^{**}$.

No diagrama 5.6 teremos $\tau_T < \tau_{1T}$, ou seja, a expansão clonal de L_T é menor do que L_{1T} . Assim há mais *linfócitos T CD8* atuando contra células infectadas I_2 . As células infectadas pelo protozoário, I_2 , são controladas pelo limitante $\overline{I}_2^{**}$, que está diretamente relacionado com a positividade de L_{1c} . Assim L_{1c} ativa L_{1T} , logo $\overline{I}_2^{**}$ está sendo controlada por L_{1T} .

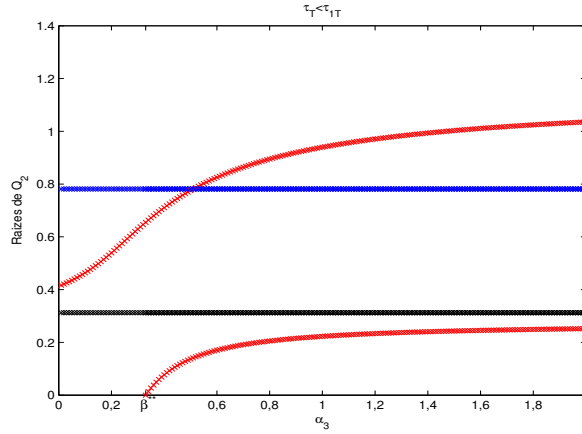


Figura 6.6: Diagrama de bifurcação para as raízes de $Q_4(\overline{I}_2) = 0$ em função do parâmetro de infecção α_3 . Expansão clonal de $\tau_T < \tau_{1T}$, $\overline{I}_2^{**}$ faixa preta, $\overline{I}_2^*$ faixa azul.

Portanto temos a seguinte situação: a princípio as células L_T sofrem uma expansão clonal devido a apresentação de antígenos. Esta expansão tem o objetivo de ativar ao máximo as células L_{1T} , que após esta ativação, sofrem uma expansão clonal para combater com I_2 .

Dessa forma, segue que existirá uma raiz biologicamente viável se $\alpha_3 > \beta_3^{th}$ e outra biologicamente inviável. Em β_3^{th} é onde ocorre a bifurcação. Logo mais mostraremos que para $I_2 > \overline{I}_2^*$ ou $I_2 > \overline{I}_2^{**}$, I_2 é instável.

Vamos determinar o polinômio característico para obter mais informações. Para determiná-lo, devemos aplicar o ponto P_2 à matriz Jacobiana e calcular seu determinante:

$$J(P_2) = \begin{pmatrix} -\mu'_L + \frac{I_2 n \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} & 0 & J_1 & 0 & J_2 \\ 0 & -\mu'_{L1} + \frac{I_2 \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} & J_3 & 0 & J_5 \\ 0 & 0 & J_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_c - \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} & J_6 \\ 0 & -\alpha_4 p' I_2 & 0 & \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} & Q_2(I_2) \end{pmatrix}$$

nos quais definimos:

$$\begin{aligned} J_1 &= \frac{(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H)(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_3 + \mu_4)n}{(\gamma_2 + \mu_5)((\gamma_1 + \mu_2)\mu'_L - I_2 \mu_1 \tau_3 \tau_T p)} \\ J_2 &= \frac{k_L \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_L - I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T} \\ J_3 &= \frac{k_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_3 + \mu_4)nq' \tau_{1H}}{(\gamma_2 + \mu_5)((\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3)} \\ J_4 &= (\mu_3 + \mu_4) \left[\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L(\gamma_1 + \mu_2)}{(\gamma_2 + \mu_5)((\gamma_1 + \mu_2)\mu'_L - I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T)} - 1 \right] - \frac{\alpha_2 q' k_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \\ J_5 &= \frac{k_{L1} \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \\ J_6 &= \frac{-\alpha_3 k_c \mu_1 \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c + \alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}. \end{aligned}$$

O polinômio característico referente à $J(P_2)$ é determinado por:

$$\Psi_2(x) = Q_5(x)Q_6(x), \quad (6.5.6)$$

nos quais:

$$Q_5(x) = \left[\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} + x \right] \left[\left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 k_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)q'}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \right) \left[\frac{\alpha_1}{\delta} - 1 \right] - x \right], \quad (6.5.7)$$

em que:

$$\delta = \frac{\gamma_2 + \mu_5}{n(1-p-q)k_L(\mu_3 + \mu_4)} \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 \tau_3 \tau_T p}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \left[\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 k_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)q'}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \right]. \quad (6.5.8)$$

O polinômio Q_6 é determinado por:

$$Q_6(x) = x^3 + A_1 x^2 + A_2 x + A_3 \quad (6.5.9)$$

nos quais:

$$\begin{aligned}
 A_1 &= \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) + \left(\mu'_{L1} - \frac{I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \right), \\
 A_2 &= \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \left[\mu'_{L1} - \frac{\mu_1 \tau_{1T} \tau_3 p' I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right] + \frac{\alpha_3^2 k_c \mu_1^2 \tau_3^2 I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)((\gamma_1 + \mu_2)\mu_c + \alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2)} + \\
 &\quad + \frac{\alpha_4 k_{L1} \mu_1 p' \tau_3 p' \tau_{1T} I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \\
 &\text{e} \\
 A_3 &= \frac{\alpha_3^2 k_c \mu_1^2 \tau_3^2 I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2)} \left[\mu'_{L1} - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \right] + \\
 &\quad + \frac{\alpha_4 k_{L1} \mu_1 p \tau_{1T} \tau_3 I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - \mu_1 \tau_3 p' \tau_{1T} I_2} \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right).
 \end{aligned}$$

As raízes do polinômio (6.5.6) são determinadas pelas raízes dos polinômios (6.5.7) e (6.5.9). Em relação ao polinômio (6.5.9), percebe-se que todos seus coeficientes têm sinal positivo, pois estamos considerando as condições impostas para se ter a positividade de L_c e L_{1c} , respectivamente (6.5.1) e (6.5.2). Através da análise feita pelo diagrama de bifurcação (5.6 e 6.5), devemos impor $\alpha_3 > \beta_3^{th}$ e recorrendo à *Regra do Sinal de Descartes*, podemos concluir que todas as raízes do polinômio (6.5.9) são negativas.

As demais raízes são determinadas pelas raízes do polinômio (6.5.7):

$$\begin{cases} x_1 = -\mu'_L + \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} < 0 \\ x_2 = \left[\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 k_{L1} (\gamma_1 + \mu_2) q'}{(\gamma_1 + \mu_2)\mu'_{L1} - I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3} \right] \left(\frac{\alpha_1}{\delta} - 1 \right). \end{cases} \quad (6.5.10)$$

O sinal negativo de x_1 é devido à condição (6.5.1). Já o sinal de x_2 pode ser positivo ou negativo. Uma condição para que $x_2 < 0$ é:

$$\alpha_1 < \delta. \quad (6.5.11)$$

Podemos agora mostrar que as raízes que são maiores que os limitantes (6.5.2) e (6.5.1) são instáveis. Para isso, recorremos ao *Critério de Routh-Hurwitz*. Se tomarmos $\overline{I_2} > \overline{I_2}^*$ o último coeficiente do polinômio (6.5.9), A_3 , será negativo pois

$$\overline{I_2} > \frac{\mu'_{L1}(\gamma_1 + \mu_2)}{p' \tau_{1T} \tau_3 \mu_1} \Rightarrow \mu'_{L1} - \frac{I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} < 0.$$

De forma equivalente, quando $\overline{I_2} > \overline{I_2}^*$, o polinômio (6.5.9) possui uma raiz positiva:

$$\overline{I_2} > \overline{I_2}^* = \frac{\mu'(\gamma_1 + \mu_2)}{p \tau_t \tau_3 \mu_1} \Rightarrow x_1 = -\mu'_L + \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} > 0,$$

com $x_1 > 0$ o ponto se torna instável.

Perceba que há semelhança entre os parâmetros (6.5.8) e (6.1.2):

$$\beta_1^{th} = \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}{n(1-p-q)k_L} \left(1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4)\mu'_{L1}} \right)$$

e

$$\delta = \frac{\gamma_2 + \mu_5}{n(1-p-q)k_L} \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 \tau_3 \tau_T p}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \left[1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)} \right)} \right].$$

Entretanto não é possível estabelecer uma relação de desigualdade a princípio, pois:

$$\mu'_L > \mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 \tau_3 \tau_T p}{\gamma_1 + \mu_2}$$

mas

$$\frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4)\mu'_{L1}} < \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{(\mu_3 + \mu_4) \left(\mu'_{L1} - \frac{I_2 \mu_1 p' \tau_{1T} \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2)} \right)}.$$

Discutiremos esta situação em breve.

Teorema 5. *A estabilidade local do ponto P_2 é assegurada se $\alpha_1 < \delta$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$.*

Demonstração. Sabemos do polinômio (6.5.10) que $x_2 < 0 \Leftrightarrow \alpha_1 < \delta$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$, pois há viabilidade biológica se as condições (6.5.2) e (6.5.1) são respeitadas. $\square$

6.6 Ponto P_3 : Coexistência das células infectadas

Neste último ponto estacionário, vamos analisar a dinâmica do sistema imunológico com a existência de células infectadas por vírus e células infectadas por protozoário. Dessa forma, consideramos $\bar{I}_1 \neq 0$ e $\bar{I}_2 \neq 0$. Segue que:

$$\begin{cases} \bar{L}_c = \left[\frac{\mu_5 + \gamma_2}{\alpha_1 n(1-p-q)(\mu_3 + \mu_4)} \right] (\mu_3 + \mu_4 + \alpha_2 q' \bar{L}_{1c}) \\ \bar{L}_{1c} = \left(\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 \bar{I}_2} - 1 \right) \frac{\mu_1}{\alpha_4 p'} \\ \bar{I}_1 = \left[\frac{\mu_5 + \gamma_2}{q' \tau_{1H} n(\mu_3 + \mu_4)} \right] \left(\mu'_{L1} - \frac{k_{L1}}{\bar{L}_{1c}} - \frac{\tau_{1T} p' \tau_3 \mu_1}{\gamma_1 + \mu_2} \bar{I}_2 \right) \\ \bar{C} = \frac{(\gamma_1 + \mu_2) k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 \bar{I}_2}. \end{cases} \quad (6.6.1)$$

Como não há sentido biológico concentrações negativas de células, devemos considerar:

$$\overline{L}_{1c} > 0 \Leftrightarrow \frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} > 1, \quad (6.6.2)$$

ou seja,

$$I_2^* = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\alpha_3 \tau_3 \mu_1} \left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right] > I_2 > 0 \Leftrightarrow \alpha_3 > \phi, \quad (6.6.3)$$

no qual ϕ é definido por (6.5.4).

Em relação a $\overline{I}_1$, temos:

$$\overline{I}_1 > 0 \Leftrightarrow \left(\mu'_{L1} - \frac{k_{L1}}{\overline{L}_{1c}} - \frac{\tau_{1T} p' \tau_3 \mu_1}{\gamma_1 + \mu_2} \overline{I}_2 \right) > 0. \quad (6.6.4)$$

Ao substituir a expressão de $\overline{L}_{1c}$ em (6.6.4), obteremos um polinômio de grau dois que, devido a viabilidade biológica, deve sempre ser positivo. Eis o polinômio:

$$\overline{I}_1 = Q_7(\overline{I}_2) = A_1 \overline{I}_2^2 + A_2 \overline{I}_2 + A_3, \quad (6.6.5)$$

nos quais,

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 (\mu_5 + \gamma_2) \tau_{1T} p' \tau_3 \mu_1}{q' \tau_{1H} n (\mu_3 + \mu_4) (\gamma_1 + \mu_2)}, \\ A_2 &= - \left(\frac{\mu_5 + \gamma_2}{q' \tau_{1H} n (\mu_3 + \mu_4)} \right) (\alpha_4 p' k_{L1} + \mu'_{L1}) (\alpha_3 \tau_3 \mu_1) + \\ &\quad - \left[\frac{\mu_c (\gamma_1 + \mu_2) (\mu_5 + \gamma_2) \tau_{1T} p' \tau_3 \mu_1}{q' \tau_{1H} n (\mu_3 + \mu_4) (\gamma_1 + \mu_2)} \right] \left(\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right) \\ &\quad \text{e} \\ A_3 &= (\mu_c (\gamma_1 + \mu_2)) \left(\frac{\mu_5 + \gamma_2}{q' \tau_{1H} n (\mu_3 + \mu_4)} \right) \left[\frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu_1} + \mu'_{L1} \right] \left(\frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} - 1 \right). \end{aligned}$$

O polinômio (6.6.5) deve ser positivo para dado $\overline{I}_2 > 0$, pois representa a concentração de $\overline{I}_1$.

Analisando os coeficientes do polinômio (6.6.5), temos $A_1 > 0$ e se $\alpha_3 > \beta_3^{th}$ então $A_2 < 0$ e $A_3 > 0$, já que por (6.5.5) $\beta_3^{th} > \phi$. Assim, pela *Regra do Sinal de Descartes* temos duas raízes reais positivas ou nenhuma raiz real positiva. Caso $\alpha_3 < \phi$, teremos $A_1 > 0$, $A_3 < 0$ e $A_2 < 0$ ou $A_2 > 0$. Em ambos os casos teríamos uma raiz real positiva e outra raiz real negativa. Por último, se $\alpha_3 > \phi$ e $\beta_3^{th} > \alpha_3$, $A_1 > 0$, $A_3 < 0$ e $A_2 < 0$ ou $A_2 > 0$, assim teríamos o caso anterior.

O ideal para o polinômio (6.6.5) seria ter raízes complexas ou as duas raízes negativas. No caso de raízes complexas, o polinômio sempre seria positivo, já que o polinômio (6.6.5) tem concavidade para cima. Caso as raízes fossem negativas, teríamos a condição de positividade sempre garantida, pois como a concavidade é para cima e tomamos $\overline{I}_2 > 0$ sempre, desconsideraríamos as raízes negativas, logo $\overline{I}_1 > 0$. Entretanto, para que isso aconteça não pode haver mudança no sinal dos coeficientes do polinômio (6.6.5), fato que

não ocorre.

Dessa forma estaremos dependentes de outro polinômio, o que determina $\overline{I_2}$. Veja que a raiz (ou raízes) $\overline{I_2}$ ao aplicadas no polinômio (6.6.5) deve (ou devem) implicar em positividade.

Vamos analisar o valor do polinômio (6.6.5) no ponto $\overline{I_2}$ tal que $\overline{L_{1c}} = 0$. O motivo desta análise é estabelecer se as raízes do polinômio (6.6.5) são reais positivas (ou negativas) ou complexas. A princípio, sabemos que $\alpha_3 > \phi$ (condição (6.6.3)).

Aplicando $\overline{I_2} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\alpha_3\tau_3\mu_1} \left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right]$ no polinômio (6.6.5) e fazendo arranjos algébricos obtemos:

$$Q_7(\overline{I_2}) = - \left[\frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_5 + \gamma_2)}{q'\tau_{1H}n(\mu_3 + \mu_4)} \right] \left[\alpha_4 p' k_{L1} \left(\left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right] + \frac{1}{\mu_1} \right) \right] < 0.$$

Dessa forma, $\overline{I_2}$ está entre as raízes do polinômio (6.6.5), que são positivas sob a condição $\alpha_3 > \phi$. Devemos tomar $\overline{I_2}$ menor que a raiz positiva do polinômio (6.6.5) para que $\overline{L_{1c}} > 0$ e $\overline{I_1} > 0$.

A componente $\overline{I_2}$ é obtida resolvendo a seguinte igualdade:

$$k_L - \mu_L' \overline{L_c} + \left(\frac{(\mu_3 + \mu_4)n(-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H)}{\gamma_2 + \mu_5} \right) \overline{L_c} \overline{I_1} + \left(\frac{\tau_{TP}\tau_3\mu_1}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \overline{L_c} \overline{I_2} = 0. \quad (6.6.6)$$

Ao substituir as expressões de $\overline{L_c}$ e $\overline{I_1}$ em (6.6.6), obtemos um polinômio de grau três. Os coeficiente deste polinômio são extensos, por este motivo estão expressos no Apêndice, mas considere o polinômio para $\overline{I_2}$:

$$Q_8(\overline{I_2}) = B_1 \overline{I_2}^3 + B_2 \overline{I_2}^2 + B_3 \overline{I_2} + B_4. \quad (6.6.7)$$

As raízes do polinômio (6.6.7) deve (ou devem) satisfazer:

$$I_2^* = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\alpha_3\tau_3\mu_1} \left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right] > \overline{I_2} > 0 \quad \text{e} \quad Q_7(\overline{I_2}) > 0.$$

Através dos testes numéricos, que serão apresentados abaixo, concluimos que só existirá viabilidade biológica quando $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$. Dessa forma, vamos variar os parâmetros de infecção α_1 e α_3 .

Nos testes seguintes, vamos determinar as raízes dos polinômios (6.6.5) e (6.6.7), o limitante para condição biológica de $\overline{L_{1c}}$ e $\overline{I_1}$.

A tabela 6.6 fornece os parâmetros utilizados nos testes numéricos:

Tabela 6.6: Parâmetros para determinar as raízes de $Q_7(\overline{I_1}) = 0$ e $Q_8(\overline{I_2}) = 0$.

μ_1	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5	μ'_{L1}	μ'_L	μ_c	γ_1	α_4	q'	τ_H	γ_2
0,2	0,2	0,2	0,1	0,18	0,2	0,2	0,2	0,05	0,4	0,2	1	0,01
τ_3	τ_{1T}	τ_T	p'	p	k_c	k_{L1}	α_2	n	1-p-q	q	τ_{1H}	k_L
1	1	1	0,16	0,16	0,2	0,2	0,4	1	0,68	0,16	1	0,2

Lembrando que a condição (6.6.3) deve ser satisfeita.

- Considerando: $\alpha_1 = 0,61$, $\alpha_3 = 0,26$, $\beta_1^{th} = 0,6268$, $\beta_3^{th} = 0,33$ e $I_2^* = 0,03846$,

Raízes de $\overline{I_1}$	2,2850	-0,1840	
Raízes de $\overline{I_2}$	-4,2880	0,9623	-0,1727

- Considerando: $\alpha_1 = 0,62$, $\alpha_3 = 0,27$, $\beta_1^{th} = 0,6268$, $\beta_3^{th} = 0,33$ e $I_2^* = 0,0740$,

Raízes de $\overline{I_1}$	2,2883	-0,1517	
Raízes de $\overline{I_2}$	-4,26120	0,9808	-0,1433

- Considerando: $\alpha_1 = 0,64$, $\alpha_3 = 0,29$, $\beta_1^{th} = 0,6268$, $\beta_3^{th} = 0,33$ e $I_2^* = 0,1379$,

Raízes de $\overline{I_1}$	2,2943	-0,0939	
Raízes de $\overline{I_2}$	-4,2132	1,0152	-0,0912

- Considerando: $\alpha_1 = 0,69$, $\alpha_3 = 0,34$, $\beta_1^{th} = 0,6268$, $\beta_3^{th} = 0,33$ e $I_2^* = 0,2647$,

Raízes de $\overline{I_1}$	2,3072	0,0199	
Raízes de $\overline{I_2}$	-4,1184	1,0880	0,0096

Como já dito, o polinômio (6.6.5) possui duas raízes reais positivas quando $\alpha_3 > \beta_3^{th}$. Perceba que quando $\alpha_3 < \beta_3^{th}$, não há viabilidade biológica para $\overline{I_1}$, pois sua concentração se torna negativa. Apenas quando $\alpha_3 > \beta_3^{th}$ existem ambas raízes, obtemos uma raiz para o polinômio (6.6.7) menor que a menor raiz do polinômio (6.6.5), assim a condição $Q_7(\overline{I_2}) > 0$ é satisfeita.

Como estamos trabalhando na região biologicamente viável Ω_2 , positivamente invariante, as raízes negativas de I_2 são instáveis, pois uma vez que tomamos pontos no interior de Ω_2 , o fluxo se mantém em Ω_2 .

Vamos aplicar o ponto $P_3 = (\overline{L_c}, \overline{L_{1c}}, \overline{I_1}, \overline{C}, \overline{I_2})$ na matriz Jacobiana:

$$J(P_3) = \begin{pmatrix} J_0 & 0 & J_1 & 0 & J_2 \\ 0 & J_3 & J_4 & 0 & J_5 \\ \frac{\alpha_1 j(n(\mu_3 + \mu_4))}{\mu_5 + \gamma_2}(Q_1(I_2)) & -\alpha_2 q'(Q_1(I_2)) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_c - \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} & J_6 \\ 0 & -\alpha_4 p' I_2 & 0 & \frac{\alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} & 0 \end{pmatrix}$$

em que:

$$\begin{aligned} J_0 &= -\mu'_L + \frac{-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H}{q'\tau_{1H}} \left(\frac{q'\tau_{1H}n(\mu_3 + \mu_4)}{\mu_5 + \gamma_2} \right) Q_1(I_2) + \frac{\mu'p\tau_3\tau_T I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \\ J_1 &= \left(\frac{q\tau_H}{\alpha_1(1-p-q)} - 1 \right) \left[\frac{\alpha_2 q' \mu_1}{\alpha_4 p'} \left(\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} - 1 \right) + \mu_3 + \mu_4 \right] \\ J_2 &= \frac{\mu_1 p \tau_3 \tau_T (\gamma_2 + \mu_5)}{\alpha_1(1-p-q)n(\mu_3 + \mu_4)(\gamma_1 + \mu_2)} \left[\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 q' \mu_1}{\alpha_4 p'} \left(\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} - 1 \right) \right] \\ J_3 &= -\frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_1} \left[\frac{1}{\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} - 1} \right] \\ J_4 &= \frac{(\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H} \mu_1}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} \left[\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} - 1 \right] \\ J_5 &= \frac{\mu_1^2 \tau_{1T} \tau_3}{\alpha_4 (\gamma_1 + \mu_2)} \left[\frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2} - 1 \right] \\ J_6 &= -\frac{\alpha_3 k_c \mu_1 \tau_3}{(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c + \alpha_3 \mu_1 \tau_3 I_2}. \end{aligned}$$

O polinômio característico é determinado pelo determinante de $J(P_3)$:

$$\Phi_3(x) = -x^5 + A_1 x^4 + D_1 x^3 + D_2 x^2 + D_3 x + D_4 \quad (6.6.8)$$

$$D_1 = A_2 + A_3 + A_4$$

$$D_2 = A_5 A_6 + A_7 + A_8 + A_9 + A_{10}$$

$$D_3 = A_{11} + A_{12} + A_{13} + A_{17} A_{16} + A_{14} A_{15}$$

$$D_4 = A_{18} + A_{19} A_{20} + A_{21} A_{22}.$$

Os coeficientes do polinômio (6.6.8) estão definidos no Apêndice.

Conjectura 4. O ponto P_3 é local e assintoticamente estável se $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$.

Demonstração. De fato, como já explicitado nos testes numéricos, temos que só há a possibilidade de existência de $\overline{I_1}$ e $\overline{I_2}$ se $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$. A verificação de que os autovalores têm parte real negativa segue abaixo via simulações numéricas. Lembrando que $\alpha_3 > \phi = 0,25$ (condição (6.6.3)):

- Tomando $\alpha_1 = 0,6$, $\alpha_3 = 0,26$, $\beta_1^{th} = 0,627$ e $\beta_3^{th} = 0,33$

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,182	0,041	-0,111+0,0239i	-0,111-0,0239i	-0,336

- Tomando $\alpha_1 = 0,62$, $\alpha_3 = 0,28$, $\beta_1^{th} = 0,627$ e $\beta_3^{th} = 0,33$

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,185	0,0435	-0,114+0,022i	-0,114-0,022i	-0,344

- Tomando $\alpha_1 = 0,63$, $\alpha_3 = 0,29$, $\beta_1^{th} = 0,627$ e $\beta_3^{th} = 0,33$

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
0,187	0,045	-0,115+0,021i	-0,115-0,021i	-0,348

- Tomando $\alpha_1 = 0,68$, $\alpha_3 = 0,34$, $\beta_1^{th} = 0,627$ e $\beta_3^{th} = 0,33$

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
-0,001	-0,196	-0,100+0,183i	-0,100-0,183i	-0,189

□

6.7 Discussões

Como no capítulo 5, faremos nesta seção comparações dos pontos de equilíbrio segundo aspectos qualitativos. No modelo estudado neste capítulo, **MIC**, obtemos dois limiares: β_1^{th} (6.1.2) e β_3^{th} (6.1.3). Dependendo dos valores tomados por α_1 e α_3 , podemos mudar a estabilidade de cada ponto estacionário.

No primeiro ponto analisado não há presença de células infectadas por vírus e protozoários, dessa forma os *linfócitos T CD8* não foram ativados, logo os termos de proporcionalidade dos *linfócitos* L_{1H} e L_{1T} são $p' = q' = 0$ (4.2.4). Segue que:

$$\beta_1^{th} = \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu_L'}{n(1-p-q)k_L} = \alpha_1^{th} \quad \text{e} \quad \beta_3^{th} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{k_c\tau_3} = \alpha_3^{th}.$$

Já o ponto P_1 , representa a presença de células infectadas por vírus e ausência de células infectadas por protozoário. Assim ocorreu apenas a ativação de L_{1H} , $q' \neq 0$. Entretanto, não ocorreu a ativação de L_{1T} , logo $p' = 0$. Uma das condições de estabilidade é $\alpha_3 < \beta^{**}$, onde β^{**} é dado pela equação (6.4.9). Temos que $\beta^{**} > \beta_3^{th}$ (desigualdade 6.4.11). Esta condição não nos diz nada à respeito de α_3 e β_3^{th} , pois até o momento consideramos $p' \neq 0$. Agora com $p' = 0$:

$$\beta_3^{th} = \beta^{**} = \frac{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c}{k_c\tau_3} = \alpha_3^{th},$$

portanto $\alpha_3 < \beta_3^{th} = \beta^{**}$ com $p' = 0$.

No ponto P_2 , temos ausência de células infectadas por vírus e assim não há ativação de L_{1H} , logo $q' = 0$. Como há presença de células infectadas por protozoários, L_{1T} é ativado, logo $p' \neq 0$. Uma das condições de estabilidade local foi dada por $\alpha_1 < \delta$. Considerando $q' = 0$ temos que:

$$\delta = \frac{\gamma_2 + \mu_5}{n(1-p-q)k_L} \left[\mu'_L - \frac{\bar{I}_2\mu_1\tau_3\tau_T p}{\gamma_1 + \mu_2} \right] < \beta_1^{th} = \frac{\gamma_2 + \mu_5}{n(1-p-q)k_L},$$

logo $\alpha_1 < \beta_1^{th}$.

O último ponto, P_3 , que representa a co-infecção, mostra que o sistema imunológico ativou as principais células de defesa, L_{1T} e L_{1H} . Dessa forma $q' \neq 0$ e $p' \neq 0$. Portanto:

$$\beta_1^{th} = \frac{\gamma_2 + \mu_5}{n(1-p-q)k_L} \left(1 + \frac{\alpha_2 k_{l1} q'}{(\mu_3 + \mu_4)\mu'_{L1}} \right) \quad \text{e} \quad \beta_3^{th} = \frac{(\gamma_1 + \mu_2)\mu_c}{k_c\tau_3} \left(1 + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu'_{L1}\mu_1} \right).$$

Vamos fazer simulações numéricas para obter mais informações sobre o comportamento dinâmico do modelo em torno dos pontos estacionários.

Serão consideradas duas situações:

- expansão clonal de L_H , τ_H^* , acima de β_1^{th} ;
- expansão clonal de L_H , τ_H^* , abaixo de β_1^{th} ;

Isso se faz necessários pois, ao estudarmos a estabilidade do ponto P_1 , ausência de células infectadas por *T. cruzi*, foi constatado que a expansão clonal de L_H é um fator que influencia na infecção por vírus, pois quando $\tau_H^* > \beta_1^{th}$ o sistema imunológico consegue manter baixa a quantidade de células infectadas por vírus, devido ao grande número de *linfócitos T CD8* ativados (diagrama 6.3). Assim quanto mais células infectadas por vírus, maior é o número de *linfócitos T CD8* e, logo, o controle sobre vírus. Entretanto, quando $\tau_H^* < \beta_1^{th}$ o sistema imunológico não está preparado a ponto de controlar o crescimento de células infectadas por vírus e assim o número de células infectadas cresce.

A primeira simulação será feita no caso em que $\tau_H^* > \beta_1^{th}$, figura 6.8. A tabela 6.7 foi utilizada para fazer tais simulações.

Tabela 6.7: Valores dos parâmetros para gráfico para análise qualitativa e quantitativa de MIC.

τ_{1T}	μ_1	μ_{L1}	μ_c	μ_2	μ_3	μ_4	μ_5
1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,3
μ_L	μ_t	k_L	k_c	k_b	γ_1	α_2	μ_1
0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05	0,4	0,1
γ_2	τ_H	τ_T	τ_3	τ_5	1-p-q	q	n
0,01	1	1	1	1	0,68	0,16	1
b_1	c	p	τ_{1H}	p'	q'	α_4	k_{L1}
0,001	0,4	0,16	1	0,16	0,16	0,4	0,1

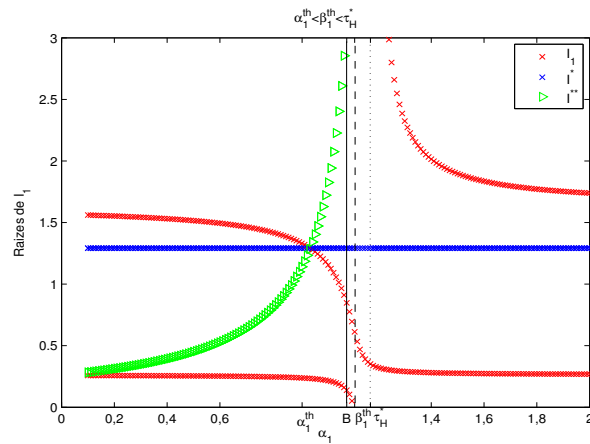


Figura 6.7: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_1(\overline{I_1}) = 0$. Caso em que $\alpha_1^{th} = 0,91$, $\tau_H^* = 1,17$ e $\beta_1^{th} = 1,11$.

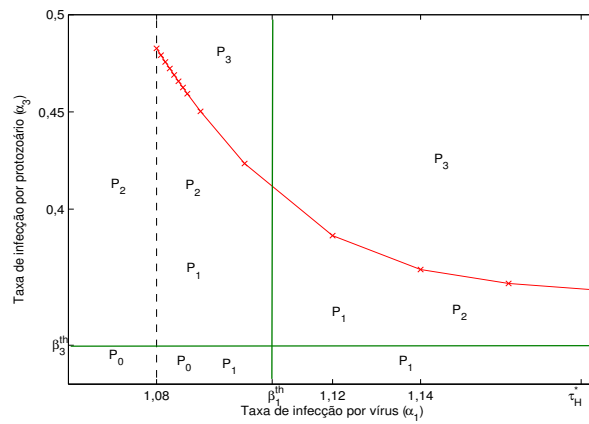


Figura 6.8: Comportamento qualitativo e quantitativo dos pontos estacionários-MIC.

Ao estudarmos o diagrama 5.3 da seção 5.4 (figura 6.7), obtemos uma região em que haviam duas raízes biologicamente viáveis em que uma era estável e a outra instável. Tal região era determinada pelo intervalo $[B, \beta_1^{th}]$ ($B=1,08$). Lembrando que a raiz do ramo superior é atratora segundo o ponto inicial escolhido. Logo, as coordenadas do ponto inicial na simulação numérica serão escolhidas em função das raízes do ramo superior e inferior, ou seja, vamos tomar a componente $\bar{I}_1$ como raiz do polinômio (6.4.4) e as demais são dadas pelo ponto $P_1 = (\bar{L}_c, \bar{L}_{1c}, \bar{I}_1, \bar{C}, 0)$ (seção 5.4). A coordenada de $\bar{I}_2$ será tomada de forma independente, pois em P_1 temos $\bar{I}_2 = 0$.

Considerando o caso em que $\alpha_1 < B$ e $\alpha_3 < \beta_3^{th}$ temos a estabilidade de P_0 , não importando o ponto inicial. Tomando $\alpha_1 < B$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$, temos a estabilidade de P_2 , não importando o ponto inicial.

As mudanças das regiões de atração começam quando tomamos $\alpha_1 > B$, região que na figura 6.7 aparecem duas raízes viáveis. Considerando $\alpha_3 < \beta_3^{th}$ e $B < \alpha_1 < \beta_1^{th}$ podemos ter P_0 ou P_1 atratores. O ponto atrator é definido através da escolha da condição inicial para I_2 . Na seção 5.4 do capítulo 5, concluiu-se do diagrama 6.3 que no intervalo $[B, \beta_1^{th}]$ as raízes do ramo superior eram atratoras, do ramo inferior repulsoras e trivial atratora, ou seja, poderíamos ter P_1 ou P_0 , já que $\bar{I}_2 = 0$ era tomado com condição inicial. Assim, a condição inicial era a condição que determinava qual seria o ponto atrator. Considerando, agora, $I_2 > 0$ inicial pequeno, o ponto atrator será P_1 . Se I_2 inicial é relativamente grande, P_0 será o atrator.

A influência da escolha da condição inicial nesta região, no comportamento da solução, é explicada da seguinte forma: dado ponto inicial de $I_2 > 0$ pequeno, há um estímulo pequeno aos *linfócitos T CD8* e, dessa forma, as células infectadas por vírus conseguem se manter no organismo. No caso em que a concentração de I_2 é grande, ou seja sua concentração, o estímulo aos *linfócitos T CD8* é suficiente para estabelecer uma resposta contra as células infectadas por vírus e assim eliminá-las. Como as condições para que haja $\bar{I}_2 \neq 0$ não é satisfeita, $\alpha_3 > \beta_3^{th}$, mesmo tomando um I_2 inicial muito grande, termos apenas P_1 ou P_2 .

Uma situação interessante ocorre quando estamos na região $\alpha_1^{th} > \alpha_1 > B$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$. Lembrando que B foi determinado através de simulações numéricas na seção 5.4. Nesta região podemos ter P_1 ou P_2 atratores. Como anteriormente, a condição inicial determina qual será o ponto atrator. Considerando, ainda, as raízes do ramo superior ou ramo inferior do polinômio (6.4.4), diagrama 5.4 figura 6.7. Caso seja tomado a condição inicial como as coordenadas em função do ramo inferior e I_2 inicial pequeno, teremos o ponto P_1 atrator. Neste caso, as coordenadas do ponto P_1 são dadas em função da raiz do ramo superior. Entretanto se I_2 é grande, teremos P_2 atrator. O mesmo se repete tomando as raízes do ramo superior, se I_2 é pequeno, teremos o ponto P_1 atrator. Se I_2 é grande, teremos o ponto P_2 atrator. As coordenadas novamente de P_1 são em função da raiz do ramo superior. Biologicamente, se I_2 inicial é grande, os estímulos aos *linfócitos T CD8* são suficientes para que ocorra a eliminação de células infectadas por vírus, mas não as células infectadas por protozoário, pois uma condição necessária para a existência de células infectadas por vírus é $\alpha_1 > \beta_1^{th}$. Entretanto, quando I_2 inicial é pequeno, os estímulos são pequenos aos *linfócitos T CD8*, mas suficientes para eliminar as células infectadas por protozoário.

A mesma situação temos quando $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$, temos P_1 ou P_2 atratores. A condição para que o ponto P_3 seja atrator é $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e α_3 acima da curva simulada (figura 6.8).

A figura 6.10 mostra a simulação no caso em que $\tau_H^* < \beta_1^{th}$. A medida que α_1 cresce, com valores maiores que β_1^{th} , os valores de $\overline{I}_1$ crescem também.

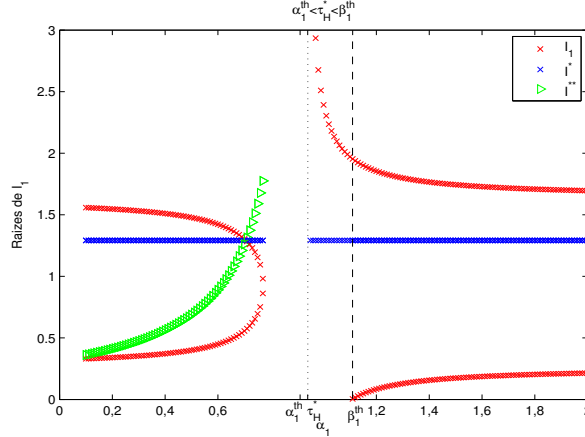


Figura 6.9: Diagrama de bifurcação para raízes de $Q_1(\overline{I}_1) = 0$. Caso em que $\alpha_1^{th} = 0,91$, $\tau_H^* = 1,066$ e $\beta_1^{th} = 1,11$.

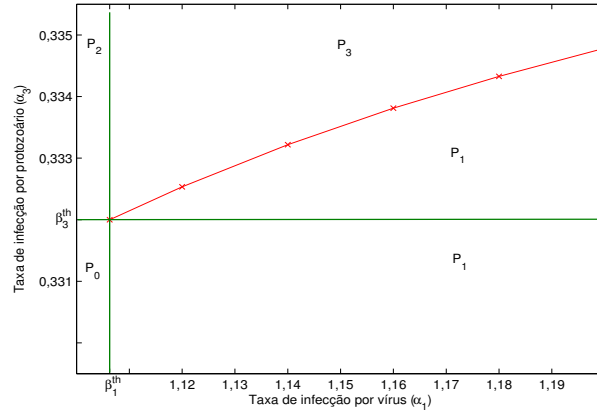


Figura 6.10: Comportamento qualitativo e quantitativo dos pontos estacionários-MIH.

Neste caso a expansão clonal é menor que β_1^{th} . Por este motivo as células infectadas crescem, como descrito no diagrama 5.2 da seção 5.4, figura 6.9. A figura 6.10 mostra que devido a uma expansão clonal menor que β_1^{th} , a situação de co-infecção se tornou mais difícil, pois α_3 deve ser maior que seu limiar e β^{**} .

Na região em que $\alpha_1 < \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 < \beta_3^{th}$ temos P_0 independente da condição inicial. Em $\alpha_1 < \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$ temos P_2 atrator independente da condição inicial escolhido. Tomando $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e $\alpha_3 > \beta_3^{th}$, mas inferior aos pontos simulados vermelhos na figura 6.10, temos o ponto P_1 atrator, independente da escolha da condição inicial. A condição para termos P_3 atrator é $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e α_3 superior a curva simulada vermelha, figura 6.10, independente do ponto inicial escolhido.

Nesta situação, $\tau_H^* < \beta_1^{th}$, como há uma expansão clonal menor, há uma quantidade

menor de *linfócitos T CD8* específicos para atacar células infectadas por vírus. Dessa forma é mais propício o crescimento de células infectadas por vírus, que consequentemente, faz com que os *linfócitos T CD8* cresçam. Isso faz com que o ataque às células infectadas por protozoário sejam rechaçadas. Assim, a região de co-infecção se torna mais “estreita”.

6.8 Eficiência do sistema imunológico

Vamos fazer uma análise da resposta do sistema imunológico, que mostrará quais devem ser as repostas imunológicas para que o organismo consiga rechaçar a infecção. Dessa forma vamos considerar:

$$F(\alpha_1, \alpha_2) = R_{vL} = \frac{\alpha_1}{\beta_1^{th}} = \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)} \left[\frac{1}{1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)}} \right], \quad (6.8.1)$$

em que F está definida em $A = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x \geq 0, y \geq 0\}$. F representa o progresso da infecção viral em função dos parâmetros de infecção do vírus e eficiência de *linfócitos T CD8*, ataque de células infectadas por vírus.

Sabemos que, se $R_{vL} > 1$ a infecção viral irá progredir. Caso $R_{vL} < 1$, o organismo consegue estabelecer uma resposta eficiente (interpretação de (6.2.1)). Por estas razões, vamos analisar a curva de nível $F(\alpha_1, \alpha_2) = 1$ e assim determinar relações mais precisas de entre α_1 e α_2 :

$$F(\alpha_1, \alpha_2) = 1 \Rightarrow \frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)} = 1 + \frac{\alpha_2 k_{L1} q'}{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)}.$$

Vamos colocar α_2 em função de α_1 para que, dado parâmetro de infecção viral, saibamos qual deve ser a resposta imunológica para que $F(\alpha_1, \alpha_2) \leq 1$. Logo,

$$\alpha_2 = F_1(\alpha_1) = \frac{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)}{k_{L1} q'} \left[\frac{\alpha_1 n(1-p-q)k_L}{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L} - 1 \right] = \frac{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)}{k_{L1} q'} \left[\frac{\alpha_1}{\alpha_1^{th}} - 1 \right]. \quad (6.8.2)$$

A função F_1 está definida em $A_1 = \{x \in \mathbb{R} : x > \alpha_1^{th}\}$ (x deve ser maior que α_1^{th} pois $\alpha_2 > 0$).

Como F_1 é uma função linear, a região acima da reta F_1 representa a eficiência do sistema imunológico, fazendo com que $R_{vL} = F(\alpha_1, \alpha_2) < 1$. Portanto, a infecção é controlada e pode até ser eliminada. Já a região abaixo da reta F_1 , representa que o sistema imunológico não conseguiu conter o avanço da infecção, logo esta se estabelece no organismo.

Observe que:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu'_L(\gamma_2 + \mu_5)}{n(1-p-q)k_L}$$

cresce se o efeito do medicamento contra o *vírus HIV* é eficiente, ou a taxa de mortalidade do *vírus HIV* cresce. A única intervenção de fato que podemos fazer é em γ_2 , o medicamento. Segue que quanto mais eficiente é o medicamento e/ou maior a mortalidade dos

vírus, maior é α_1^{th} , sendo mais difícil o parâmetro α_1 atingir valores para chegar na região abaixo da reta F_1 .

Uma forma de analisar o crescimento de F_1 é o coeficiente angular. Dessa forma, determinaremos qual parâmetro é mais sensível ao crescimento/decrescimento do coeficiente angular, ou seja, qual parâmetro tem maior influência.

Como F_1 é contínua e derivável em A_1 , podemos definir sua derivada. Definimos:

$$\frac{dF_1(\alpha_1)}{d\alpha_1} = \frac{\mu'_{L1}(\mu_3 + \mu_4)n(1 - p - q)k_L}{k_{L1}q'\mu_L(\gamma_2 + \mu_5)}. \quad (6.8.3)$$

Assim, a equação (6.8.3) decresce quando γ_2 cresce, dado que este é o único parâmetro que temos um certo controle. Entretanto, o crescimento de γ_2 garante que o coeficiente angular irá diminuir mas as chances de livrar o organismo da doença sejam maiores é duvidoso, pois o tratamento é difícil e depende da adaptação de cada organismo. É fato que o tratamento é extremamente complexo. O indivíduo que é aidético toma um coquetel de medicamentos, uma combinação de pelo menos três antirretrovirais, sendo dois de classes diferentes [34].

De forma análoga, vamos estabelecer a seguinte função para infecção por *T. cruzi* e a eficiência de *linfócitos TCD8* específicos:

$$G(\alpha_3, \alpha_4) = R_{tL} = \frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} = \frac{\alpha_3\tau_3k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)} \left[\frac{1}{1 + \frac{\alpha_4k_{L1}p'}{\mu_{L1}\mu_1}} \right], \quad (6.8.4)$$

em que G está definida em $B = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x \geq 0, y \geq 0\}$. G representa o progresso da infecção pelo *Tripanossoma cruzi*, em função da taxa de infecção pelo protozoário e a eficiência dos *linfócitos T CD8*, ao atuar contra células infectadas pelo protozoário. Vamos proceder da mesma forma, tomando a curva de nível $G(\alpha_3, \alpha_4) = 1$, pois sabemos da interpretação de 6.2.2, que $R_{tL} > 1$ indica que o protozoário tem progresso na infecção e se estabelece no organismo. Caso $R_{tL} < 1$, indica que o sistema imunológico conseguiu estabelecer uma resposta eficiente à infecção.

Assim,

$$G(\alpha_3, \alpha_4) = 1 \Rightarrow \frac{\alpha_3}{\beta_3^{th}} = \frac{\alpha_3\tau_3k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)} = 1 + \frac{\alpha_4k_{L1}p'}{\mu_{L1}\mu_1}.$$

Vamos definir uma função em que α_4 está em função de α_3 , pois assim dado força de infecção por parte do *T. cruzi*, saberemos o quanto deve ser a atuação de *linfócitos T CD8* para controlar ou eliminar a infecção:

$$\alpha_4 = G_1(\alpha_3) = \frac{\mu'_{L1}\mu_1}{k_{L1}p'} \left[\frac{\alpha_3\tau_3k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)} - 1 \right] = \frac{\mu'_{L1}\mu_1}{k_{L1}p'} \left[\frac{\alpha_3}{\phi} - 1 \right], \quad (6.8.5)$$

em que G_1 é definida em $B_1 = \{x \in \mathbb{R} : x > \phi\}$ e ϕ é descrito por (6.5.4).

Como no caso anterior G_1 é uma função linear, logo, temos duas regiões. A região acima da reta G_1 , representa a ausência de células infectadas por *T. cruzi*, ou seja, ausência de *T. cruzi*, pois o sistema imunológico conseguiu oferecer uma resposta eficiente. A região abaixo da reta G_1 representa a presença de *T. cruzi*, ou seja, o sistema imunológico não conseguiu oferecer uma resposta eficiente para combater a infecção.

Da mesma forma:

$$\phi = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c},$$

podemos apenas intervir em ϕ , para que ele cresça aumentando o parâmetro γ_1 , eficiência do medicamento anti *T. cruzi*. Consequentemente se o medicamento for eficiente, fará com que μ_2 , taxa de mortalidade de *T. cruzi* cresça.

Vamos analisar o crescimento de G_1 por seu coeficiente angular. Como G_1 é contínua e derivável em B_1 , podemos analisar sua derivada:

$$\frac{dG_1}{d\alpha_3} = \frac{\mu'_{L1}\mu_1\tau_3k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)k_{L1}p}. \quad (6.8.6)$$

Analisando a igualdade (6.8.6), quando γ_1 cresce o quociente decresce. Como γ_1 é um parâmetro que indica a eficiência de medicamento, no combate ao *T. cruzi*, e é o único que temos um certo controle.

6.9 Considerações aos limiares

Alguns vírus persistem *in vivo* no organismo humano até que a imunidade sofra uma queda. Este comportamento é denominado latência. Por exemplo, o vírus do herpes. O vírus do herpes simples, herpes labial, após sofrer com uma resposta eficiente do sistema imunológico, persiste em estado latente nos neurônios sensoriais. O organismo não o “enxerga”, pois os neurônios conduzem poucos níveis de moléculas MHC de classe I, tornando mais difícil os *linfócitos T CD8* reconhecê-los [30].

De forma parecida, o vírus *HIV* permanece em estado latente no organismo humano. Segundo [31], o vírus *HIV* permanece latente na medula óssea. Assim, como o vírus da herpes, vírus *HIV* torna-se a replicar quando o sistema imunológico sofre uma baixa.

Embora os pacientes com defeitos de células *B* possam enfrentar muitos patógenos, os pacientes com comprometimento de células *T* são altamente suscetíveis a uma variedade maior de agentes infecciosos. As causas de defeito da formação de células *T* são várias. Podemos destacar defeitos genéticos, como é o caso dos portadores de **imunodeficiência combinada grave**. Em tais portadores desta imunodeficiência, as células *T* falham em se desenvolver, devido a uma mutação na cadeia γ comum a diversos receptores de citocinas [32].

No início da infecção por vírus *HIV*, o organismo não está pronto para estabelecer uma resposta imunológica eficiente, pois não possui células de memória. Dessa forma, vamos considerar o caso em que a taxa de eliminação de células infectadas por vírus *HIV* é nula, $\alpha_2 = 0$, ou seja, o organismo não consegue estabelecer uma resposta eficiente para combater o vírus *HIV*. Neste caso nós temos a ativação dos *linfócitos T CD8*.

Temos:

$$\beta_1^{th} = \frac{(\gamma_2 + \mu_5)\mu'_L}{n(1 - p - q)k_L} = \alpha_1^{th}.$$

Segue que $R_{vL} = R_v$. Para que o vírus tenha progresso no organismo, a força da infecção deve ser menor, facilitando sua disseminação. O início da infecção viral é desencadeada quando $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$.

É mais complicado fazer uma comparação de eficiência entre R_t (equação (5.2.2)) e R_{tL} (equação (6.2.2)). Quando o organismo está despreparado, ou seja, suscetível às infecções, os *linfócitos B* e *linfócitos T CD4* não foram ativados, dessa forma $b_1 = \alpha_4 = 0$ e chegamos na igualdade:

$$R_{tL} = R_t = \frac{\alpha_3 \tau_3 k_c}{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}.$$

Se pensarmos no contexto biológico após uma queda do sistema imunológico, principalmente na concentração de *linfócitos T CD4*, a replicação de *T. cruzi* se inicia. Supondo que o organismo só irá “enxergar” a presença de *tripomastigotas* (formas circulantes de *T. cruzi*) quando sua concentração for alta, teremos uma ativação de *linfócitos T* e *linfócitos B*.

Supondo que a ativação de *linfócitos T* específicos na atuação contra células infectadas I_1 ainda não tenha ocorrido, $p' = 0$, então temos:

$$\alpha_1^{th} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c} \left[1 + \frac{b_1 dk_b \mu'_L}{\mu_2(\mu'_t \mu'_L - \tau_5 dq k_L)} \right] > \beta_3^{th} = \frac{\mu_c(\gamma_1 + \mu_2)}{\tau_3 k_c},$$

assim, em um estágio inicial da reativação da Doença de Chagas, o *T. cruzi* deve resistir o ataque de *linfócitos B*. A tendência é uma reabilitação do sistema imunológico, principalmente por parte dos *linfócitos T*, que após uma infecção prévia, estarão pré ativados. Entretanto, a infecção viral é o grande entrave de L_c e L_{1c} . Assim a longo prazo teríamos uma queda na eficiência de L_{1c} (α_4), pois são pouco ativados por L_c . Consequentemente as células *células B* também serão pouco ativadas.

Capítulo 7

Conclusões

O sistema imunológico é, de fato, extremamente complexo. Existem inúmeras variáveis que interagem entre si e, que de certa forma, influenciam na resposta imunológica. A depender das células envolvidas e do tipo de infecção, o organismo estabelece uma resposta específica.

Após a construção do primeiro modelo (4.1), mais completo e complexo, fizemos várias simplificações e obtivemos dois submodelos: modelo da Imunidade Humoral e modelo da Imunidade Celular. A análise de estabilidade de tais modelos foi fundamental para extrair informações do comportamento dinâmico das imunidades.

Analizando o modelo MIH, obtivemos quatro cenários que descrevem a dinâmica deste modelo em torno dos pontos estacionários. Dois importantes limiares, ao analisar o ponto trivial, foram determinados. Esses limiares, α_1^{th} e α_3^{th} , apresentados respectivamente por (5.1.5) e (5.1.6), são parâmetros que dão a qualidade de cada ponto estacionário (estável/instável). A análise de estabilidade local nos permitiu estabelecer as condições necessárias para que ocorressem as infecções ou co-infecções.

No caso em que não há presença de células infectadas por *vírus HIV* e *T. cruzi*, concluiu-se que o ponto P_0 , situação em que não há infecção, é local e assintoticamente estável se o número médio de vírus e protozoários secundários é menor que um, ou seja, $R_v < 1$ ($\alpha_1 < \alpha_1^{th}$) e $R_t < 1$ ($\alpha_3 < \alpha_3^{th}$). Na situação em que há presença de *vírus HIV* e não há presença de *T. cruzi*, concluiu-se que o ponto P_1 é local e assintoticamente estável se $R_v > 1$ ($\alpha_1 > \alpha_1^{th}$) e $R_t < 1$ ($\alpha_3 < \alpha^{**} < \alpha_3^{th}$), ou seja, a infecção viral evolui através das infecções de *linfócitos T CD4* não ativos por vírus, enquanto que a infecção pelo protozoário não se estabelece. Neste ponto, pode-se verificar que quando $\alpha_1 > \alpha_1^{th}$, temos $\alpha_3^{th} > \alpha^{**}$. O ponto P_2 representa o estágio em que há *T. cruzi* circulante e não há células infectadas por *vírus HIV*. O ponto P_2 é local e assintoticamente estável se $R_v < 1$ ($\alpha_1 < \alpha_1^{th}$) e $R_t > 1$ ($\alpha_3 > \alpha_3^{th}$), ou seja, há uma evolução na infecção do protozoário, entretanto o vírus não se desenvolve.

O ponto da co-infecção, presença de vírus e protozoário, é o estágio clínico crítico. Há replicação viral e do protozoário no organismo. Isso mostra que o sistema imunológico humoral não conseguiu estabelecer uma resposta eficiente diante de ambas infecções. O ponto P_3 é local e assintoticamente estável se $R_v > 1$ ($\alpha_1 > \alpha_1^{th}$) e $R_t > 1$ ($\alpha_3 > \alpha_3^{th}$).

Através das simulações numéricas, podemos concluir que a infecção viral facilita a co-infecção pois, não necessariamente os parâmetros de infecção, α_1 e α_3 , devem ser maiores

que seus respectivos limiares para ocorrer a co-infecção, como visto na figura 5.5. Reciprocamente, o protozoário também “ajuda” o vírus, mas não na mesma intensidade. Isso ocorre pois o *vírus HIV* infecta as células L_c , *linfócitos T CD4*, que ativam outras células de defesa. Assim, não há ativação e o sistema imunológico torna-se inócuo. Logo, o protozoário da início ao processo de reativação.

O protozoário determina um estágio de morbimortalidade.

O modelo MIH apresentou, de forma simplificada, que a imunidade humoral é muito importante para reativação da Doença de Chagas. A imunidade humoral é a primeira resposta que o sistema imunológico oferece. Caso esta resposta não seja suficiente para eliminar a co-infecção, a imunidade celular torna-se essencial.

O modelo MIC aborda a co-infecção com a resposta imunológica dos *linfócitos T CD8* citotóxicos, células que produzem citocinas para eliminar células infectadas. Assim, ocorreu uma ativação de células *linfócitos T CD8* e a infecção pelo protozoário é vista, apenas, de forma intracelular. Logo, o protozoário está no interior de células alvo.

Assim como no modelo MIH, o modelo MIC possui dois limiares que determinam a estabilidade dos seus pontos estacionários, β_1^{th} e β_3^{th} , apresentados respectivamente por (6.1.2) e (6.1.3). Analogamente ao modelo MIH, ao analisar a estabilidade local dos pontos estacionários, constatou-se que a presença de células infectadas por *vírus HIV* e/ou protozoário *T. cruzi* está ligada ao fato de $\alpha_1 > \beta_1^{th}$ e/ou $\alpha_3 > \beta_3^{th}$.

Em β_1^{th} e β_3^{th} , aparecem a ação de *linfócitos T CD8*, além de anticorpos. Já em α_1^{th} e α_3^{th} aparece a ação de anticorpos.

O estágio clínico da ausência de células infectadas por *vírus HIV* e *T. cruzi*, representado por P_0 , é local e assintoticamente estável se $R_{vL} < 1$ ($\alpha_1 < \beta_1^{th}$) e $R_{tL} < 1$ ($\alpha_3 < \beta_3^{th}$). Isso significa que, o sistema imunológico conseguiu estabelecer uma resposta imunológica eficaz. O seguinte ponto, P_1 , representa a presença de células infectadas por *vírus HIV* e ausência de células infectadas por protozoário. Este ponto é local e assintoticamente estável se $R_{vL} > 1$ ($\alpha_1 > \beta_1^{th}$) e $R_{tL} < 1$ ($\alpha_3 < \beta_3^{th}$). Neste estágio clínico, a expansão clonal de L_H é importante pois, caso esteja acima de β_1^{th} , a concentração em estado estacionário de $\bar{I}_1$ se mantém em uma concentração baixa, diagrama 5.3. Isso ocorre pois, a concentração de L_{1c} cresce e consegue estabelecer uma resposta para controlar o I_1 . Caso a expansão clonal de L_H seja menor que β_1^{th} , a concentração em estado estacionário de $\bar{I}_1$ cresce. Neste caso, a resposta não é suficiente para controlar o desenvolvimento do vírus, já que não houve uma expansão de L_H adequada.

A ausência de células infectadas por *vírus HIV* e presença de células infectadas por *T. cruzi* é determinada por P_2 . Neste estágio, constatou-se que a concentração em estado estacionário de *T. cruzi* é controlada por L_{1T} , *linfócitos T CD8* específicos para combater I_2 . Assim, quanto maior é τ_{1T} , expansão clonal de L_{1T} , maior é o número de *linfócitos T CD8* eliminando I_2 , diagrama 6.5.

O ponto que representa a co-infecção, P_3 , presença de células infectadas por vírus e presença de células infectadas por protozoário. O ponto P_3 é local e assintoticamente estável se $R_{vL} > 1$ ($\alpha_1 > \beta_1^{th}$) e $R_{tL} > 1$ ($\alpha_3 > \beta_3^{th}$). Assim, a imunidade celular não conseguiu estabelecer uma resposta eficiente para combater as infecções, logo, ambas se estabeleceram.

O estudo da eficiência de parte do sistema imunológico nos permitiu identificar outros parâmetros importantes e traçamos relações entre parâmetro de infecção e eficiência de linfócitos. Através da curva de nível de F (equação (6.8.1)) comparamos valores de α_1 e

α_2 e chegamos à conclusão de que quanto menor for a inclinação de F_1 (equação (6.8.2)), sua derivada, mais dificilmente a infecção viral se estabelecerá no organismo. A inclinação de F_1 está ligada principalmente à mortalidade do vírus, μ_5 , e a eficiência do medicamento γ_2 . Dessa forma, quanto maior a eficiência do medicamento mais facilmente o sistema imunológico conseguirá eliminar a infecção. O parâmetro do medicamento é o único sobre o qual temos um certo “controle”.

Analogamente, traçamos uma relação entre α_3 e α_4 , parâmetros de infecção do protozoário e eficiência de *linfócito T CD8* respectivamente. Através da curva de nível de G (equação (6.8.4)), determinamos G_1 (equação (6.8.5)). O comportamento de G_1 é semelhante ao de F_1 . Devemos minimizar a inclinação de G_1 , sua derivada, pois quanto menor for mais difícil será estabelecer-se a infecção pelo protozoário. O medicamento no combate ao *T. cruzi*, γ_1 , também aparece na derivada de G_1 e quanto mais eficiente for, menor será a derivada. A mortalidade do protozoário, μ_2 , está ligada com a eficiência do sistema imunológico pois quanto mais eficiente for, maior será a mortalidade.

Capítulo 8

Apêndice

Neste apêndice apresentaremos os *critérios de Routh-Hurwitz*, as *regras do sinal de Descartes*, os coeficientes do polinômio ?? e ??.

8.1 Routh-Hurwitz

A estabilidade de equações diferenciais ou sistemas de equações diferenciais é dada pela análise das raízes de um polinômio. A análise de estabilidade está relacionada com o sistema linear na forma vetorial:

$$\frac{dx}{dt} = Ax \quad (8.1.1)$$

em que A é a matriz do sistema linearizado, isto é, a matriz Jacobiana. As soluções são obtidas fazendo:

$$x = x_0 e^{\lambda t},$$

de 8.1.1, sendo x_0 um vetor constante e λ o autovalor que é raiz do polinômio característico

$$P(\lambda) = |A - \lambda I| = 0, \quad (8.1.2)$$

em que I é a matriz identidade. A solução $x = 0$ é estável se todas as raízes λ do polinômio característico estão no lado esquerdo do plano complexo, isto é, $Re(\lambda) < 0$. Caso isso se verifica, então $x \rightarrow 0$ exponencialmente quando $t \rightarrow \infty$, assim $x = 0$ é estável por pequenas perturbações lineares.

Suponha um sistema de n equações. O polinômio característico pode tomar a seguinte forma geral:

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0,$$

onde os coeficientes a_i , $i = 0, 1, \dots, n$ são todos reais. Vamos tomar $a_n \neq 0$, pois caso $a_n = 0$ teríamos $\lambda = 0$ como raiz e $P(\lambda)$ grau $n-1$. As condições para que os zeros de $P(\lambda)$ tenham $Re(\lambda) < 0$ são exigidas sobre os coeficientes a_i , $i = 0, 1, \dots, n$. As condições são necessárias e suficientes, tais condições são descritas pelos *critérios de Routh-Hurwitz* [36].

Tais condições exigem:

$$D_1 = a_1 > 0,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \quad D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \quad D_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & \cdots & \cdots \\ 1 & a_2 & a_4 & \cdots \\ 0 & a_1 & a_3 & \cdots \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & \cdots & a_k \end{vmatrix} > 0,$$

$k = 1, 2, \dots, n$.

Exemplo: Considere $P(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$. As condições para $Re(\lambda) < 0$ são,

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0 \quad \text{e} \quad a_1a_2 - a_3 > 0.$$

8.2 Regra do Sinal de Descartes

Teorema 6. *Dado um polinômio com coeficientes reais, o número de zeros reais positivos, p , desse polinômio não excede o número v de variações de sinal dos coeficientes. Além disso, $v-p$ é inteiro, par e não negativo [35].*

Exemplo: Seja $p(x) = 2x^5 - 3x^4 - 4x^3 + x + 1$. Veja que há duas mudanças de sinal, de 2 para -3 e de -4 para 1. Assim pela *Regra do Sinal de Descartes*, temos $v=2$. Como $v-p$ é inteiro, par e não negativo, $p=2$ ou $p=0$.

8.3 Coeficientes dos polinômios 6.6.7 e 6.6.8

$$\Phi_3(x) = -x^5 + A_1x^4 + D_1x^3 + D_2x^2 + D_3x + D_4,$$

em que:

$$\begin{aligned} D_1 &= A_2 + A_3 + A_4 \\ D_2 &= A_5A_6 + A_7 + A_8 + A_9 + A_{10} \\ D_3 &= A_{11} + A_{12} + A_{13} + A_{17}A_{16} + A_{14}A_{15} \\ D_4 &= A_{18} + A_{19}A_{20} + A_{21}A_{22}. \end{aligned}$$

Os coeficientes de 6.6.8 são definidos por:

$$\begin{aligned} A_1 &= -\mu'_L + \frac{\mu_1 p \tau_T \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} - \mu_c - \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} - \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu_1 B_1} + \frac{n(\mu_3 + \mu_4)(-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H)Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5}; \\ A_2 &= -\left[\mu'_L - \frac{\mu_1 p \tau_T \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2}\right] \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2}\right) \left[1 + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu_1 B_1}\right] - \frac{\mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3 I_2 B_1}{\gamma_1 + \mu_2}; \\ A_3 &= -\frac{\alpha_2 \mu_1^2 (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H} q' B_1 (Q_1(I_2))}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} - \frac{\alpha_3^2 \mu_1^2 \tau_3^2 k_c}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)}; \\ A_4 &= \frac{\alpha_1(1-p-q)n(\mu_3 + \mu_4)Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 \mu_1 q' B_1}{\alpha_4 p'}\right) \left[\frac{q\tau_H - \alpha_1(1-p-q)}{\alpha_1(1-p-q)}\right] + \\ &\quad + \frac{(\mu_3 + \mu_4)nQ_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \left[\mu_c + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{B_1 \mu_1} + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2}\right] (-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H); \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_5 &= \frac{\alpha_2 \mu_1^2 (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H} q' B_1 (Q_1(I_2))}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} + \frac{\alpha_3^2 \mu_1^2 \tau_3^2 k_c I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \\
&\quad + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_1 B_1} \left[\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right]; \\
A_6 &= \left[\frac{n(\mu_3 + \mu_4) Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \right] (-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H); \\
A_7 &= - \left(\frac{\alpha_1(1 - p - q) - q\tau_H}{\alpha_1(1 - p - q)} \right) \cdot \\
&\quad \cdot \left[\frac{\alpha_1(1 - p - q) n(\mu_3 + \mu_4) Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 \mu_1 q' B_1}{\alpha_4 p'} \right) \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_1 B_1} \right) \right]; \\
A_8 &= - \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \cdot \\
&\quad \cdot \left[\frac{\alpha_2 \mu_1^2 n(\mu_3 + \mu_4) B_1 q' \tau_{1H} I_2}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} + \frac{B_1 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} + \frac{\alpha_4 k_{L1} p'}{\mu_1 B_1} \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \right]; \\
A_9 &= - \frac{\alpha_3^2 \mu_1^2 k_c I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu_1 B_1} \right); \\
A_{10} &= - \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \left[\frac{\alpha_2 \mu_1^2 n(\mu_3 + \mu_4) B_1 Q_1(I_2) q' \tau_{1H} q'}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \right]; \\
A_{11} &= - \frac{B_1 \mu_1^2 (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H}}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)}; \\
A_{12} &= \frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c \mu_1^2 q' \tau_3^2 I_2 Q_1(I_2)}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \frac{\alpha_4 \mu_1 p I_2 Q_1(I_2) p' \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \left[\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 \mu_1 q' B_1}{\alpha_4 p'} \right] + \\
&\quad + \alpha_2 Q_1(I_2) q' \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \left[\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 \tau_T \tau_3 p}{\gamma_1 + \mu_2} \right]; \\
A_{13} &= - \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_T \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \cdot \\
&\quad \cdot \left[\frac{\alpha_3^2 \alpha_4 k_c k_{L1} \mu_1 \tau_3^2 I_2}{B_1 (\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_T \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) \right]; \\
A_{14} &= (-\alpha_1(1 - p - q) + q\tau_H) \left(\frac{(\mu_3 + \mu_4) n Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \right); \\
A_{15} &= \frac{\alpha_3^2 \alpha_4 k_c k_{L1} \mu_1 \tau_3^2 I_2}{B_1 (\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \\
&\quad + \left[\frac{\alpha_2 \mu_1^2 B_1 (\mu_3 + \mu_4) n Q_1(I_2) q' \tau_{1H} q'}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)} + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \right] \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right) + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2}; \\
A_{16} &= \left(-1 + \frac{q\tau_H}{\alpha_1(1 - p - q)} \right) \left[\frac{\alpha_1(1 - p - q) n(\mu_3 + \mu_4) Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 \mu_1 q' B_1}{\alpha_4 p'} \right) \right]; \\
A_{17} &= \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} + \frac{\alpha_3^2 \tau_3^2 \mu_1^2 k_c I_2}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \frac{\alpha_4 p' k_{L1}}{\mu_1 B_1} \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right);
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A_{18} &= (-\alpha_1(1-p-q) + q\tau_H) \left[\frac{\alpha_2\alpha_3^2 B_1 I_2 k_c \mu_1^4 (\mu_3 + \mu_4)^2 n^2 (Q_1(I_2))^2 q' \tau_{1H} q' \tau_3^2}{\alpha_4(\gamma_1 + \mu_2)((\gamma_2 + \mu_5)^2 p'(\mu_c(\gamma_1 + \mu_5) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2))} \right]; \\
A_{19} &= \left(\frac{q\tau_H}{\alpha_1(1-p-q)} - 1 \right) \left[\frac{\alpha_1(1-p-q)n(\mu_3 + \mu_4)Q_1(I_2)}{\gamma_2 + \mu_5} \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 B_1 \mu_1 q'}{\alpha_4 p'} \right) \right]; \\
A_{20} &= \frac{\alpha_3^2 \alpha_4 I_2 k_c k_{L1} \mu_1 p' \tau_3^2}{B_1(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} + \frac{B_1 I_2 \mu_1^2 p' \tau_{1T} \tau_3}{\gamma_1 + \mu_2} \left(\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right); \\
A_{21} &= -\frac{B_1 \mu_1^2 n q' \tau_{1H} (\mu_3 + \mu_4)}{\alpha_4 p' (\gamma_2 + \mu_5)}; \\
A_{22} &= \frac{\alpha_4 p \mu_1 p' \tau_3 \tau_T I_2 Q_1(I_2)}{\gamma_1 + \mu_2} \left(\mu_3 + \mu_4 + \frac{\alpha_2 B_1 \mu_1 q'}{\alpha_4 p'} \right) \left[\mu_c + \frac{\alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2}{\gamma_1 + \mu_2} \right] + \\
&\quad + \frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c \mu_1^2 I_2 Q_1(I_2) q' \tau_3^2}{(\gamma_1 + \mu_2)(\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) + \alpha_3 \tau_3 \mu_1 I_2)} \left(\mu'_L - \frac{I_2 \mu_1 p \tau_3 \tau_T}{\gamma_1 + \mu_2} \right);
\end{aligned}$$

Coeficientes de 6.6.7:

$$Q_2(\overline{I_2}) = B_1 \overline{I_2}^3 + B_2 \overline{I_2}^2 + B_3 \overline{I_2} + B_4.$$

em que:

$$\begin{aligned}
B_2 &= \alpha_3 \tau_3^2 \mu_1 (C_1 + C_2 + C_3) \\
B_3 &= \tau_3 (C_4 + C_5 + C_6 + C_7 + C_8 + C_9 + C_{10} + C_{11} + C_{12}) \\
B_4 &= C_{13} + C_{14} + C_{15} + C_{16} + C_{17}.
\end{aligned}$$

Os coeficientes de 6.6.7 são definidos por:

$$\begin{aligned}
B_1 &= \frac{\alpha_3^2 \mu_1^3 (\gamma_2 + \mu_5) (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - \alpha_2 \mu_1 q') \tau_3^3 (\alpha_1 (1-p-q) p' \tau_{1T} - p' q \tau_{1T} \tau_H + p q' \tau_{1H} \tau_T)}{\alpha_1 \alpha_4 (1-p-q) (\gamma_1 + \mu_2) (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}} \\
C_1 &= \alpha_3 k_L \mu_1 + \left(\frac{\alpha_3 (-\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4 + \alpha_2 \mu_1 q') (\gamma_2 + \mu_5))}{\alpha_1 \alpha_4 (1-p-q) (\mu_3 + \mu_4) n p'} \right) \cdot \\
&\quad \cdot \left[\mu'_L \mu_1 + \frac{(\alpha_1 (1-p-q) - q\tau_H) (\mu'_L \mu_1 + \alpha_4 k_{L1} p')}{q' \tau_{1H}} \right]; \\
C_2 &= + \frac{\alpha_3 k_c \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) (-\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4 + \alpha_2 \mu_1 q'))}{\alpha_1 \alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) n} \left[\frac{\tau_{1T} \tau_3 (\alpha_1 (1-p-q) - q\tau_H)}{q' \tau_{1H}} + \frac{p \tau_3 \tau_T}{p'} \right]; \\
C_3 &= \frac{2(\gamma_2 + \mu_5) (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4 - \alpha_2 \mu_1 q') \mu_c)}{\alpha_1 \alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) n} \left[\frac{k_c \tau_{1T} (\alpha_1 j - q\tau_H)}{q' \tau_{1H}} + \frac{\mu_1 p \tau_T}{p'} \right]; \\
C_4 &= \alpha_3 k_{L1} \mu_1 (2(\gamma_1 + \mu_2) \mu_c - \alpha_3 k_c \tau_3) + \\
&\quad + \frac{\alpha_3 \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L (2\alpha_2 \mu_1 q' (\mu_c(\gamma_1 + \mu_2) - \alpha_3 \tau_3 k_c) - \alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' (2\gamma_1 \mu_c + 2\mu_2 \mu_c - \alpha_3 k_c \tau_3))}{\alpha_1 \alpha_4 (1-p-q) (\mu_3 + \mu_4) n p'};
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
C_5 &= \frac{2\alpha_3 k_c (\gamma_1 + \mu_2)(\gamma_2 + \mu_5) \mu_c (\mu_1 \mu'_{L1} + \alpha_4 k_{L1} p') (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - \alpha_2 \mu_1 q') (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 \mu_1 (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}}; \\
C_6 &= \frac{\mu_1 (\gamma_1 + \mu_2)(\gamma_2 + \mu_5) \mu_c^2 (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - \alpha_2 \mu_1 q') \tau_{1T} (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H}}; \\
C_7 &= \frac{\alpha_3^2 k_c \mu_1 (\gamma_1 + \mu_5) (-2\alpha_2 \mu_1 \mu'_{L1} q' + \alpha_4 p' (\mu_3 \mu_{L1} + \mu_4 \mu'_{L1} - \alpha_2 k_{L1} q')) \tau_3 (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}}; \\
C_8 &= \frac{\alpha_3 k_c \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) \mu_c (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - 2\alpha_2 \mu_1 q') \tau_{1T} \tau_3 (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n q' \tau_{1H}}; \\
C_9 &= \frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c^2 \mu_1^2 (\gamma_2 + \mu_5) \tau_{1T} \tau_3^2 (-\alpha_1 (1 - p - q) + q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\gamma_1 + \mu_2) (\mu_3 + \mu_4) n \tau_{1H}}; \\
C_{10} &= \frac{\mu_1 (\gamma_1 + \mu_2)(\gamma_2 + \mu_5) \mu_c^2 p' (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - \alpha_2 \mu_1 q') \tau_T}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p'}; \\
C_{11} &= -\frac{\alpha_3 k_c \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) \mu_c p (\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' - 2\alpha_2 \mu_1 q') \tau_3 \tau_T}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p'}; \\
C_{12} &= -\frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c^2 \mu_1^2 (\gamma_2 + \mu_5) p q' \tau_3^2 \tau_T}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\gamma_1 + \mu_2) (\mu_3 + \mu_4) n p'}; \\
C_{13} &= k_L (\gamma_1 + \mu_2) \mu_c ((\gamma_1 + \mu_2) \mu_c - \alpha_3 k_c \tau_3) + \frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c^2 \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) \mu'_L q' \tau_3^2}{\alpha_1 \alpha_4 j (\mu_3 + \mu_4) n p'}; \\
C_{14} &= \left(\frac{(\gamma_1 + \mu_2)(\gamma_2 + \mu_5) \mu_c \mu'_L}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p'} \right) \cdot \left(\frac{(-\alpha_2 \mu_1 q' ((\gamma_1 + \mu_2) \mu_c - 2\alpha_3 \tau_3 k_c) + \alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' (\mu_c (\gamma_1 + \mu_2) - \alpha_3 \tau_3 k_c))}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p'} \right); \\
C_{15} &= \frac{(\gamma_1 + \mu_2)^2 (\gamma_2 + \mu_5) \mu_c^2 (\mu_1 \mu'_{L1} + \alpha_4 k_{L1} p') (-\alpha_4 (\mu_3 + \mu_4) p' + \alpha_2 \mu_1 q') (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) \mu_1 (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}}; \\
C_{16} &= \left(\frac{\alpha_3 k_c (\gamma_1 + \mu_2)(\gamma_2 + \mu_5) \mu_c}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}} \right) \cdot \left(\frac{(-2\alpha_2 \mu_1 \mu_{L1} q' + \alpha_4 p' (\mu_3 \mu'_{L1} + \mu_4 \mu'_{L1} - \alpha_2 k_{L1} q')) \tau_3 (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p' q' \tau_{1H}} \right); \\
C_{17} &= \frac{\alpha_2 \alpha_3^2 k_c^2 \mu_1 (\gamma_2 + \mu_5) \mu'_{L1} \tau_3^2 (\alpha_1 (1 - p - q) - q\tau_H)}{\alpha_1 \alpha_4 (1 - p - q) (\mu_3 + \mu_4) n p'}.
\end{aligned}$$

Referências Bibliográficas

- [1] BOLETIM ELETRÔNICO EPIDEMIOLÓGICO. **Doença de Chagas-2009**. Secretaria de Vigilância de Saúde, Ministério da Saúde, Ano 10, n.2, abril 2010. Disponível em: < [http : //portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano10_n02_sit_epidemiol_zoonoses_br.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano10_n02_sit_epidemiol_zoonoses_br.pdf) >. Acesso em: 2 junho. 2012.
- [2] SCHENKMAN, S.; **Interação do parasito com seus hospedeiros**. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: < [http : //www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid = 82](http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=82) >. Acesso em 4 junho de 2012.
- [3] SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 183-184.
- [4] SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 183-184.
- [5] RAIMUNDO, S. M. **Uma abordagem determinística da interação de doenças AIDS e TB num presídio**. 12 abril de 1996. 189p. Tese (Doutorado em Ciências e Matemática Aplicada-Biomatemática)-Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, 1996.
- [6] SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 191-192.
- [7] SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 189.
- [8] FERREIRA, M. S.; **Reativação da Doença de Chagas em pacientes com Aids**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 291-294, mai-jun, 1999. Disponível em: [http : //www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n3/0364.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n3/0364.pdf). Acesso em: 2 jun. 2012. **InfectologiaHoje**, Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia, Ano III, n.9, Jan/Fev/Mar 2009. Disponível em: < [http : //www.infectologia.org.br/anexos/Infecto%20Hoje%2009.pdf](http://www.infectologia.org.br/anexos/Infecto%20Hoje%2009.pdf) >. Acesso em: 2 jun. 2010.
- [9] ALMEIDA, E. A. *et al.* **Rede Brasileira de Atenção e Estudos na Co-infecção Trypanosoma cruzi/HIV e em outras condições de imunossupressão**. Banco de dados Scielo. Revista Brasileira de Medicina Tropical. Rev.

- Soc. Bras. Med. Trop. vol.42 no.5 Uberaba Sept./Oct. 2009. Disponível em: < [http : //www.scielo.br/scielo.php?pid = S0037 – 86822009000500025&script = sci_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822009000500025&script=sci_arttext) >. Acesso em: 4 jun de 2012.
- [10] NOBELPRIZE .“The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011”. Nobelprize.org. Disponível em: < [http : //www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/) >. Acesso em 21 Jun 2012.
- [11] SANTOS, N. S.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 186.
- [12] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p. 46-47.
- [13] RAIMUNDO, S. M.; MASSAD E.; YANG, H. M.. **Modelling congenital Transmission of Chagas’ disease**. BioSystems.
- [14] IANNI, B. M.; MADY, C. **Como era gostoso meu caldo de cana....** Disponível em:< [http : //http : //www.scielo.br/scielo.php?script = sci_arttext&pid = S0066 – 782X2005001900001.html](http://http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001900001.html) >. Acesso em: 11 mar. 2012.
- [15] HOTEZ, P. J. *et al.*. **Chagas Disease:“The New HIV/AIDS of the Americas”**. Editora Plos Neglected Tropical Diseases. Maio 2012. Volume 6. Issue 5. e1498. Disponível em: < [http : //www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001498](http://www.plosntds.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0001498) >. Acesso em: 6 jun de 2012.
- [16] PUFF, J.; **Estudo gera polêmica ao comparar Doença de Chagas à Aids**. BBC BRASIL São Paulo, 2012. Disponível em: < [http : //www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/05/120530_doenca_chagas_abre_jp.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/2012/05/120530_doenca_chagas_abre_jp.shtml) >. Acesso em 4 jun 2012.
- [17] COURA, J. R.. **Tripanosomose, Doença de Chagas**. Base de dados Ciência e Cultura. Cienc. Cult. vol.55 no.1 São Paulo Jan.Mar 2003. Disponível em: < [http : //cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid = S0009 – 67252003000100022&script = sci_arttext](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252003000100022&script=sci_arttext) >. Acesso em: 4 jun de 2012.
- [18] DESSOY, M. A.; DIAS, L. C. **QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE CHAGAS: ESTADO DA ARTE E PERSPECTIVAS NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS**. Base de dados Scielo. Química Nova. Quím. Nova vol.32 no.9 São Paulo 2009. Disponível em: < [http : //www.scielo.br/scielo.php?script = sci_arttext&pid = S0100 – 40422009000900038](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000900038) >. Acesso em: 4 junho de 2012.
- [19] PITTELLA, J. E. H. **Central nervous system involvement in Chagas disease: a hundred-year-old history**. The Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (2009) 103, 973?978. Elsevier. Disponível em: < [http : //www.elsevier.com/locate/ymt](http://www.elsevier.com/locate/ymt) >.

- [//www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920309001412](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920309001412) >. Acesso em 4 jun 2012.
- [20] SALGADO, J. A.; **O centenário da paciente Berenice (1907-1981)**. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: < [http : //www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid = 34](http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=34) >. Acesso em: 4 jun 2012.
- [21] LIMA, J. N. **CO-INFECÇÃO DA DOENÇA DE CHAGAS E DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: FREQUÊNCIA DE CASOS EM ACOMPANHAMENTO, PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP**. 14 dezembro de 2001. 187 p. Tese (Doutorado em Clínica Médica, área de Clínica Médica)-Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2001.
- [22] SILVA, A. A. **A forma nervosa da doença de Chagas: Histórico, quadro clínico e situação atual**. Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: < [http : //www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid = 98](http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=98) >. Acesso em 4 jun de 2012.
- [23] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p.55.
- [24] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p. 26-28.
- [25] HALE, J.; KOÇAK H. **Dynamics and Bifurcations**. New York, Springer-Verlag 1991. pg. 301.
- [26] OLIVEIRA, L.S. **Modelando a Interação entre o Sistema Imunológico Humano e o Tripanossoma cruzi**. 2010. p.35. Dissertação (Mestre)- Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas 2010.
- [27] EDELSTEIN-KESHET. L. **Mathematical Models in Biology**. Soc. Industrial and App.,2005. p. 234.
- [28] OLIVEIRA, L.S. **Modelando a Interação entre o Sistema Imunológico Humano e o Tripanossoma cruzi**. 2010. p. 72. Dissertação (Mestre)- Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas 2010.
- [29] HALE, J.; KOÇAK H. **Dynamics and Bifurcations**. New York, Springer-Verlag 1991. pg. 267.
- [30] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p.454-455.

- [31] CARTER, C. C. *et al.* **HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs.** Nature Medicine, Volume 16. Number 4. April 2010. Disponível em: < [http : //www.nature.com/nm/journal/v16/n4/abs/nm.2109.html](http://www.nature.com/nm/journal/v16/n4/abs/nm.2109.html) >. Acesso em 4 jun. 2012.
- [32] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença.** 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p.470.
- [33] JANEWAY, C. A. *et al.* **Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença.** 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.p.479.
- [34] Ministério da Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Quais são os antirretrovirais.** Disponível em: < [http : //www.aids.gov.br/pagina/quais – sao – os – antirretrovirais](http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais) >. Acesso em: 29 mai. 2012.
- [35] RUGGIERO, M. A. G.; LOPES, V. L. R. **Cálculo Numérico Aspectos Teóricos e Computacionais.** 2.ed. MAKRON Books do Brasil Editora Ltda. 1996. p. 85.
- [36] MURRAY, J. D. **Mathematical Biology.** Volume 19. Springer-Verlag. p. 702-703.