

Modelagem matemática para o efeito da resposta imunológica e do efeito citopático no combate de uma infecção viral

Carolina Grejo¹
CAMPC, Campinas, SP
Cristian F. Coletti²
UFABC, Santo André, SP

Resumo. Estudamos a dinâmica de infecção de um vírus no organismo humano na presença de resposta auto-imune por meio da modelagem matemática proposta por Nowak e Bangham [5]. No estudo dos pontos críticos mostramos que na ausência da resposta imune, se o efeito citopático do vírus for alto, menor será a carga viral no equilíbrio. Quando na presença da resposta imunológica o tempo de vida médio das células infectadas é reduzido quando o vírus tem um alto efeito citopático e/ou uma alta taxa de ação da resposta imune.

Palavras-chave. Modelagem Matemática, Infecção Viral, Resposta Imunológica.

1 Introdução

A resposta imunológica é a resposta coletiva e coordenada contra as substâncias estranhas presentes no organismo, que tem como função fisiológica a defesa contra os microrganismos infecciosos.

Possuímos dois tipos de imunidade, uma denominada imunidade natural e a imunidade adaptativa.

A imunidade natural é a que possuímos independentemente de termos tido uma infecção e, assim que a detecta, reage rapidamente. Sua reação é somente contra microrganismos, não apresentando reação contra substâncias que não causam infecções, e sua resposta é realizada praticamente do mesmo modo para sucessivas infecções. Este é o fato que torna a imunidade natural a responsável pela defesa inicial de nosso organismo contra os microrganismos. Por outro lado, a imunidade adaptativa é estimulada pela exposição a agentes infecciosos e tem tanto sua intensidade quanto sua capacidade de defesa aumentadas se o organismo é exposto posteriormente a um microrganismo em particular. Tal tipo de imunidade tem como característica a especificidade para distinguir as diferentes moléculas e uma habilidade de memória que faz com que ela responda com maior intensidade a subseqüentes exposições ao mesmo microrganismo. Sua composição é dada por linfócitos e seus produtos, já os antígenos são as substâncias estranhas que induzem a resposta imunológica ou são o seu alvo [1].

A importância da imunidade adaptativa para o hospedeiro está no fato de que, apesar da imunidade natural realizar uma defesa eficaz contra as infecções, muitos microrganismos patogênicos desenvolvem uma resistência a esta imunidade sendo, então, necessária a atuação da imunidade adaptativa para que a eliminação dos microrganismos ocorra de modo efetivo. No combate às infecções causadas por vírus temos a resposta mediada pelas células T, que atuam de modo extremamente eficaz na defesa contra microrganismos intracelulares, como apontado por Machado et al. [3].

¹carolina_grejo@hotmail.com

²cristian.coletti@ufabc.edu.br

Os vírus são parasitas intracelulares que dependem da célula hospedeira para sobreviver e se proliferarem. Assim, as células T citotóxicas (CTLs) atuam na destruição das células que produzem agentes estranhos como, por exemplo, as células infectadas por vírus.

Portanto, a resposta imunológica ao mesmo tempo em que tem como função ajudar a célula infectada, ela também pode ser prejudicial. O equilíbrio entre essa atuação ser benigna ou maligna depende da soma de vírus presentes na célula, dos tecidos infectados e da cronicidade da infecção.

Como apresentado por Nowak e Bangham [5] no modelo matemático proposto na seção 2, o termo resposta dos CTLs é definido como a taxa com que um indivíduo aumenta a resposta CTL para um dado vírus. Em nível celular, a resposta dos CTLs é a taxa média com que CTLs específicos se proliferam depois de encontrar uma célula infectada. Essa taxa dependerá dos fatores como a afinidade do receptor das células T para a combinação viral e as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Portanto, resposta dos CTLs depende da quantidade da estimulação fornecida pelo vírus, ou seja, da carga viral.

2 Modelo para a dinâmica viral

Apresentamos o estudo teórico da análise de estabilidade dos pontos críticos do modelo matemático proposto por Nowak e Bangham [5], descrito em (1). Tal modelo apresenta tanto a relação existente entre a replicação viral e as células hospedeiras, quanto a resposta imunológica do organismo contra as células infectadas:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz. \end{aligned} \tag{1}$$

No modelo (1) a densidade de células não infectadas e infectadas no instante de tempo t são dadas por $x(t)$ e $y(t)$, respectivamente, a de vírus por $v(t)$ e $z(t)$ indica a magnitude da resposta dos CTLs. A interação entre esses elementos possui a seguinte dinâmica: as células infectadas são produzidas pelo encontro entre as células não infectadas com os vírus a taxa βxv e morrem a taxa ay naturalmente e a taxa pyz por meio da ação do sistema imunológico; os vírus são produzidos pelas células infectadas por meio da replicação viral a taxa ky , e diminuem a taxa uv ; células não infectadas são produzidas a uma taxa constante λ e morrem a taxa dx . A taxa de proliferação dos CTLs como resposta antigênica é dada por cyz e sua perda ocorre a taxa bz .

Observe que no modelo proposto o estímulo à resposta imunológica ocorre sempre que há células infectadas.

2.1 Pontos críticos do modelo

Para o sistema o sistema de equações (1) consideremos a região

$$\Delta = \{(x, y, v, z) \mid x \geq 0, y \geq 0, v \geq 0, z \geq 0\},$$

pois é de nosso interesse soluções positivas, uma vez que tratamos de quantidades de células e vírus e da magnitude da resposta antiviral.

Para determinarmos os pontos críticos para a região Δ , igualamos a zero as quatro equações do sistema (1) e obtemos os três pontos críticos apresentados a seguir.

O ponto de equilíbrio trivial, $P_0 = (\lambda/d, 0, 0, 0)$, ocorre na ausência de vírus no organismo e os outros dois, denominados pontos de equilíbrio endêmico, são dados por $P_1 = (x^*, y^*, v^*, z^*)$ onde,

$$\begin{aligned} x^* &= \frac{\lambda cu}{cdu + \beta kb} \\ y^* &= \frac{b}{c} \\ v^* &= \frac{bk}{cu} \\ z^* &= \frac{1}{p} \left(\frac{\lambda \beta ck}{cdu + \beta kb} - a \right) \end{aligned} \tag{2}$$

e $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z})$, onde

$$\begin{aligned} \bar{x} &= \frac{au}{\beta k} \\ \bar{y} &= \frac{\lambda \beta k - aud}{\beta ak} \\ \bar{v} &= \frac{\lambda \beta k - aud}{\beta au} \\ \bar{z} &= 0. \end{aligned} \tag{3}$$

2.2 Análise de Estabilidade

Seja R_0 o número reprodutibilidade básico, dado por

$$R_0 = \frac{\lambda}{d} \times \frac{k}{a} \times \frac{1}{u} \times \beta,$$

onde λ/d representa a quantidade total de células não infectadas, k/a é o número de partículas virais produzidas a partir de uma célula e $1/u$ indica o tempo médio de vida dos vírus.

Teorema 2.1. *Se $R_0 > 1$ teremos que o ponto de equilíbrio trivial será instável mas, se $R_0 < 1$ o ponto será assintoticamente estável.*

Teorema 2.2. *Defina a região*

$$\begin{aligned} \Delta^* &= \{(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \in \mathbb{R}_+^8 : R_0 > \frac{\lambda c}{\lambda c - ab}, 0 < \frac{2acdu}{(\lambda b - 1)cu + a(1 - b)} < \beta k, \\ &(\lambda b - 1)cu + a(1 - b) > 0, u - d > 0 \text{ e } g(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) > 0\}. \end{aligned}$$

Se $(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \in \Delta^$ então o ponto de equilíbrio endêmico (x^*, y^*, v^*, z^*) será assintoticamente estável.*

Teorema 2.3. *Se $1 < R_0 < b/c$ então o ponto de equilíbrio endêmico $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z})$ será assintoticamente estável.*

3 Demonstrações

Para provarmos os teoremas 2.1, 2.2 e 2.3 faremos o estudo da estabilidade de modo clássico, analisando a parte real dos autovalores associados aos pontos de equilíbrio. A primeira análise será para o ponto de equilíbrio trivial e, na sequência, utilizaremos o critério de Routh-Hurwitz, apresentados em Bassanezi e Ferreira Jr [2] e Murray [4]. Tais critérios nos garantem sob quais condições a parte real dos autovalores será negativa, ou seja, quando o ponto será assintoticamente estável.

Assim, a matriz Jacobiana, aplicada ao ponto $(x, y, v, z) \in \Delta$, associada ao sistema de equações (1) é dada por

$$J(x, y, v, z) = \begin{bmatrix} -d - \beta v & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & -a - pz & \beta x & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & cz & 0 & cy - b \end{bmatrix}.$$

3.1 Demonstração do teorema 2.1

O polinômio característico associado a matriz jacobiana aplicada ao ponto de equilíbrio trivial, $P_0 = (\lambda/d, 0, 0, 0)$, é obtido a partir da equação

$$p_0(\gamma) = \det(J(P_0) - \gamma I) \tag{4}$$

onde I é a matriz identidade de ordem quatro e γ é o autovalor.

Assim, a partir de (4), temos que o polinômio característico para o ponto de equilíbrio trivial é dado por

$$p_0(\gamma) = (-b - \gamma)(-d - \gamma) \left(\gamma^2 + (a + u)\gamma + au - \frac{k\beta\lambda}{d} \right).$$

Logo, duas das raízes do polinômio característico são $\gamma_1 = -b$ e $\gamma_2 = -d$. Resta analisarmos o sinal dos autovalores restantes.

Para o polinômio do segundo grau $\gamma^2 + (a + u)\gamma + au - \frac{k\beta\lambda}{d}$, temos que as raízes γ_3 e γ_4 são tais que

$$\gamma_3 + \gamma_4 = -(a + u) < 0 \tag{5}$$

e

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 = au - \frac{k\beta\lambda}{d}.$$

Se

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 < 0, \tag{6}$$

teremos que um autovalor será positivo e o outro será negativo. Assim, por (5) e (6) temos que o ponto de equilíbrio trivial será instável, ou seja, o vírus conseguirá sobreviver.

Por outro lado, se

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 > 0, \tag{7}$$

então teremos os dois autovalores negativos. Desse modo, por (5) e (7) temos que o ponto de equilíbrio em questão será assintoticamente estável, ou seja, teremos a extinção viral.

Por fim, observe que $\gamma_3 \cdot \gamma_4 < 0$ é equivalente a $R_0 > 1$ e se $\gamma_3 \cdot \gamma_4 > 0$ temos $R_0 < 1$.

3.2 Demonstração do teorema 2.2

Observe que a matriz Jacobiana associada a $P_1 = (x^*, y^*, v^*, z^*)$, definido em (2) é dada por

$$J(x^*, y^*, v^*, z^*) = \begin{bmatrix} -d - \frac{\beta kb}{cu} & 0 & -\frac{\beta\lambda cu}{cdu + \beta kb} & 0 \\ \frac{\beta kb}{cu} & -\frac{\lambda\beta ck}{cdu + \beta kb} & \frac{\beta\lambda cu}{cdu + \beta kb} & -\frac{pb}{c} \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda\beta ck}{cdu + \beta kb} - a \right) & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

e, portanto,

$$p_1(\gamma) = \gamma^4 + a_1\gamma^3 + a_2\gamma^2 + a_3\gamma + a_4$$

onde,

$$a_1 = u + d + \frac{\beta kb}{cu} + \frac{\lambda\beta ck}{cdu + \beta kb},$$

$$\begin{aligned}
 a_2 &= \frac{\lambda\beta ck}{cdu + \beta kb} + du + \frac{\beta kb}{c} + \frac{\lambda\beta cku}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda\beta ckd}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda\beta^2 bk^2}{cdu^2 + \beta kbu} - \frac{\beta cku}{cdu + \beta kb}, \\
 a_3 &= \lambda\beta bk - \beta k - ad + \frac{\lambda\beta^2 k^2}{cdu^2 + \beta kbu} - \frac{\beta abk}{cu} + \frac{\lambda\beta cku}{cdu + \beta kb} - \frac{\lambda\beta ckd}{cdu + \beta kb} - au, \\
 a_4 &= \lambda\beta k - aud - \frac{\beta abk}{c}.
 \end{aligned}$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz, para que a parte real dos autovalores seja negativa deve-se ter $a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$ e $a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$. Note que a_1 será sempre positivo para qualquer valor dos parâmetros e, a partir das hipóteses do Teorema 2.3 segue que $a_3 > 0$ e $a_4 > 0$.

Para a última condição, temos que

$$\begin{aligned}
 &a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > g(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \\
 &:= \frac{2\beta k a u^2 b d}{c} + \frac{3\beta k a d^2 b u}{c} + \frac{\beta k a u d}{c} + \frac{\beta k a d^2}{c} - \frac{6\beta k a d^2 b}{c} - \frac{2\beta k a^2}{c} - \frac{3\beta k a^2 b u}{c} - \frac{3\beta k a b d u}{c} + \frac{\beta k a^3 b}{c} + \frac{\beta k a^3 b u}{c} \\
 &+ \frac{2\beta k a^3 b d}{c} + \frac{\beta k a^3}{c} + \frac{\beta k a^2 b}{c} + \frac{\beta k a^2 d}{c} - \frac{\beta k a^3 b}{c} + \frac{2a^2 d u^2}{c} - \frac{a^2 d^2 u^3}{c} - \frac{a d^3 u^2}{c} + \frac{3a^3 d u}{c} - \frac{2a^2 d^2 u}{c} - \frac{4\beta k a^2 b d}{c} \\
 &- \frac{2\beta k a u^2 b d}{c} - \frac{3\beta k a b d^2 u}{c} + \frac{2\beta k a^3 b}{c} - \frac{\beta k a^3}{c} + \frac{\beta k a^2 b}{c} + \frac{\beta k a^2}{c} - \frac{2\beta k a^2 u^2 b}{c} - \frac{4\beta k a^2 b d u}{c} - \frac{3\beta k a^2 b d^2}{c} + \frac{2\beta k a^3 b d}{c} \\
 &- 2a^3 d^3 - a^3 u^2 + a^2 u^3 d + 2a^2 u^2 d^2 + a^2 d^3 u + a^3 d - 3a^3 u d - a^2 d^2 u - a^2 d^3 + a u^3 d + a u^2 d - 2a d^2 u^2 \\
 &+ 2\beta k a^2 b u + a d^2 u^3 + a d^3 u^2 + 6a^3 u - 3a^2 d^2 - 2a d^3 u - 3a^2 d u - 2a^2 d u^2 + \lambda \beta a c d k u^2 - a^3 u^2 d \\
 &+ \frac{\beta^2 k^2 b^2 a u}{c^2} + \frac{3\beta^2 k^2 b^2 a d}{c^2} - \frac{2\beta k a^2 b d}{c^2} + \frac{2\beta^2 k^2 b^2 a^2}{c^2} - \frac{4\beta^2 k^2 b^2 a d}{c^2} - \frac{\beta^2 k^2 b^2 a u}{c^2} + \frac{a^3}{c^2} - \frac{2\beta^2 k^2 b^2 a^2}{c^2} + \frac{3\beta k a^2 d}{c^2} \\
 &+ \frac{\beta k a^3 d^2}{c^2} - \frac{4\beta k a^3 b d}{c^2} - \frac{2\beta k a^2 b d^2}{c^2} - \frac{2\beta a^2 b d k}{c^2} + \frac{\lambda \beta^3 k^3 b^2 a}{c^2} - \frac{\beta^3 k^3 a^2 b^2}{c^2} + \frac{2\beta k a^2 b}{c^2} - \frac{3\beta k a^2 b d}{c^2} - \frac{3\beta k a^2 b d^2}{c^2} \\
 &+ \frac{\beta k a^3 d}{c^2} + \frac{\beta k a^3 d}{c^2} + \frac{3\beta^2 k^2 a^2 b^2 d}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 a^2 b}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 b^2 a d^3}{c^2} - \frac{5\beta^2 k^2 b^2 a d}{c^2} - \frac{\beta k a^3}{c^2} + \frac{2\beta^2 k^2 b a d}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 b^2 a}{c^2} \\
 &- \frac{\beta^2 k^2 b^2 a^2}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 a^2 b}{c^2} - \frac{3\beta^2 k^2 a^2 b^2 d}{c^2} - \frac{2\beta^2 k^2 a^2 b^2}{c^2} + \frac{\beta^3 k^3 b^3 a}{c^2} + \frac{\lambda \beta^4 k^4 b^3 a}{c^2} - \frac{\beta^4 k^4 b^3 a}{c^2} - \frac{\beta^3 k^3 b^3 a}{c^2} + \frac{a^3 d u^2}{c^2} \\
 &+ \frac{a^2 d u^3}{c^2} + \frac{\beta k b u a^3}{c^2} + \frac{\beta k b u^2 a}{c^2} - \frac{\beta^2 k^2 a^3 b d}{c^2} - \frac{3\beta^2 k^2 a^2 b^2 d}{c^2} - \frac{2\beta^2 k^2 a^2 b^2 u}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 a^2 b^2}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 a^2 b d}{c^2} - \frac{\beta^2 k^2 a^3 b^2}{c^2} \\
 &- \frac{\beta^2 k^2 a^2}{c^2} + \frac{\beta k b d a^2}{c^2} + \frac{\beta^2 k^2 b a^3}{c^2} + \frac{\beta^3 k^3 b^2 a}{c^2} - \frac{\beta^3 k^3 b^3 a}{c^2} - \frac{\beta^3 k^3 b^3 a^2}{c^2} + \frac{\beta^3 k^3 b^2 a^2}{c^2} - \frac{\beta^2 k^2 b^2 a^2}{c^2} + \frac{2\beta k a^3 b}{c^2 u^2} \\
 &- \frac{\lambda \beta^2 k^2 a b d}{c} + \frac{a^3 u^2}{\lambda} - \frac{2a^2 u^2 d^2}{\lambda} - \frac{a^2 d^3 u}{\lambda} + \frac{\beta k a^2 b u^2}{c} + \frac{3\beta k a^2 b d^2}{c} + \frac{4\beta k a^2 b d u}{c} + \frac{\beta k a^2 u}{c}.
 \end{aligned}$$

Da definição de Δ^* segue que $a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$.

Para verificarmos que Δ^* é uma região não vazia, considere o ponto $(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u)$ com as seguintes coordenadas $\lambda = 2, \beta = b = c = k = d = 1, u = 2$ e $a = \frac{1}{5}$. É fácil verificar as quatro primeiras condições de Δ^* e, para avaliarmos o valor de $g(2, 1, \frac{1}{5}, 1, 1, 1, 1, 2)$, utilizamos o software Matlab, mostrando, desta forma, a veracidade da condição $g > 0$. Assim, temos que este ponto pertence a Δ^* . Pela própria construção da região Δ^* e do critério de Routh-Hurwitz segue-se que, para todo $(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \in \Delta^*$, o ponto de equilíbrio endêmico (x^*, y^*, v^*, z^*) é assintoticamente estável.

3.3 Demonstração do teorema 2.3

A matriz Jacobiana associada ao ponto $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z})$, definido em (3), é dada por

$$J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z}) = \begin{bmatrix} -\frac{\lambda\beta k}{au} & 0 & -\frac{au}{k} & 0 \\ \frac{\lambda\beta k - aud}{au} & -a & \frac{au}{k} & -p\left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak}\right) \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c\left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak}\right) - b \end{bmatrix}.$$

Como

$$p_2(\gamma) = \det(J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z}) - \gamma I) = \det[(J(\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z}) - \gamma I)]^T,$$

onde A^T representa a matriz transposta da matriz A , temos que

$$p_2(\gamma) = \left[c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak} \right) - b - \gamma \right] \times (-\gamma^3 + a_5\gamma^2 + a_6\gamma + a_7) \tag{8}$$

onde,

$$\begin{aligned} a_5 &= -a - u - \frac{\lambda\beta k}{au} \\ a_6 &= -\frac{\lambda\beta k}{u} - \frac{\lambda\beta k}{a} \\ a_7 &= -\lambda\beta k + aud. \end{aligned}$$

É imediato que uma das raízes do polinômio $p_2(\gamma)$ associado ao ponto P_2 é

$$\gamma_1 = c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak} \right) - b.$$

Como, por hipótese, $1 < R_0 < b/c$, temos que o primeiro autovalor associado ao ponto é negativo.

A partir do polinômio de grau três apresentado em (8), é verdade que

$$\gamma^3 + \bar{a}_5\gamma^2 + \bar{a}_6\gamma + \bar{a}_7 = 0$$

onde, $\bar{a}_5 = -a_5$, $\bar{a}_6 = -a_6$ e $\bar{a}_7 = -a_7$.

Como o polinômio restante possui grau três, para provarmos sua estabilidade assintótica, pelo critério de estabilidade de Routh-Hurwitz, precisamos verificar que $\bar{a}_5 > 0$, $\bar{a}_7 > 0$ e $\bar{a}_5\bar{a}_6 - \bar{a}_7 > 0$.

É imediato que \bar{a}_5 e \bar{a}_7 são positivos, uma vez que, por hipótese, $R_0 > 1$.

Para $\bar{a}_5\bar{a}_6 - \bar{a}_7$, temos que

$$\bar{a}_5\bar{a}_6 - \bar{a}_7 = \lambda\beta k \left(\frac{a}{u} + \frac{u}{a} \right) + \frac{\lambda^2\beta^2k^2}{au} \left(\frac{1}{u} + \frac{1}{a} \right) + \lambda\beta k + aud.$$

Logo, temos que $\bar{a}_5\bar{a}_6 - \bar{a}_7 > 0$.

4 Conclusões

Pela análise de estabilidade do ponto crítico trivial $P_0 = (\lambda/d, 0, 0, 0)$ podemos concluir que cada célula infectada pelo vírus contamina uma média de R_0 células saudáveis.

Quando na ausência da ação de resposta imunológica, temos que a população de células infectadas irá crescer, fazendo com que a população de células saudáveis diminua. Essa diminuição terá como consequência uma redução de oportunidade para a propagação viral em novas células. O grau de citopacidade do vírus está relacionado com o parâmetro a e, por P_2 percebemos que quanto mais citopático for o vírus, ou seja, maior for o parâmetro a , menor será a quantidade de vírus, resultando em uma maior abundância de células saudáveis. Mas, para os vírus com uma menor citopacidade, no equilíbrio, teremos uma menor quantidade de células saudáveis, resultante de um aumento da carga viral.

Por fim, para o ponto P_1 , o número de células infectadas depende dos parâmetros relacionados a ação da resposta imunológica, b e c . Além disso, o tempo médio de vida de uma célula infectada é

dado por $1/(a + pz^*)$, onde a , como dito anteriormente, determina o grau de citopacidade do vírus e pz^* representa a taxa de morte da células infectadas por meio da ação da resposta do sistema imunológico.

Referências

- [1] Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pilai, S. *Imunologia celular e molecular, 7a. edição*. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005.
- [2] Bassanezi, R. C. e Júnior, W. C. F. *Equações diferenciais com aplicações*. Harbra, São Paulo, 1988.
- [3] Machado, Paulo R. L., Araújo, M. I. A. S., Carvalho, L., Carvalho, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An. Bras. Dermatol.*, 79(6): 647–662, 2004. DOI: 10.1590/S0365-05962004000600002.
- [4] Murray, J. D. *Mathematical Biology*. Springer, Berlim, 2002.
- [5] Nowak, M. A. and Bangham, C. R. M. Bangham. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272(5258):74–79, 1996. DOI: 10.1126/science.272.5258.74