

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Um modelo matemático para Hepatite B de ordem fracionária

Lislaine Cristina Cardoso¹

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Fernando Luiz Pio dos Santos²

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Rubens de Figueiredo Camargo³

Departamento de Matemática, UNESP, Bauru, SP

Resumo Neste trabalho apresentamos um modelo matemático para a Hepatite B de ordem não inteira. Para esse modelo faremos a análise de estabilidade local usando o critério de matriz aditiva composta, bem como simulações numéricas, que se mostraram de acordo com os resultados teóricos obtidos.

Palavras-chave. Hepatite B, Cálculo Fracionário, Diferenças Finitas.

1 Introdução

A Hepatite B é um problema de saúde pública que afeta aproximadamente cem milhões de pessoas em todo o mundo. No Brasil, cerca de 15% da população já foi contaminada com o vírus e 1% das pessoas é portadora crônica da doença [8, 9]. É transmitida pelo vírus HBV, que causa irritação e inflamação do fígado. Sua transmissão pode ocorrer por meio de relações sexuais e transmissão sanguínea. Entre os principais sintomas estão febre, fadiga, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, urina escura, dor nas articulações, entre outros [7].

Devido a tudo isso, tem-se estudado novas formas de prevenção e controle da doença. Do ponto de vista matemático, novas ferramentas vem surgindo que auxiliam a compreender a dinâmica da doença, dentre essas ferramentas podemos destacar o cálculo fracionário.

A utilização de conceitos e técnicas do cálculo de ordem não inteira tem possibilitado importantes resultados em várias áreas do conhecimento, como biomatemática, química, biologia, entre outros [1, 5].

O objetivo deste trabalho é fazer um estudo matemático para o modelo da Hepatite B de ordem fracionária e comprovar esses resultados teóricos por meio de simulação numérica. O trabalho está organizado como segue: na seção 1 uma breve introdução ao trabalho; na seção 2 os principais conceitos de cálculo fracionário; na seção 3 a análise de estabilidade; na seção 4 as simulações numéricas e na seção 5 as principais conclusões.

¹lislaine@ibb.unesp.br

²flpio@ibb.unesp.br

³rubens@fc.unesp.br

2 Preliminares

Nessa seção, serão introduzidos alguns conceitos da teoria de cálculo fracionário indispensáveis ao desenvolvimento do trabalho. Mais informações podem ser vistas em [1, 5].

2.1 Cálculo Fracionário

A partir da generalização do conceito de fatorial, feito através da função gama, vamos introduzir a integral fracionária de Riemann-Liouville.

Definição 2.1. *Seja $f(t)$ uma função integrável. Utilizamos a generalização do conceito de fatorial pela função gama para definir a integral de Riemann-Liouville de ordem α de $f(t)$, denotada por $I^\alpha f(t)$, como*

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

na qual o símbolo $*$ denota a convolução de Laplace, $\phi_\alpha(t)$ a Gel'fand-Shilov, definida para

$$\alpha \notin \mathbb{Z}_-, \text{ como } \phi_\alpha(t) = \begin{cases} \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} & \text{se } t \geq 0 \\ 0 & \text{se } t < 0 \end{cases} \text{ e } \Gamma(\alpha) = \int_0^\infty e^{-t} t^{\alpha-1} dt.$$

Definição 2.2. *Sejam $f(t)$ uma função diferenciável, $m \in \mathbb{N}$ e $\alpha \notin \mathbb{N}$ tais que $m-1 < \text{Re}(\alpha) < m$, quando $\alpha = m$, temos a definição usual. A derivada de ordem α no sentido de Caputo é definida como sendo a integral fracionária de uma derivada de ordem inteira, de forma que a lei dos expoentes faça sentido, isto é,*

$$D^\alpha f(t) = I^{m-\alpha} D^m f(t) = \phi_{m-\alpha} * D^m f(t). \quad (2)$$

3 Modelo matemático fracionário

O modelo matemático para Hepatite B de ordem fracionária é construído com base no modelo de ordem inteira apresentado por [9].

$$\begin{cases} D^\alpha T(t) &= s - dT - \beta VT + \rho I \\ D^\alpha I(t) &= \beta VT - \delta' I - \rho I \\ D^\alpha V(t) &= pI - cV \end{cases} \quad (3)$$

em que D^α representa a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$ e T, I, V representam respectivamente o número de células não infectadas, células infectadas e vírus livres, d a taxa de morte de células, δ' a taxa de morte de células infectadas, ρ a taxa de cura, c a taxa de liberação de vírus livres, $\delta = \delta' + \rho$, a taxa de desaparecimento total de células infectadas, p é a taxa de produção de vírus por célula infectada, β a taxa de infecção de novas células infectadas e s a taxa de produção de novas células alvo.

Diferentemente do modelo de ordem inteira para a Hepatite B descrito em [9], o sistema (3) não incorpora o efeito do tratamento das células infectadas em sua formulação. Este caso será estudado em trabalhos futuros e com a formulação fracionária.

4 Análise de estabilidade

Nesta seção, estudamos a existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema (3). Para isso faremos uso de alguns teoremas de estabilidade para sistemas de ordem fracionária [10]. Considere o seguinte sistema de ordem fracionária

$$\begin{cases} D_C^\alpha x(t) = f(x(t)) \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (4)$$

Definição 4.1. Dizemos que E é ponto de equilíbrio de (4), se e somente se, $f(E) = 0$.

Definição 4.2. O ponto de equilíbrio E do sistema autônomo (4) é dito estável se para todo $\epsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que se $\|x_0 - E\| < \delta$ então $\|x(t) - E\| < \epsilon$, para todo $t \geq 0$; o ponto de equilíbrio E do sistema autônomo (4) é dito assintoticamente estável se é estável e se $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = E$.

Teorema 4.1. [2] Os pontos de equilíbrio do sistema (4) são localmente assintoticamente estáveis se todos os autovalores λ_i da matriz Jacobiana J , calculada nos pontos de equilíbrio satisfazem $|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

Teorema 4.2. O sistema (3) apresenta os pontos de equilíbrio $\bar{P}_0 : \left(\frac{s}{d}, 0, 0\right)$ que é o ponto livre da doença e $\bar{P}_1 : \left(\frac{c(\delta' + \rho)}{\beta p}, \frac{\beta ps - cd\delta' - cd\rho}{\beta\delta'p}, \frac{\beta ps - cd\delta' - cd\rho}{\beta\delta'c}\right)$ que é o ponto infeccioso.

4.1 Razão de Reprodução básica

Definição 4.3. A razão de reprodução básica, R_0 , é definido como o número de infecções secundárias produzidas por cada indivíduo infectado dentro de uma categoria particular de risco, logo após o início de uma enfermidade.

Para a Hepatite B o R_0 é visto como o número de novas células infectadas que surgirão a partir de uma única célula infectada.

O processo para o cálculo do R_0 é descrito em [4,6]. Para o sistema (3) tal parâmetro calculado neste trabalho é

$$R_0^2 = \frac{p\beta s}{cd\delta}.$$

4.2 Análise de estabilidade

Teorema 4.3. Se $R_0 < 1$ o ponto de equilíbrio \bar{P}_0 é localmente assintoticamente estável.

Demonstração: A matriz Jacobiana do sistema (3) no ponto \bar{P}_0 é dada por

$$J(\bar{P}_0) = \begin{vmatrix} -d & \rho & -\frac{\beta s}{d} \\ 0 & \delta' - \rho & \frac{s\beta}{d} \\ 0 & p & -c \end{vmatrix}. \quad (5)$$

Usando a relação $\delta = \delta' + \rho$, temos os autovalores

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

em que $\Delta = (\delta + c)^2 + 4\beta \frac{s}{d}p - 4c\delta$. Como por hipótese $R_0 < 1$ temos $\beta \frac{s}{d}p < c\delta$. Com isso

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

Isso implica que $\Delta > 0$. É fácil ver que λ_1 e λ_2 são negativos. Por outro lado

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

Portanto, λ_3 tem parte real negativa, o que implica que todos os autovalores da matriz Jacobiana (5) são negativos. Então $|\arg(\lambda_i)| = \pi$. Desta forma, pelo teorema (4.1) temos que o ponto de equilíbrio \bar{P}_0 é localmente assintoticamente estável.

Mostraremos agora a estabilidade local do ponto de equilíbrio \bar{P}_1 com base no critério de matriz aditiva composta (MAC). Para isso introduzimos a seguinte definição e faremos uso do próximo Lema. Para mais detalhes veja [12].

Definição 4.4. Se $A = a_{ij}$ é uma matriz $n \times n$, então a k -ésima matriz aditiva composta $A^{[k]}$ de A é $\binom{n}{k} \times \binom{n}{k}$ dada por $A^{[k]} = |D(I + hA)^{(k)}| = 0$, onde D é a diferencial em relação a h . Para algum inteiro $i = 1, \dots, \binom{n}{k}$, seja $(i) = (i_1, \dots, i_k)$ o i -ésimo termo na ordenação lexicográfica de todos as k -tuplas de inteiros de forma que $1 \leq i_1 < i_2 < \dots < i_k \leq i_n$. Então

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

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

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

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

A demonstração pode ser encontrada em [12].

Teorema 4.4. Se $R_0 > 1$, então o ponto de equilíbrio \bar{P}_1 é localmente assintoticamente estável.

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

$$J(\bar{P}_1) = \begin{vmatrix} -\frac{\beta ps - cd\rho}{c\delta} & \rho & -\frac{c(\delta + \rho)}{c(\delta + \rho)} \\ \frac{\beta ps - cd\delta - cd\rho}{\delta c} & \delta - \rho & \frac{p}{d} \\ 0 & p & -c \end{vmatrix}. \quad (6)$$

Com isso mostraremos que as seguintes condições são satisfeitas.

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

Pelo fato de que $R_0 > 1$ segue de forma imediata que $tr(J(\bar{P}_1)) = \frac{-\beta ps + cd\rho}{(\delta - \rho)c} - \rho - c < 0$.

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

Calculando o determinante da matriz (6) temos:

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

Portanto, como todos os parâmetros são constantes e positivos e pelo fato de que $R_0 > 1$ temos que $\beta ps > cd\delta$, o que implica que $det(J(\bar{P}_1)) < 0$.

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

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

$$J^{[2]}(\bar{P}_1) = \begin{vmatrix} -V\beta - d - \delta & -T\beta & T\beta \\ p & -V\beta - d - c & \rho \\ 0 & \beta V & -\rho - c \end{vmatrix}.$$

Assim

$$\begin{aligned} det(J^{[2]}(\bar{P}_1)) &= (-V\beta - d - \rho)(-V\beta - d - c)(\delta - c) + T\beta p\beta V \\ &\quad - [\beta V\rho(-V\beta - d - \rho) - T\beta p(-\delta - c)] \\ &= -[\delta(V\beta + d + \delta)(V\beta + d + c) + c(V\beta + d + \delta)(V\beta + d + c) \\ &\quad - \beta Vp(V\beta + d + \delta) + \delta(T\beta p) + c(T\beta p)] < 0. \end{aligned}$$

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

5 Simulação numérica

Para realizar as simulações numéricas foi utilizado o esquema de diferenças finitas não clássico (NSFD), como descrito em [3, 11]. Os parâmetros biológicos utilizados no modelo para realizar as simulações estão descritos na Tabela 1 [8, 9]. Além disso as condições iniciais são $T(0) = 1 \times 10^{-3}$, $I(0) = 9 \times 10^{-4}$, $V(0) = 3.07 \times 10^{-4}$, os parâmetros numéricos $h = 0.1$, $\mu = 3$, para a função denominador $\phi(h, \mu + 1)$ e o tempo total de simulação foi de 500 dias. Finalmente $P_1 = (0.71; 96.41; 1.10)$.

Tabela 1: Parâmetros biológicos

Parâmetros	μ	r	d	β	δ	δ'	p	c	s
Valores	3	1	0.5	1.22×10^{-10}	1.9	0.1	0.0008	0.7	10

A Figura 1 apresenta a solução numérica para diferentes valores de α para o sistema (3). Observamos que as soluções convergem para o ponto de equilíbrio P_1 . Logo, esses resultados numéricos estão de acordo com os resultados teóricos apresentados na seção anterior. Além disso, observamos que valores menores de α implicam numa convergência mais lenta para o ponto de equilíbrio.

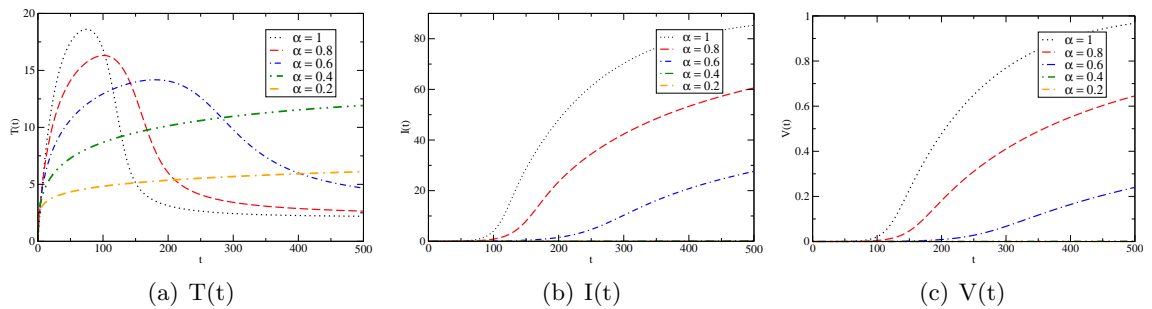


Figura 1: Soluções Numéricas para T, I, V ao longo do tempo $t \geq 0$.

6 Conclusão

Com a crescente ascensão do cálculo fracionário nas mais diversas áreas do conhecimento, este trabalho evidencia a importância de se aplicar tal teoria na modelagem matemática. Assim nesse trabalho foi analisado um modelo de ordem não inteira para a Hepatite B. Tal estudo se deu de forma analítica, usando o critério MAC, e de forma numérica utilizando o esquema de diferenças finitas não clássico.

Observamos pelas simulações numéricas, que os diferentes valores da ordem da derivada permitem comportamentos bastante distintos da solução, sobretudo no tempo de convergência para o estado de equilíbrio. A solução numérica encontrada para o modelo de Hepatite B era esperada, uma vez que tal solução está de acordo com os resultados obtidos por meio estudo de estabilidade.

Continuações naturais deste trabalho são as mais diversas possíveis. Em particular, espera-se fazer uma comparação do modelo apresentado com dados reais, visando encontrar

o valor de α que descreve melhor os dados.

Agradecimentos

LCC agradece a CAPES e ao programa de Pós Graduação em Biometria pelo suporte financeiro e RFC agradece ao CNPq (Projeto Universal - Processo:455920/2014 – 1).

Referências

- [1] R. F. Camargo e E. C. de Oliveira. *Cálculo fracionário*, Editora Livraria da Física, São Paulo, Brasil, 2015.
- [2] L. Changpin and M. Yutian. Fractional dynamical system and its linearization theorem. *Nonlinear Dyn*, volume 71, pages 621-633, 2013.
- [3] L. C. Cardoso, F. L. Pio e R. F. Camargo. *Método de diferenças finitas não clássico aplicado ao cálculo fracionário*. Revista Eletrônica Paulista de Matemática, vol 7, pg 45-54, 2017.
- [4] O. Diekmann, A.P. Heesterbeek and G. M. Roberts. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, volume 7, pages 873 - 885, 2009.
- [5] K. Diethelm. The analysis of fractional differential equations. *Lecture Notes in Mathematics*, 2004.
- [6] H. Dietz. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical Methods in Medical Research*. 1983.
- [7] M. S. Ferreira. Diagnóstico e tratamento da Hepatite B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* volume 33, pg 389-400, 2000.
- [8] J. E. Forde, S. M. Ciupe, A. C. Arias and S. Lenhart. Optimal control of drug therapy in a Hepatitis B model. *Applied Sciences* volume 6, pages 1-18, 2016.
- [9] S. R. Lewin, R. M. Ribeiro, T. Walters and G. K. Lau. Analysis of Hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed. *Hepatology* volume 34, pages 1012-1019, 2001.
- [10] D. Matignon. Stability result on fractional differential equations with applications to control processing. In *IMACS-SMC proceedings*, Lille, France pages 963-968, 1996.
- [11] R. Mickens. *Advanced in the applications of nonstandard finite difference schemes*. Wiley-Interscience, Singapore, 2005.
- [12] J. Tumwiine. A mathematical model for the dynamics of malaria in a human host and mosquito vector with temporary immunity. *Applied Mathematics and Computation*. Mbarara, Uganda, pages 1954-1965, 2007.