UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICIA

PIB-E/0005/2012

UM MODELO DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS (EDP) PARA PROPAGAÇÃO DO VÍRUS DO HIV

Bolsista: Ingrid Nascimento da Costa, CNPq.

MANAUS
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICIA

RELATÓRIO FINAL
PIB-E/0005/2012

UM MODELO DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS PARCIAIS (EDP) PARA PROPAGAÇÃO DO VÍRUS DO HIV

Bolsista: Ingrid Nascimento da Costa, CNPq.

Orientador: Prof.º Dr.º Minos Martins Adão Neto.

MANAUS
2013

RESUMO

Em estudo epidemiológicos, investiga-se a transmissão de doença contagiosas (computadores, humanos, plantas etc.), com o objetivo de eliminar e controlar a propagação de agentes causadores dessas doenças [3].

O Projeto tem por objetivo desenvolver algoritmos computacionais que modelem a disseminação de uma população de vírus HIV através de EDP's (equações diferenciais parciais) e resolvam-nas, através do método de Runge-kutta de 4ª ordem. Tornando possível a analise gráfica dessa população em estudo.

A partir do modelo de disseminação do vírus HIV obtido no artigo [2], desenvolve-se os termos de laplaciano analiticamente e depois usando cálculo numérico para se obter uma modelagem gráfica da variação da população.

As equações derivadas parciais são comumente empregada em Engenharia e em Física descrevem a propagação de calor, de campos gravitacionais, de ondas mecânicas etc [3].

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração que mostra o esquema do modelo SIR 6

Figura 2 - Modelo de SIR, para uma população com epidemia 10

Figura 3 – Modelo de SIR, para uma população com endemia..... 10

Figura 4 – Modelo de SIR, para uma população com doença erradicada..... 11

Figura 5 – Modelo de SIR para redes complexas, para uma população 12

Figura 6 – Modelo de propagação do HIV..... 13

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 5
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 6
MÉTODOS UTILIZADOS 8
RESULTADOS E DISCURSSÕES 9
CONCLUSÃO 14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 15
CRONOGRAMA 16

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a infecção pelo vírus HIV (vírus imunodeficiência humana), que causa a AIDS (imunodeficiência adquirida síndrome), tem sido alvo de maior intensos estudos que abrangem diversas áreas do conhecimento científico pesquisa. Embora um importante progresso tenha sido alcançado por pesquisadores médicos e biológicos no entendimento diferente aspectos da interação vírus-hospedeiro, os mecanismos pelos quais o HIV causa a AIDS ainda permanecem obscuros [1].

A infecção apresenta, comumente, um aumento grande da população do vírus (durante ~ 2-6 semanas). Seguido por um declínio acentuado da infecção por ação do SI (Sistema Imunológico). Porém uma concentração baixa do vírus permanece num período de latência clinica (durante ~ 1-10 anos). Durante esse período ocorre a deterioração progressiva do sistema imunológico, até que as células T adquiram um percentual menor que 30%, alcançando um valor crítico. Nesse momento o individuo desenvolve AIDS [1].

Várias teorias foram propostas para explicar a permanência do vírus no organismo, mas nenhum dele forneceu uma explicação completa para o processo inteiro.

Os modelos matemáticos também têm sido desenvolvidos para tentar compreender a dinâmica da infecção por HIV. A maioria dos eles usam comuns equações (ou parcial) diferenciais para descrever diferentes aspectos da dinâmica da interação hospedeiro-parasita

Equações com derivadas parciais são comumente empregadas em Engenharia e em Física para descrever propagação de calor, de campos eletromagnéticos, de campos gravitacionais, de ondas mecânicas etc.

Um modelo de equações diferenciais parciais será usado para um modelo de disseminação do HIV em células dentro dos gânglios linfáticos. Via cálculo numérico deve gerar a evolução temporal e os padrões espaciais de células sadia e infectadas do tipo $CD4^{+}T$ [2].

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em estudos epidemiológicos, investiga-se a transmissão de doenças contagiosas (em computadores, em humanos, em plantas etc.), como objetivo de encontrar maneiras de eliminar ou, ao menos, de controlar a propagação dos agentes causadores de tais doenças [3].

Em 1927, foi proposto um modelo por W. O. Kermack e A. G. McKendrick [4], formado em termos de equações diferenciais, para estudar as consequências de uma doença contagiosa que se espalha rapidamente em uma população. Nesse modelo o indivíduo passa por estágios sucessivos de suscetibilidade, infecção e recuperação. É bastante utilizado na modelagem de doenças que ocorrem com maior frequência na infância, como rubéola, varicela, sarampo e caxumba [5].

Figura 1 - Ilustração que mostra o esquema do modelo SIR

O termo recuperado também pode ser considerado, para esse estudo, Removido (a célula morre). Pois após o contato com o vírus as células não se recuperam, mas contaminam outras células até sua morte.

A doença que tem sido alvo de intensos estudos que abrangem diversas áreas do conhecimento científico pesquisa é AIDS causada pelo vírus HIV. Uma condição humana onde ocorre a falha progressiva do sistema imunológico permitindo que infecções oportunistas e câncer de prosperar [6].

O HIV, a princípio, infecta células vitais no SI, tais como [7]:

I. As células T auxiliares (especificamente células $CD4^{+}T$), essas permanecem nos linfonodos ou gânglios linfáticos[1]. Atuam na defesa do organismo humano e produzem anticorpos;
II. Os macrófagos são células de grande dimensão do tecido conjuntivo, rico em lisossomos, que fagocitam elementos estranhos ao corpo;
III. E as células dendríticas, células que capturam e transportam antígeno para o linfonodo onde estão os linfócitos.

Essa infecção conduz a baixo níveis de células $CD4^{+}T$ através de três mecanismos principais: Primeiro ocorre a morte direta viral de células infectadas, em segundo lugar, as taxas de aumento da apoptose[2] em células infectadas, e em terceiro lugar, morte de células infectadas $CD4^{+}T$ por linfócitos citotóxicos CD8 [3] que reconhecem as células infectadas. Quando número de células $CD4^{+}T$ descer abaixo de um nível crítico, a imunidade mediada por células é perdida, o individuo é considerado com AIDS, e o corpo torna-se progressivamente mais susceptível a infecções oportunistas [8].

---

[1]Linfonodos: são pequenos órgãos perfurados por canais que existem diversos pontos da rede linfática, uma rede de dutos que faz parte do sistema linfático.
[2]Apoptose: é um tipo de "autodestruição celular" que ocorre de forma ordenada e demanda energia para a sua execução.
[3]CD8: linfócito T com capacidade de induzir a lise de uma célula alvo.

O modelo matemático é o de equações diferenciais parciais (EDP's), esse é usado para descrever a dinâmica espaço-temporal de células $CD4^{+}T$ em nódulos linfáticos. A abordagem utilizada considera os passos seguintes para descrever as interações entre as células CD4+T [2]:

I. As células infectadas infectar células saudáveis vizinhas, como num processo de contato habitual;
II. Existe um intervalo de tempo finito não nulo τ entre o momento em que uma célula está infectada e quando ela morre. Durante este intervalo, as alterações nas células atacadas infectando suas propriedades e É estabelece respostas específicas para as estirpes do vírus;
III. Novas células produzidas na medula óssea substituir os mortos. Equações de taxas habituais podem ser configuradas para descrever as diferentes etapas dos processos de contato e difusão subsequente. Por outro lado, as alterações intrínsecas que ocorrem dentro das células infectadas exigirem a introdução de uma cláusula de retardo de tempo, de alguma das equações diferenciais.

Essas equações diferenciais parciais são comumente empregadas em Engenharia, Física e na Medicina, usam se tais equações, pra representar, por exemplo, a evolução espaço-temporal da atividade elétrica de neurônios e células cardíacas. Dois autores pioneiros em análise de sistemas biológicos com dependência espacial são R. A. Fisher[4] e A. M. Turing[5].

Em 1950, Fisher solucionou, via computador, a equação diferencial parcial relacionada com a dispersão de um gene mutante cuja vantagem depende da posição. Seu objetivo era explicar os gradientes de frequência de genótipos observados na natureza.

Em 1855, A. E. Fick propôs a Lei de Fick que governa a difusão de um gás através de uma membrana líquida. O fluxo de partículas se dá no sentido contrário ao do gradiente da concentração c e é proporcional a sua magnitude, sendo D a constante de proporcionalidade (coeficiente de difusão). Sendo que $\vec{J}$ representa o transporte de difusão, de modo que quanto maior é o gradiente menor o fluxo:

$$\vec{J} = -D\vec{\nabla}c \tag{1}$$

A equação de conservação é expressa por:

$$\frac{\partial c(\vec{r},t)}{\partial t} - D\nabla^2 c(\vec{r},t) - f(\vec{r},t) = 0 \tag{2}$$

Para $f(\vec{r},t) = 0$, tem-se a equação de condução de calor proposta por J.B.F. Fourier (1807).

Para um espaço $\vec{r} = (x, y)$, temos que:

$$\nabla^2 c(\vec{r},t) = \frac{d^2 c(\vec{r},t)}{x^2} + \frac{d^2 c(\vec{r},t)}{y^2}$$

[4]Em 1937, modelou a dispersão de um gene com mutação vantajosa, num habitat linear.
[5]Em 1952, investigou a formação de padrões espaciais em processo de reação-difusão.

MÉTODOS UTILIZADOS

Modelo de disseminação do Vírus HIV nas células dentro dos gânglios linfáticos definido por Marinho, Bacelar e Andrade [2].

As concentrações de células diferentes ocorrem em torno de um ponto $\vec{r}$ (bidimensional) do tecido. x e y indicam as coordenadas cartesianas de um ponto, enquanto $\hat{x}$ e $\hat{y}$ representam os vetores unitários ao longo das respectivas direções. As células saudáveis são infectadas ao entrarem em contato com células infectadas.

As células alvo do estudo podem ser encontradas em estado saudável, infectada ou morta:

I. As células saudáveis são: $H_1(\vec{r},t)$ já nascidas; e $H_2(\vec{r},t)$ ainda não nascidas (no momento que o indivíduo foi infectado.
II. As células infectadas são: $A(\vec{r},t)$ quantidade de infectados até o momento; e $B(\vec{r},t)$ a mesma célula infetados após um intervalo de tempo (preste a serem mortas pela ação do SI, são menos eficazes na infecção).
III. As células mortas são: $D(\vec{r},t)$.

$$\frac{\partial H_1}{\partial t} = -k_5 H_1 A^p - k_6 H_1 B^n + k_9 H_1 \nabla^2 A$$

$$\frac{\partial H_2}{\partial t} = k_3 D - k_5 H_2 A^q - k_6 H_2 B^n + k_9 H_2 \nabla^2 A \qquad (3)$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = -k_1 A(t-\tau) + k_4 D + k_5 (H_1 A^p + H_2 \mathrm{A}^q) + k_6 (H_1 + H_2)\mathrm{B}^n - k_9 (H_1 + H_2)\nabla^2 A$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = k_1 A(t-\tau) - k_2 B$$

$$\frac{\partial D}{\partial t} = -k_3 D - k_4 D + k_2 B$$

O modelo inclui termos de difusão (k_9) e uma dependência do tempo de atraso para descrever o lapso de tempo para o SI fornecer defesa para novas estirpes de vírus (τ). As variáveis dessa equação são descritas pelos termos:

$H_1(\vec{r},t)$ e $H_2(\vec{r},t)$ (células saudáveis), $A(\vec{r},t)$ e $B(\vec{r},t)$ (células infectadas), $D(\vec{r},t)$ (células mortas), τ (intervalo em que a célula foi infectada até quando morre), $\vec{r} = x\hat{x} + y\hat{y}$ (ponto localizado na infecção $CD4^+T$), n (ordem de processo de contato entre H e B), p(ordem de processo de contato entre A e H_1) e q(ordem de processo de contato entre A e H_2).

O expoente n indica a ordem dos processos de contato entre as células H e B afim de que a primeira célula A torne-se infectada. Os elementos p e q tem papel semelhante ao n (contato de A com H_1 e com H_2). Além disso, os parâmetros k_n representam as transições de uma estado para outro (k_1 e k_2, por exemplo, do estado A para B e de B para D), podendo ser considerados parâmetros de repovoamento. O parâmetro k_9 é responsável para o acoplamento da evolução dinâmica entre fragmentos diferentes do linfonodo. O termo $\nabla^2 A$ é multiplicado por um ou outro H_1 ou H_2, por temos que o termo não linear é mais realista, uma vez que exige que a propagação da infecção difusivo de novas células ocorre apenas na presença de H_1 ou H_2 células saudáveis.

RESULTADOS E DISCURSSÕES

Em principio, foi estudado e implementado um modelo epidemiológico simples, o modelo SIR. O modelo SIR original [9] representa uma doenças contagiosas que se espalha rapidamente numa população, isso se dá pelas seguintes equações diferenciais ordinárias (EDO's):

$$\frac{dS}{dt} = -aSI \qquad \frac{dI}{dt} = aSI - bI \qquad \frac{dR}{dt} = bI \quad \Rightarrow \quad \begin{array}{ll} S: \ suscetíveis. & a: taxa\ de\ contágio. \\ I: infectados. & b: taxa\ de\ remoção. \\ R: removidos\ (morreram\ ou\ recuperaram). & \\ S(t) + I(t) + R(t) = N\ (constante). & \end{array} \tag{4}$$

Os estados representados pelas letras S, I e R representam os estados possíveis para saúde de um individuo da população estudada. Vale lembrar, que o R presenta os indivíduos que se recuperaram ou morreram da doença. E o número de indivíduos (N) permanece constante durante todo o processo.

A taxa de contágio a e b estão relacionadas as transições de estado $S \rightarrow I$ e I→ R, respectivamente.

Esse modelo apresenta algumas limitações, como considera que os indivíduos estão homogeneamente espalhados no espaço (por isso é usado EDO's, só dependem o termo tempo).

Pode-se verificar o contágio da doença usando, um parâmetro chave, o fator de reprodutividade basal [3]. Definido como o número esperado de indivíduos contaminados por um doente colocado numa população, determinando como a doença afetará a população.

$$R_0 \equiv \frac{aS(0)}{b} \quad \Rightarrow \quad \begin{array}{l} R_0: fator\ de\ reprodutividade\ basal. \\ R_0 > 1: epidemia. \\ R_0 = 1: endemia. \\ R_0 < 1: controle, erradicação. \end{array} \tag{5}$$

Tipicamente é usado um $S(0) \sim N$.

O método usado para resolução e geração de gráficos para esse conjunto de equações, a seguir, foi o método de Runge-Kutta [10], implementado na linguagem Fortran.

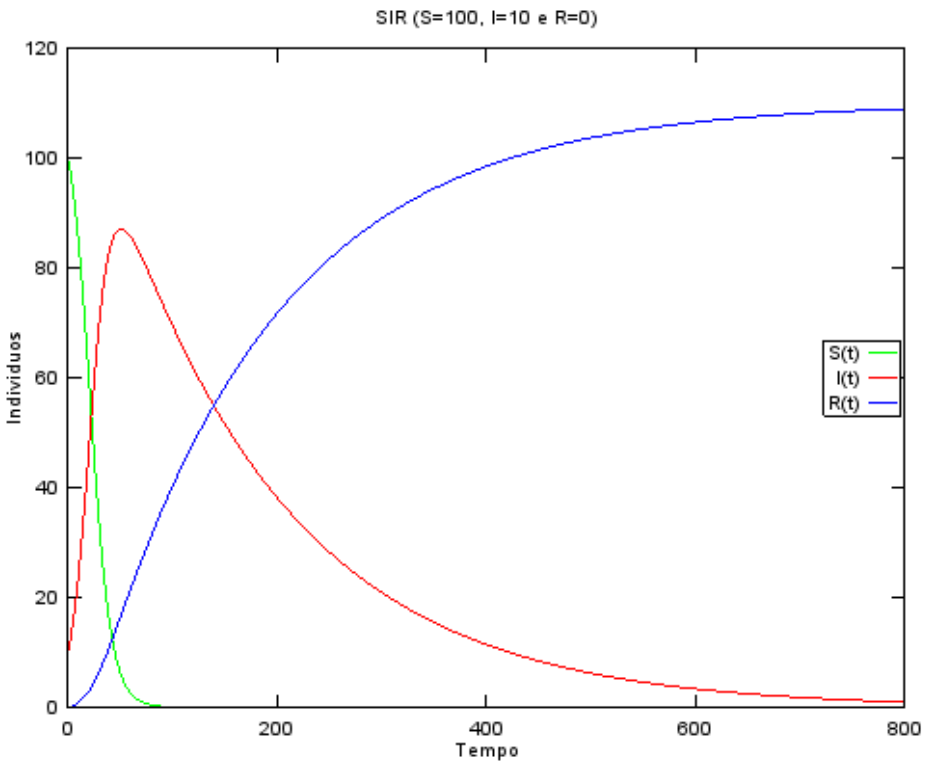

Figura 2 - Modelo de SIR, para uma população com epidemia

Na Figura 2, as constantes são a=0.1 e b=0.6 gerando R_0>1. A população inicial é de suscetíveis é 100, de infectados é 3 e removidos é 0.

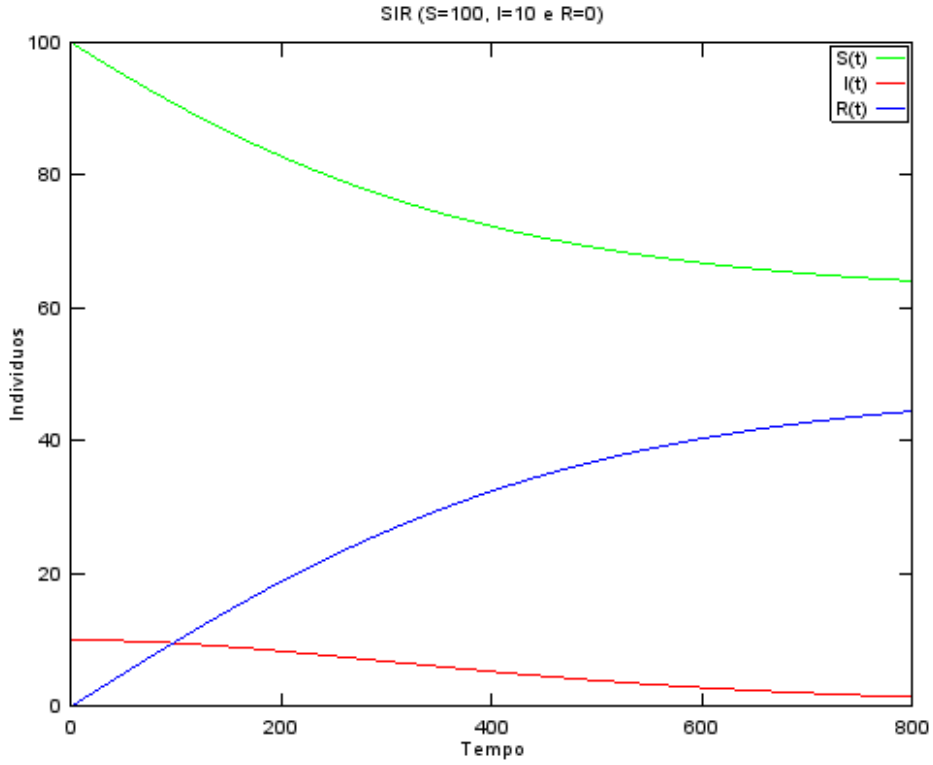

Figura 3 – Modelo de SIR, para uma população com endemia

Na Figura 3, as constantes são a=0.01 e b=1 gerando R_0=1. A população inicial é de suscetíveis é 100, de infectados é 10 e removidos é 0.

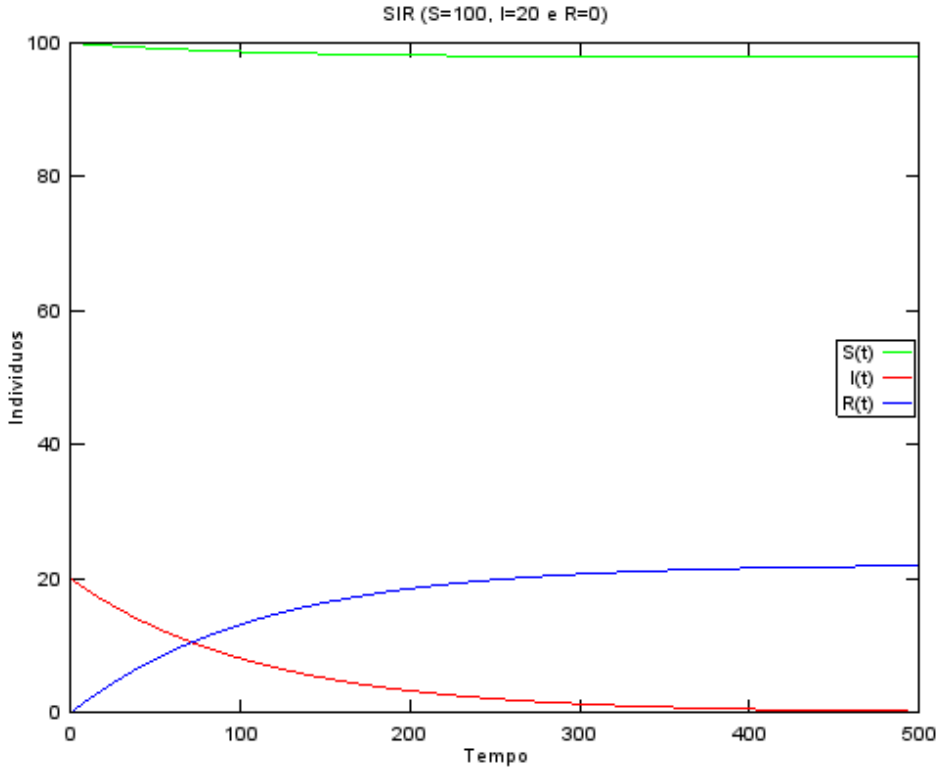

Figura 4 – Modelo de SIR, para uma população com doença erradicada

Na Figura 4, as constantes são a=0.001 e b=1 gerando R_0<1. A população inicial é de suscetíveis é 100, de infectados é 10 e removidos é 0.

A seguir, para o modelo SIR em redes complexas [11], uma doença contagiosa nessa rede é representada pelas seguintes equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -aS(t)\mathrm{I(t)} + \mathrm{cI(t)} + \mathrm{eR(t)} \\ \frac{dI(t)}{dt} &= aS(t)\mathrm{I(t)} - \mathrm{bI(t)} - \mathrm{cI(t)} \\ \frac{dR(t)}{dt} &= b\mathrm{I(t)} - \mathrm{eR(t)} \\ S(t) + I(t) + R(t) &= N(constante). \end{aligned} \quad \Rightarrow \quad \begin{aligned} &a : taxa\ de\ contágio. \\ &b : taxa\ de\ cura. \\ &c : taxa\ de\ morte\ pela\ doença. \\ &e : taxa\ de\ morte\ por\ outras\ causas. \end{aligned} \qquad (6)$$

São incluídos dois termos, o de taxa de cura onde esse individuo torna-se novamente suscetível e o de morte por outras causas.

Abaixo o gráfico (na Figura 5) obtido via resolução de equações diferencias, da evolução temporal do modelo.

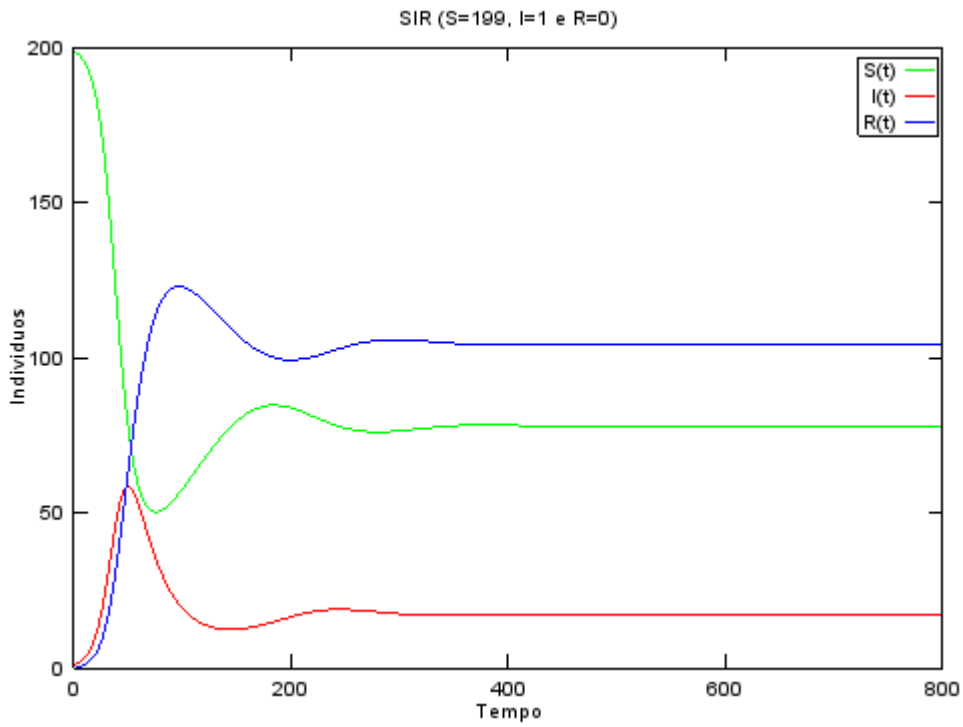

Figura 5 – Modelo de SIR para redes complexas, para uma população

O clássico método numérico de Runge-Kutta de quarta ordem foi usado para resolver o trio de EDO's dos modelos SIR. Esse é um método simples requer apenas as derivadas de primeira ordem e para encontrar soluções aproximadas [12].

Considerando que o problema segue a seguinte modelagem:

$$y' = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0 \qquad (7)$$

Segundo Runge-kutta, o próximo valor y_{n+1} é determinado pelo valor atual y_n, do tamanho do intervalo h e da inclinação l_n (média ponderada entre as inclinações):

$$\begin{aligned} l_1 &= h\, f(t_n, y_n) \\ l_2 &= h\, f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{l_1}{2}\right) \\ l_3 &= h\, f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{l_2}{2}\right) \\ l_4 &= h\, f(t_n + h, y_n + l_3) \end{aligned} \qquad (8)$$

$$\Rightarrow \quad y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4)$$

Para o algoritmo foram usados as seguintes constante para a equações (calculadas por experimentos artigo [2]):

- Transições de estados:

K_1 = 0.163 representa a transição de A para B.

K_2 = 0.228 representa a transição de B para D.

K_3 = 0.650, representa a transição de D para H_1, parâmetro de repovoamento de Células H_1.

K_4 = 3.25 10^{-5} representa a transição de D para A, parâmetro de repovoamento de Células A.

K_5 = 0.650 representa a transição de H_1 para A.

K_6 = 0.169 representa a transição de H_2 para A.

K_9 = 2 10^{-4} representa o coeficiente de difusão de um espécie de vírus.

Essas transições segem as seguintes restrições:

$K_2 > K_1$, $K_5 > K_1$ e $K_3 + K_4 > K_2$, $K_3 > K_4$.

n = 4, representa a ordem de processo de contato entre H e B.

p = 1 representa a ordem de processo de contato entre A e H_1.

q = 1.15 representa a ordem de processo de contato entre A e H_2.

$\tau = 4$ representa o intervalo em que a célula foi infectada até quando morre

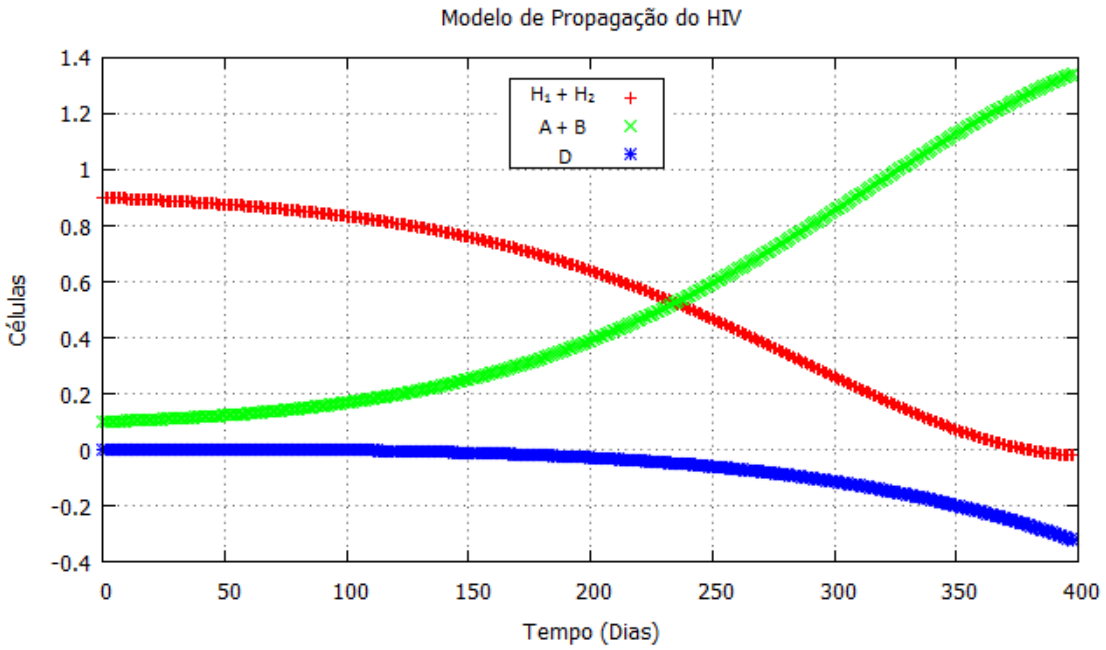

Figura 6 – Modelo de propagação do HIV

O gráfico acima (Figura 6), representa um sistema que possui uma população inicial de células H_1=0.5, H_2=0.4, A=0.07, B=0.03 e D=0.0.

No algoritmo também foi usado o método de diferenças finitas para cálculo do termo laplaciano em função das células A, que corresponde a segunda derivada:

$$\nabla^2 F = \frac{d^2F}{dx^2} + \frac{d^2F}{dy^2} \quad \Rightarrow \quad F''(x) = \frac{d^2F}{dx^2} = \frac{F(x+h) - 2 * F(x) + F(x-h)}{h^2}$$

CONCLUSÃO

O Modelo da propagação do HIV proposto é diferente da maioria, pela utilização de equações diferenciais parciais em vez de ordinárias. O que leva outros aspectos em consideração. Como termos que dependem da variação do espaço.

Essas equações são difíceis de serem analisada analiticamente por isso é mais vantajoso usar métodos numéricos para resolver as EDP's. Foram resolvidas através do método de RungeKutta. A partir da solução podemos analisar o comportamento da espécie de vírus HIV usando as soluções gráficas.

Pelo gráfico da Figura 6, observou-se que uma pequena alteração nos pontos iniciais da equação (valores das células H1, H2, A, B e D), há uma grande variação na propagação do vírus. Com o tempo, aumenta o número de células que tornam-se infectadas.

Essa tendência também pode ser observada no sistema de equações (3). O termo laplaciano $\nabla^2 A$ incrementa no crescimento de células saudáveis nos termos $\frac{\partial \mathrm{H}_1}{\partial t}$ e $\frac{\partial \mathrm{H}_2}{\partial t}$. Enquanto decrementa no termo de células infectadas $\frac{\partial \mathrm{A}}{\partial t}$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Rita Maria Zorzenon dos Santos, Sérgio Coutinho. Dynamics of HIV Infection: A Cellular Automata Approach. Phys. Rev. Lett., **87**, 16 (2001).

[2] E. B. S. Marinhoa, F. S. Barcelarab, R. F. S. Andradea. A model of partial differential equations for HIV propagation in lymph nodes. Physica A, **391**, 132 (2012).

[3] Monteiro, Luiz Henrique Alves. Sistemas Dinâmicos Complexos. 1 ed. São Paulo, Editora Livraria da Física (2010).

[4] Kermack, W. O., McKendrick, A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. Proc. Roy. Soc. Lond. A , **115**, 700 (1927).

[5] Amaku, M., Coutinho, F. A. B., Azevedo, R. S., Burattini M. N., Lopez L. F., Massad E. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. Phys. Rev. E, **67**, 051907 (2003).

[6] Douglas Santos Rodrigues Ferreira. Simulações do tratamento antirretroviral em populações com estrutura de idades. Dissertação de Mestrado em Física, Niterói – Rio de Janeiro, UFF (2010).

[7] Rosa Maria Tavares Haido. Célula T: reconhecimento do Antígeno e Ativação. Disciplina de Imunologia, Professora Associada.

[8] Miles W. Cloyd, Jenny J-Y. Chen, Liqiang Wang. How does HIV cause AIDS? The homing theory. Mol. Med. Today, **6**, 108 (2000).

[9] Vincenzo Capasso, Gabriella Serio. A Generallization of the Kermack-McKendrick Deterministic Epidemic Model. Math. Biosci., **42**, 43 (1978).

[10] John H. Mathews, Kurtis D. Fink. Numerical Methods Using Matlab. Pearson Prentice Hall, **4** (2004).

[11] Thilo Gross, Carlos J. Dommar D'Lima, Bernd Blasius. Epidemic Dynamics on an Adaptive Network. Phys. Rev. Lett., **96**, 208701 (2006).

[12] Scalon, Vicente Luiz. Apostila Completa: Métodos Numéricos em Fluido-Térmica. Tópicos Especiais em Fluido-Térmica, UNESP (2007).

[13] Romualdo Pastor-Satorras, Alessandro Vespignani. Immunization of complex networks. Phys. Rev. E, **65**, 036104 (2002).

[14] Leticia R. Paiva, Christopher Binny, Silvio C.Ferreira Jr. A multiscale Mathematical Model for Oncolytic Virotherapy. Cancer Res., **69**, 1205 (2009).

CRONOGRAMA

Nº	Descrição	Ago 2012	Set	Out	Nov	Dez	Jan 2013	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
1	Levantamento Bibliográfico	x	x	x									
2	Estudo de Equações Diferenciais Parciais			x	x								
3	Estudo de Problemas de Difusão em Automatos Celulares				x	x	x						
4	Estudo do Programa para a propagação do Vírus do HIV em linfonodos via (EDP)					x	x	x	x	x	x		
5	Elaboração do Resumo e Relatório Final (atividade obrigatória)											x	
6	Preparação da Apresentação Final para o Congresso (atividade obrigatória)												x