

Análise da carga viral em pacientes infectados com HBV por meio de um modelo 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. Este trabalho apresenta uma análise da carga viral em pacientes infectados pelo vírus HBV, que é vírus responsável pela transmissão da hepatite B. São apresentados modelos matemáticos de ordem inteira e de ordem fracionária que descrevem a dinâmica viral. A solução analítica do modelo fracionário é encontrada e comparada com a respectiva solução do modelo de ordem inteira. As simulações numéricas ilustram os resultados teóricos obtidos.

Palavras-chave. Modelagem matemática, Hepatite B, Cálculo Fracionário, Carga Viral.

1 Introdução

A hepatite B pertence ao grupo das hepatites virais, que são infecções causadas por vírus, onde a necrose e a inflamação são direta e indiretamente responsáveis pelos sintomas da doença. Fazem parte desse grupo: Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C e Hepatite D [8, 9, 12].

Segundo a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas com o vírus HBV, que é o vírus responsável pela transmissão da hepatite B. Esse número é duas vezes maior que o número de infectados pela hepatite C e dez vezes superior aos infectados pelo HIV/AIDS [10]. No Brasil os maiores índices da doença estão situados na região Norte, onde a Amazônia é considerada uma região de alta prevalência [1].

A 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].

Em virtude desses fatos, tem-se estudado novas formas de prevenção e controle da doença. Do ponto de vista matemático a dinâmica da hepatite B pode ser analisada por meio de modelos matemáticos. Usualmente, esta modelagem é feita por meio de equações

¹lislaine@ibb.unesp.br

²fernando.pio@unesp.br

³rubens@fc.unesp.br

diferenciais, contudo a utilização de conceitos e técnicas do cálculo de ordem não inteira tem possibilitado importantes resultados e generalizações em várias áreas do conhecimento, como biomatemática, química, biologia, entre outros [2, 5]. Nesse trabalho utilizamos a modelagem fracionária com a derivada de Caputo [2].

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise com relação a carga viral após o início de tratamento contra a doença. O trabalho está organizado como segue: na seção 1 a introdução ao trabalho; na seção 2 a modelagem matemática da hepatite B; na seção 3 as simulações numéricas e na seção 4 as principais conclusões.

2 Modelo matemático para Hepatite B

Nessa seção apresentamos dois modelos para a hepatite B, o primeiro é dado por meio de equações diferenciais ordinárias e o segundo é formulado por meio de derivadas de Caputo ⁴.

Para a formulação desses modelos são considerados três estados variáveis no tempo t : $T(t)$, $I(t)$ e $V(t)$, que são as células não infectadas, células infectadas e vírus livres, respectivamente. Além disso são considerados os parâmetros: \bar{d} é a taxa de morte de células, $\bar{\delta}'$ a taxa de morte de células infectadas, $\bar{\rho}$ a taxa de cura, \bar{c} a taxa de liberação de vírus livres, $\bar{\delta} = \bar{\delta}' + \bar{\rho}$, a taxa de desaparecimento total de células infectadas, \bar{p} é a taxa de produção de vírus por célula infectada, $\bar{\beta}$ a taxa de infecção de novas células infectadas e \bar{s} a taxa de produção de novas células alvo. A Figura (1) mostra a dinâmica da doença.

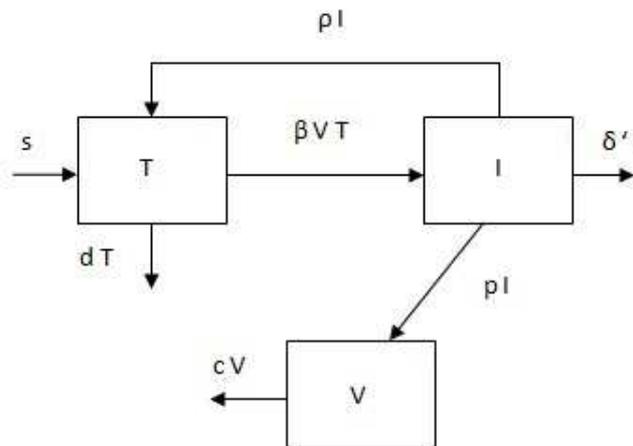


Figura 1: Dinâmica para Hepatite B.

2.1 Modelo de ordem inteira

Com base na Figura (1), [9] propõe um modelo para hepatite B, levando em consideração parâmetros que indicam a presença de terapia contra a doença. Tal modelo é

⁴A teoria do cálculo fracionário será aqui omitida, mas pode ser vista em [2, 5].

formulado por meio de equações diferenciais ordinárias, como segue:

$$\begin{cases} T'(t) &= \bar{s} - \bar{d}T - (1 - \bar{\eta})\bar{\beta}VT + \bar{\rho}I \\ I'(t) &= (1 - \bar{\eta})\bar{\beta}VT - \bar{\delta}'I - \bar{\rho}I \\ V'(t) &= (1 - \bar{\epsilon})\bar{p}I - \bar{c}V. \end{cases} \quad (1)$$

Sob a ação de alguma droga o sistema de defesa do organismo do paciente impede a formação de novos vírus. Isso significa que sob terapia a taxa de produção de novos vírus \bar{p} é decrescente. A eficácia da droga é definida como $\bar{\epsilon}$, tal que a taxa de produção de vírus sob terapia é $(1 - \bar{\epsilon})\bar{p}$. Quando a droga é 100% eficiente, ou seja, $\bar{\epsilon} = 1$, ocorre a suspensão da produção viral.

Para modelar o tratamento da infecção, é incorporado o parâmetro $\bar{\eta}$, que considera a eficácia da droga em bloquear novas infecções. Dessa forma, a taxa de infecção na presença da droga é dada por $(1 - \bar{\eta})\bar{\beta}$.

A fim de resolver o sistema (1), consideramos que o tratamento bloqueia novas infecções, ou seja, $\bar{\eta} = 1$. Além disso, a eficácia em bloquear a produção viral é $\bar{\epsilon} = 1$. Com isso, a equação que envolve a carga viral pode ser resolvida isoladamente. Com isso, considere o sistema

$$\begin{cases} V'(t) &= -\bar{c}V \\ V(0) &= V_0. \end{cases} \quad (2)$$

Usando o método de separação de variáveis para equações diferenciais ordinárias temos que a solução do sistema (2) é

$$V(t) = V_0 e^{-\bar{c}t}. \quad (3)$$

Na equação (3) o parâmetro \bar{c} é uma constante positiva e V_0 é a carga viral inicial. Tal solução apresenta um decaimento exponencial no número de carga viral ao longo do tempo t . Esse comportamento era esperado pelo fato de que o modelo apresenta terapia contra a doença, assim a partir do momento que a droga é administrada é esperado que a carga viral diminua no organismo do paciente.

2.2 Modelo matemático fracionário

Para considerar a versão fracionária do sistema (1), é importante analisar as dimensões para que o novo sistema não apresente inconsistências [3, 6].

No sistema de ordem inteira o termo $\frac{d}{dt}$ tem unidade dia^{-1} , enquanto que $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ tem unidade $dia^{-\alpha}$, então considerando $0 < \alpha \leq 1$ e τ como um parâmetro que possui dimensão igual a dia, a unidade de $\left[\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \right]$ é dia^{-1} [11]. Como isso, a versão fracionária do sistema (1) pode ser introduzida como segue:

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha T(t) &= \bar{s} - \bar{d}T - (1 - \bar{\eta})\bar{\beta}VT + \bar{\rho}I \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha I(t) &= (1 - \bar{\eta})\bar{\beta}VT - \bar{\delta}'I - \bar{\rho}I \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha V(t) &= (1 - \bar{\epsilon})\bar{p}I - \bar{c}V. \end{cases} \quad (4)$$

Se $a = \tau^{1-\alpha} \bar{a}$, para a constante, reescrevemos o sistema como

$$\begin{cases} D^\alpha T(t) &= s - dT - (1 - \eta)\beta VT + \rho I \\ D^\alpha I(t) &= (1 - \eta)\beta VT - \delta I - \rho I \\ D^\alpha V(t) &= (1 - \epsilon)pI - cV. \end{cases} \quad (5)$$

em que D^α representa a derivada de Caputo de ordem α . Note que a unidade de cada parâmetro no sistema (5) é $tempo^{-\alpha}$ e cada um desses parâmetros depende de τ [6]. A análise de estabilidade desse modelo pode ser vista em [4].

Observação 2.1. *Na maioria dos modelos matemáticos, encontramos soluções que devem permanecer positivas ao longo do tempo de evolução do sistema. Isso é comum em estudos em dinâmica de populações onde as variáveis, normalmente, fazem referências a densidade populacional. A partir disso, a solução de um sistema de ordem fracionária deve permanecer positiva para todo $t > 0$.*

Usando o mesmo raciocínio descrito para o modelo de ordem inteira, podemos resolver isoladamente a equação que envolve a carga viral. Considere o PVI de ordem fracionária

$$\begin{cases} D^\alpha V(t) &= -cV \\ V(0) &= V_0. \end{cases} \quad (6)$$

Aplicando a transformada de Laplace [2], temos que

$$\mathfrak{L}[D^\alpha V(t)] = \mathfrak{L}[-cV(t)] \quad (7)$$

$$s^\alpha \mathfrak{L}[V(t)] - s^{\alpha-1} V_0 = -c \mathfrak{L}[V(t)] \quad (8)$$

$$\mathfrak{L}V(t) = \frac{s^{\alpha-1} V_0}{s^\alpha + c}. \quad (9)$$

Daí

$$V(t) = V_0 E_\alpha(-ct^\alpha). \quad (10)$$

Na equação (10), c é uma constante positiva e V_0 é carga viral no tempo $t = 0$.

3 Simulação numérica

Nessa seção as simulações numéricas são apresentadas. Os parâmetros biológicos estão descritos em [3]. Para realizar as simulações foram utilizados os métodos numéricos, NSFD e Runge Kutta, para os modelos de ordem fracionária e de ordem inteira, respectivamente [3]. Foram utilizados dados reais referentes a carga viral de dois pacientes. Os dados foram retirados de [9] e são provenientes de um estudo realizado em dois hospitais de Hong Kong, com 15 pacientes portadores crônicos do vírus HBV. Na semana 0 foi analisada a concentração viral de cada um, então cada indivíduo recebeu dosagens iguais de Lamivudine (150mg/d). Durante 100 dias os pesquisadores acompanharam e mediram a carga viral de cada paciente. Foi constatado que a ação da droga apresentou um retardo inicial entre 12 e 24 horas. Nesse trabalho apresentaremos os dados referentes a dois pacientes,

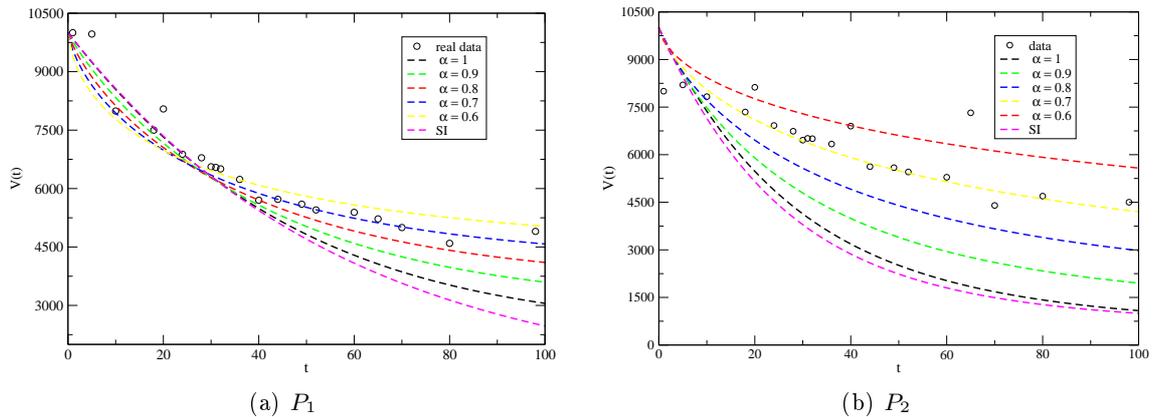


Figura 2: Dinâmica da carga viral, $V(t)$, para $0 < \alpha < 1$ e a solução inteira (SI).

denotados por P_1 e P_2 . No início do tratamento as cargas virais foram $V_1(0) = 1.1 \times 10^4$ cópias/ml e $V_2(0) = 1.2 \times 10^3$ cópias/ml.

A Figura (2) apresenta a solução numérica para os sistemas de ordem inteira e fracionária para diferentes valores de α . Para o modelo de ordem fracionária, cada curva representa uma solução para tal sistema. Nota-se que todas essas curvas convergem para um estado de equilíbrio, ou seja, para valores $0 < \alpha < 1$ não há instabilidade na solução.

Para o paciente P_1 , podemos observar que a partir da segunda semana de tratamento ocorre um decaimento exponencial na carga viral. Esse fato correspondente a resposta inicial ao tratamento, uma vez que é alta a concentração de vírus na circulação sanguínea, assim as células de defesa agem rapidamente para combater tais vírus. Com o passar das semanas, nota-se que a carga viral diminui de forma mais lenta até tornar-se estável.

Ambos os modelos, de ordem inteira e de ordem fracionária, descrevem a dinâmica viral ao longo do tempo, porém a curva que se ajusta melhor aos dados do paciente P_1 é a curva correspondente ao modelo de ordem não inteira quando $\alpha = 0.6$

Para o paciente P_2 , podemos observar que na segunda semana de tratamento a carga viral é maior do que na semana 0. Isso se dá pela resistência do vírus contra a medicação. Nesses casos é indicado o tratamento com mais de uma droga, Lamivudine e Interferon, por exemplo [7]. Podemos notar também que a carga viral demora um tempo maior para se estabilizar. Nesse caso, a curva que melhor se ajusta aos dados reais é uma curva de ordem não inteira, ou seja, $\alpha = 0.7$

A Figura (3) apresenta a solução inteira, dado pela equação (3) e a solução analítica fracionária, equação (10), para valores de $0.7 < \alpha < 2$. Nota-se que todas as soluções, inteira e fracionárias, apresentam decaimento exponencial, porém quanto maior a ordem da derivada, mais rápido será esse decaimento.

Para o modelo de ordem inteira não há instabilidade na solução. Por outro lado, para o modelo de ordem fracionária, quando $\alpha \leq 1.1$ a solução permanece estável, porém quando $\alpha = 1.3$ a solução torna-se instável por volta do dia 100. Para valores de α maiores que 1.5 o sistema apresenta instabilidade desde o início. Isso implica que o comportamento das soluções para um sistema de ordem não inteira está diretamente relacionado com a ordem

da derivada adotada, ou seja, o modelo de ordem fracionária permanece estável somente para determinados valores de α . Assim um sistema ordem inteira que era estável pode se tornar instável quando fracionalizado e vice-versa.

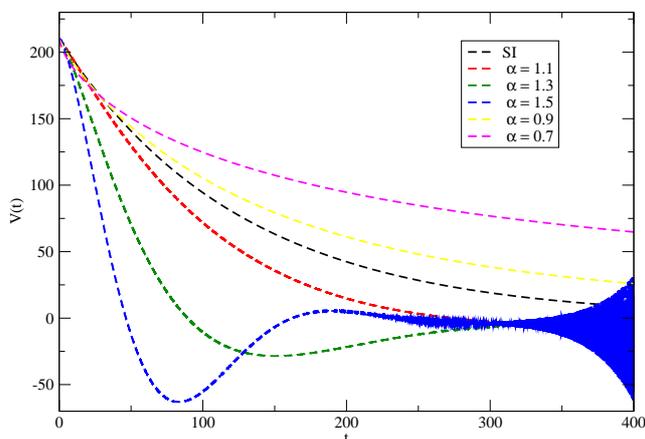


Figura 3: Solução analítica inteira (SI) \times solução analítica fracionária.

4 Conclusões

Para o modelo de hepatite B proposto, observamos pelas simulações numéricas, que a solução analítica para o modelo de ordem fracionária condiz com a solução do modelo de ordem inteira, porém, notamos que o expoente fracionário se ajusta melhor aos dados reais e esse expoente deve ser um valor entre 0 e 1, pois para valores de α maiores que 1 o sistema apresenta instabilidade, o que contradiz a solução do sistema de ordem inteira que permanece estável para todo tempo.

Continuações naturais deste trabalho são as mais diversas possíveis. Em particular, espera-se buscar métodos para encontrar a solução do modelo de ordem não inteira, quando $\eta < 1$ e $\epsilon < 1$. Além disso, pretende-se comparar a solução com dados de outros pacientes, visando encontrar o valor de α que descreve melhor os dados.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao grupo de pesquisa do CNPq *CF@FC* – Cálculo Fracionário e Aplicações, pelas importantes discussões. LCC agradece a CAPES e ao programa de Pós Graduação em Biometria pelo suporte financeiro.

Referências

- [1] R. C. Alvariz. Hepatite Crônica pelo vírus B (HBV). *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ* 1–10, 2006.
- [2] R. F. Camargo e E. C. de Oliveira. *Cálculo fracionário*, Editora Livraria da Física, São Paulo, Brasil, 2015.
- [3] L. C. Cardoso, F. L. Pio dos Santos and R. F. Camargo. Analysis of fractional-order models for hepatitis B. *Comp. Appl. Math.* 1–17, 2018.
- [4] L. C. Cardoso, F. L. Pio dos Santos and R. F. Camargo. Um modelo matemático para Hepatite B de ordem fracionária. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics*, volume. 6, n. 1, 2018.
- [5] K. Diethelm. The analysis of fractional differential equations. *Lecture Notes in Mathematics*, 2004.
- [6] A. Dokoumetzidis, R. Magin and P. Macheareas. Fractional kinetics in multi-compartmental systems. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 37:507–524, 2010.
- [7] M. S. Ferreira. Diagnóstico e tratamento da Hepatite B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 33: 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*, 6: 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*, 34: 1012-1019, 2001.
- [10] J. M. Lúcio. Prevalência da infecção pelo vírus de hepatite B (HBV), em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), atendidos no centro de saúde de Polana Caniço. *Instituto Oswaldo Cruz*, Tese de Doutorado pg 78, Santo André, 2015.
- [11] I. Podlubny. Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiatio *Fract. Calc. App. Anal.* , 5(4)(2002) 367–386.
- [12] M. R. Ribeiro, A. Lo and A. S. Perelson. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes and Infection* 4: 829 – 835, 2002.