



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FÍSICA
Programa de Pós-Graduação em Física

Dissertação de Mestrado

**Um modelo de equações diferenciais funcionais com retardo
temporal para a dinâmica de infecção pelo VIH**

Flora Souza Bacelar

2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

INSTITUTO DE FÍSICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**Um modelo de equações diferenciais funcionais com retardo
temporal para a dinâmica de infecção pelo VIH**

Flora Souza Bacelar

Orientador: Roberto Fernandes Silva Andrade

Dissertação apresentada ao Instituto de Física
da Universidade Federal da Bahia para a
obtenção do título de Mestre em Física.

Salvador - 2004

**Um modelo de equações diferenciais funcionais com retardo temporal
para a dinâmica de infecção pelo VIH**

Copyright 2004

by

Flora Souza Bacelar

Abstract

The dynamics of HIV in infected patients is characterized by three distinct phases: i) the primary infection, where a large spread of virus charge during the construction of a specific immunologic response is observed; ii) the latency period, during which the amount of remaining virus is small and a progressive decay of the number of TCD4⁺ cells; iii) The HIV phase, where the number of TCD4⁺ cells attain only $\sim 30\%$ of a healthy individuum. While the primary infection occurs in a relative short time interval (\sim few weeks), with an apparent recover from the infected to the healthy state, the second phase takes over a much larger time scale (\sim years)and, if not treated by anti-retrovirus drugs, leads to the death of the patient to the action of other pathogens. In 2001, Zorzenon dos Santos and Coutinho introduced a single cellular automaton (CA) model, which could describe all three phases of the HIV infection. In the present work, we propose a model of functional differential equations to describe all phases of the HIV dynamics, which takes into account the same mechanisms included in the quoted CA model. We proceed an analyzes based on the characterization of the fixed points of the differential equations, as well as on numerical integration of the system, showing that it is able to accurately describe all the three distinct phases, with fairly good qualitative and quantitative agreement to the reported clinical observations.

Roberto Fernandes Silva Andrade
Dissertation Committee Chair

Resumo

A dinâmica de infecção pelo HIV em seres humanos é formada por três fases: i) a infecção primária, caracterizada por uma grande disseminação viral durante a montagem da resposta imunológica específica, seguida de um decréscimo da taxa viral; ii) o período de latência durante o qual a taxa viral é baixa e há um decréscimo na contagem das células $TC4^+$. iii) A síndrome da imunodeficiência adquirida, quando a contagem de células T atinge cerca de 20 - 30 % do valor de um indivíduo saudável. Enquanto a infecção primária ocorre em um intervalo de tempo curto (\sim semanas), com uma aparente recuperação do organismo, a segunda fase ocorre em uma escala de tempo muito maior (\sim anos) e, se não combatida por agentes antiretrovirais, leva o paciente à morte pela ação de outros patógenos. Em 2001, Zorzenon dos Santos e Coutinho propuseram um modelo de autômatos celulares capaz de descrever de maneira adequada todas as fases da infecção pelo VIH. Neste trabalho foi proposto um modelo de equações diferenciais funcionais para a descrição da interação sistema imunológico - VIH, levando-se em conta as mesmas etapas descritas no modelo de autômatos celulares. A partir de análises dos pontos fixos e de integração numérica das equações diferenciais, obtêm-se resultados que reproduzem a presença de escalas de tempo distintas para as três fases da infecção.

Agradecimentos

Primordialmente

A Deus que me concedeu a oportunidade dessa existência, sendo “alegria sempre nova em minha vida”.

Especialmente

Ao mestre Jesus e ao meu Anjo Guardião, pela paciência em ouvir as minhas preces diárias evocando-os por conselhos, sendo generosamente retribuída com suas vibrações renovadoras.

À minha família, por ter me suprido com o que há de mais essencial, o amor.

Aos meus amigos, que sempre me apoiaram com carinho, gestos e palavras de incentivo.

A André Luis, pela disponibilidade incondicional a me ajudar nos momentos de maior insegurança acreditando em minha capacidade mais do que eu mesma.

Ao Prof. Roberto Andrade, que aceitou e cumpriu a tarefa de me orientar neste trabalho com muita eficiência e respeito, mantendo desde o início uma relação constante de cordialidade e simpatia .

À Profa. Suani Pinho por ter se mostrado tão atenciosa em me manter informada das novas referências da literatura esclarecendo minhas dúvidas, propondo outras e sempre generosa ao me ceder seu precioso acervo bibliográfico.

À Profa. Rita Maria Zorzenon dos Santos, que mesmo distante e tão atarefada sempre se manteve presente por meio de e-mails, telefonemas e encontros em congressos fornecendo apoio com discussões esclarecedoras, sugestões construtivas acerca do problema e principalmente da fenomenologia.

Ao Prof. Garcia Vivas, por me preencher com seu entusiasmo, por ser tão atencioso e gentilmente me conceder seu tempo para me auxiliar em programas de animação e conversas estimulantes acerca de perspectivas futuras.

A minha Amiga Madaya que possui generosidade e doçura natas, por ser muito prestativa na construção da apresentação do trabalho e na discussão sobre autômatos celulares.

Ao meu Amigo Ângelo pessoa doce e inteligentíssima, pelas conversas edificantes sobre o Mathematica e principalmente a linguagem Fortran.

Ao meu Amigo e Prof. Saulo Carneiro, pelo apoio e confiança na realização do tirocínio docente sendo mestre e principalmente amigo ao se preocupar com meu bem estar e minha formação.

Aos demais professores do instituto de Física da UFBA que me auxiliaram durante minha formação.

E aos funcionários que dão vida ao instituto.

(Este trabalho foi financiado pela CAPES)

“CLARO EM PENSAR, e claro no sentir,

É claro no querer;

Indiferente ao que há em conseguir

Que seja só obter;

Dúplice dono, sem me dividir,

De dever e de ser - ”

Fernando Pessoa

Dedico este trabalho aos meus pais

Ademir e Sandra.

Conteúdo

Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	xii
Introdução	1
1 Fenomenologia	5
1.1 Sistema imunológico	5
1.1.1 Organização celular da resposta imunológica	6
1.1.2 Tecido linfóide	7
1.1.3 Resposta imunológica celular e humoral	8
Mecanismos das respostas do sistema imune	13
1.2 Vírus	14
1.2.1 Vírus da imunodeficiência humana (VIH)	15
Infecção pelo VIH a nível celular	15
Dinâmica da infecção pelo VIH a nível de indivíduo	16
2 Sistemas dinâmicos e modelamento matemático	18
2.1 Equações diferenciais ordinárias	21
2.2 Retardo temporal	25
2.3 Teoria de estabilidade linear	29
2.4 Autômatos celulares	32
3 Modelos utilizados	36
3.1 Modelo de Autômatos Celulares	37
3.2 Modelo de Equações Diferenciais	41
3.2.1 Modelo com 4 equações diferenciais	41
3.2.2 Modelo com 5 equações diferenciais	43
4 Resultados	45
4.1 Pontos fixos	46
4.2 Análise de estabilidade linear	48

4.3	Trajétórias para o modelo de 4 equações	59
4.4	Trajétórias para o modelo de 5 equações	66
5	Conclusões e Perspectivas	82
A	Algoritmo	85
B	Equação teste	89
	Bibliografia	92

Lista de Figuras

1.1	Tecido linfóide de [6]	8
1.2	Receptores (marcadores) dos LT de [6]	11
1.3	Seleção clonal do LB de [6]	12
1.4	Respostas imunológicas primária e secundária	12
1.5	Um curso típico da infecção pelo HIV de [6].	17
2.1	Típica função de memória $G(t)$ para um efeito de limitação de crescimento em um modelo com atraso temporal.	27
2.2	Vizinhança em 2D de extensão 1 e 2: (a) Von Neumann, (b) Moore.	34
2.3	Exemplos de condições de contorno para modelos unidimensionais. (a) Periódicas, (b) reflexivas, (c) fixas.	35
3.1	Resultados obtidos a partir de simulações para um rede bidimensional com $L = 700$, $P_{HIV} = 0.05$, $R_B = 4$, $\tau = 4$, $P_{infect} = 10^{-5}$, $P_{nasce} = 0.99$. A evolução da densidade de população exibe a mesma dinâmica, com três fases, observada para pacientes infectados. Foram adotados quadrados abertos para células saudáveis, círculos preenchidos para células infectadas e triângulos abertos para células mortas(de [1]).	40
4.1	Comportamento da variável $h(t)$ obtido numericamente com os parâmetros $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $n = 4$, $m = 1$ e condições iniciais $h = 0.95$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$, h em escala logarítmica na base neperiana. (a) $\tau = 0$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.05236 \pm 0.00046$; (b) $\tau = 4$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.00537 \pm 0.00007$	52
4.2	Comportamento da variável $h(t)$ para os parâmetros $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$, $p = 1$ e $q = 1.13$, $n = 4$ e condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$ $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$, h em escala logarítmica na base neperiana. (a) $\tau = 0$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.03829 \pm 0.00089$; (b) $\tau = 4$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.00236 \pm 0.00001$	53

4.3	Modelo M_4 : Gráfico da função $M(\lambda)$ no plano real para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).	53
4.4	Modelo M_5 : Gráfico da função $M(\lambda)$ no plano real para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).	54
4.5	Modelo M_4 : (a) Gráfico em 3D da parte real, u , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de u sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).	56
4.6	Modelo M_4 : (a) Gráfico em 3D da parte imaginária, v , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).	56
4.7	Modelo M_5 : (a) Gráfico em 3D da parte real, u , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de u sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).	57
4.8	Modelo M_5 : (a) Gráfico em 3D da parte imaginária, v , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).	57
4.9	Modelo M_4 : (a) Gráfico topográfico de u , onde x variando de -0.006 a 0.006 e y variando de -0.05 a 0.05 de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico de u	58
4.10	Modelo M_5 : (a) Gráfico topográfico de u , x variando de -0.04 a 0.04 e y variando de -0.05 a 0.05 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico de u	59
4.11	Modelo M_4 : trajetórias para as condições iniciais $h = 0.95$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $n = 4$, $m = 1$, $\tau = 0$	60
4.12	Trajetoárias para $k_1 > k_2$, onde os demais parâmetros são mantidos os mesmos da Figura 4.11.	61
4.13	Espaço de fase típico para as dinâmicas das Figuras 4.11 e 4.12, onde PF_1 representa o ponto fixo assintoticamente estável.	62
4.14	Comportamento oscilatório para as equações sem retardo, $k_3 = 0.001$ e os demais parâmetros mantidos os mesmos da figura 4.11.	62
4.15	Modelo M_4 : dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais iguais aos da Figura 4.11, com $\tau = 4$ e o respectivo espaço de fase.	63
4.16	Comportamentos para pequenas mudanças no parâmetro k_1 . (a) $k_1 = 0.053$; (b) $k_1 = 0.055$; (c) $k_1 = 0.056$. Os demais parâmetros são iguais aos da Figura 4.15.	64
4.17	Mudanças de comportamento em função do retardo temporal (em semanas), mantendo os demais parâmetros e condições iniciais, iguais aos da Figura 4.15.	64

4.18	Comportamento da latência clínica com a mudança das condições iniciais, P_{HIV} . Parâmetros iguais aos da Figura 4.15.	65
4.19	Modelo M_5 : Trajetórias para as mesmas condições iniciais da Figura 4.14 sem retardo, acrescentando $p = 1$, $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$ e $q = 1.13$	66
4.20	Modelo M_5 : Trajetórias para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$. (a) $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.7$, $k_3 = 0.001$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $n = 4$, $q = 1.13$; (b) $k_1 = 0,04$, $k_2 = 0.8$, $k_3 = 0.0015$, $k_4 = 0.000044$, $k_5 = 0.1$, $k_6 = 0.02$, $n = 4$, $q = 1.13$. Para ambos os conjuntos de parâmetros $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$	67
4.21	Modelo M_5 : Dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.20626500$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e , $\tau = 4$	68
4.22	Modelo M_5 : Dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e , $\tau = 4$	69
4.23	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_1 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	70
4.24	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_2 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	71
4.25	Comportamento do período de latência para o aumento do parâmetro k_2 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	71
4.26	Espaço de fase para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.071$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e , $\tau = 4$	72
4.27	Comportamento do período de latência para o aumento do parâmetro k_3 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	73
4.28	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_3 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	73
4.29	Espaço de fase para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.13$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e , $\tau = 4$	74
4.30	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_4 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	74
4.31	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_5 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	75
4.32	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_6 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	76
4.33	Comportamento típico para o conjunto de parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.21. (a) parâmetro k_6 variando entre 0 até 0.006048 e de 0.014 até 0.025, (b) $k_6 = 0.026$	76
4.34	Comportamentos para mudanças no expoente q , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	77

4.35	Comportamentos para mudanças no expoente n e parâmetros fixos: $k_1 = 0,051$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.1688$, $k_6 = 0.01$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $q = 1.13$, $p = 1$, $\tau = 4$ e $P_{HIV} = 0.05$	78
4.36	Mudanças de comportamentos em função do retardo temporal (em semanas), mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	78
4.37	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_7 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	79
4.38	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_7 , mantendo fixos os demais parâmetros: $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.06$, $k_3 = 0.07$, $k_5 = 0.1$, $k_6 = 0.01$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$, $P_{HIV} = 0.05$ e $\tau = 4$	80
4.39	Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_8 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.	80
4.40	Comportamento das trajetórias para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,058$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = 0.372$, $k_8 = 0.00617$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e $\tau = 4$	81
4.41	Período de latência para mudanças nas condições iniciais mantendo os demais parâmetros iguais aos da Figura 4.35	81
B.1	Solução da equação B.1 onde $a = \frac{\pi}{2}$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho.	90
B.2	(a) Solução da equação B.1 onde $a = 1.25$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho. (b) Fit linear do tipo $y = a + bx$, onde $b = 0.15761 \pm 0.0033$	90
B.3	Solução para o problema B.1, variando a e fixando $\tau = 1$	91
B.4	Solução da equação B.1 onde $a = 1.6$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho.	91

Lista de Tabelas

4.1	Autovalores para o modelo M_4	55
4.2	Autovalores para o modelo M_5	55
A.1	$Z(D^*\tau)$	87
A.2	$Z(D^*\tau+1)$	88

Introdução

Desde a primeira notificação da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) como uma nova enfermidade associada à supressão do sistema imunológico (S.I.) em 1981, e a identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) uma década depois, avanços tecnológicos e conceituais favoreceram a um conhecimento bastante detalhado tanto da morfologia do VIH e das células do sistema imunológico quanto de sua interação. Apesar do nível de compreensão alcançado acerca da estrutura molecular do vírus, das células do S.I. e da interação entre eles, não se conhece ainda os mecanismos pelos quais o VIH incita a SIDA e por que motivos o intervalo de tempo entre a infecção com o VIH e o estabelecimento da SIDA é tão longo e variável. Tais motivos dificultam o desenvolvimento de vacinas preventivas e terapias.

Modelos matemáticos vêm sendo desenvolvidos na tentativa de se aumentar a compreensão da dinâmica de infecção pelo VIH. A dinâmica apresenta três fases distintas: i) a fase primária caracterizada pelo alto crescimento da carga viral no organismo e a redução desta por ação do S.I. a uma percentagem quase nula, ii) o período de latência caracterizado pelo crescimento lento da carga viral e decréscimo das células alvo (do S.I.) sendo uma fase assintomática; iii) a SIDA. A maior dificuldade na criação destes

modelos é a escala temporal diferenciada de uma fase da doença para a outra. A primeira fase se dá em uma escala de tempo da ordem de semanas, a segunda possui uma escala de tempo da ordem de anos. Dada a complexidade da dinâmica de infecção pelo VIH, muitos modelos desenvolvidos abordaram somente uma das fases da doença, e a grande maioria dos modelos acrescenta tratamentos antiretrovirais. No entanto não foi notado nenhum modelo que descrevesse todas as três fases da infecção a parâmetros fixos.

Em 2001, Zorzenon dos Santos e Coutinho [1] apresentaram um modelo capaz de descrever todas as etapas da doença a parâmetros fixos. Este modelo foi elaborado em Autômatos Celulares (AC), onde cada sítio representa uma célula alvo do VIH, que podem ser encontradas em quatro estados possíveis: células saudáveis, células infectadas livres para espalhar a doença, células infectadas identificadas pelo S.I. e células mortas. A evolução da rede é dada por um conjunto de regras que simulam os mecanismos do processo infeccioso. Este artigo foi inspiração para outros trabalhos que visam um estudo mais acurado do modelo em autômatos. Também ele é ponto de partida para o trabalho desenvolvido nesta dissertação.

Neste trabalho se faz a representação, em equações diferenciais ordinárias, das regras do autômato, na tentativa de reproduzir qualitativamente e quantitativamente os mesmos resultados obtidos por Zorzenon dos Santos e Coutinho, mostrando as três etapas da infecção pelo VIH e suas duas escalas temporais distintas. Essa representação é feita com a transcrição das regras do autômato em um sistema de equações de taxa, onde uma de suas variáveis possui um argumento com retardo temporal. Não é de interesse inicial a investigação de possíveis terapias, mas a descrição completa da dinâmica de infecção em

um sistema livre.

No capítulo 1 apresentam-se os aspectos fenomenológicos abordados neste trabalho. É necessário se ter uma noção do funcionamento do S.I. para uma maior proximidade com a realidade e compreensão dos resultados obtidos. Por isso, neste capítulo apresenta-se a organização do S.I., ou seja, a ontogenia e funcionalidade das células constituintes. Além do mecanismo genérico de defesa humano contra os diversos patógenos, especifica-se a ação do agressor, VIH, detalhando o processo de infecção a nível celular e a dinâmica das populações de linfócitos e vírus no organismo, com a curva padrão da literatura médica.

No capítulo 2 uma breve discussão sobre sistemas dinâmicos culmina na modelagem matemática, ferramentas utilizadas neste trabalho. A diferença entre sistemas discretos e contínuos é explicitada, bem como as linguagens para descrevê-los. Desta forma apresentam-se a definição e propriedades dos autômatos celulares, a linguagem discreta utilizada por Zorzenon dos Santos e Coutinho para a descrição de seu modelo. O mesmo é feito para a linguagem contínua eleita neste trabalho, as equações diferenciais ordinárias. Também é discutida a teoria de estabilidade linear e os efeitos da introdução do retardo temporal em equações diferenciais.

No capítulo 3 é apresentado o modelo de autômatos celulares que descreve as três etapas da dinâmica do VIH, e a transcrição para equações diferenciais ordinárias com retardo temporal. Para um aperfeiçoamento da descrição da dinâmica de infecção, o modelo transcrito com quatro equações diferenciais é ampliado em mais um grau de liberdade. Esta modificação possibilita a reprodução das três fases da infecção com suas duas escalas temporais bem diferenciadas, somando-se a da descrição da evolução da dinâmica para a

cura completa, o que acontece para uma virose qualquer, além de outros comportamentos.

No capítulo 4 são apresentados, em detalhes, os resultados para os dois modelos elaborados neste trabalho. O estudo dos pontos fixos salienta as diferenças e semelhanças entre os dois modelos. Da mesma forma a análise de estabilidade linear contribui para uma melhor compreensão do estudo local. Devido à complexidade dos modelos, a integração analítica não foi possível, mas são apresentadas as integrações numéricas e as trajetórias no espaço de fase.

Por fim, devido ao fato de um algoritmo para a integração de equações diferenciais com retardo temporal não ter sido encontrado na literatura estudada, é apresentado no apêndice A o algoritmo elaborado especificamente para este trabalho. No Apêndice B alguns estudos foram desenvolvidos para uma equação teste com retardo temporal que pode ser integrada analiticamente, corroborando com o algoritmo implementado bem como com as técnicas utilizadas nestes estudos.

Capítulo 1

Fenomenologia

1.1 Sistema imunológico

O sistema imunológico é formado por um conjunto de células e substâncias bioquímicas que se relacionam de modo bastante complexo [2]. Dessa intrincada relação, o S.I. desempenha algumas funções no organismo, como a retirada de células mortas, renovação de determinadas estruturas, rejeição de enxertos, defesa contra microorganismos invasores e limpeza do organismo. Ou seja, a retirada de células mortas, de tecido necrosado ou inflamado, de proteínas estranhas, calos ósseos formados numa fratura e tecido de cicatrização exuberante [3]. Dentre estas, pode-se salientar a mais conhecida, a função de proteção do organismo contra invasores patogênicos, que se realiza de duas formas distintas: i) a atuação de células fagocitárias (resposta inespecífica); ii) atuação de anticorpos (resposta específica). O reconhecimento do antígeno é o ponto alto da resposta imune específica, onde os linfócitos T auxiliares são desencadeadores deste processo e durante o qual se estabelece a memória imunológica [4], [5], [6].

1.1.1 Organização celular da resposta imunológica

As células do sistema imune são os leucócitos ou glóbulos brancos, os quais agem de acordo com suas respectivas funções: receber ou enviar mensagens de ataque ou supressão, apresentar o "inimigo" ao "exército" do sistema imune, atacar para matar, construir substâncias que neutralizam os "inimigos" ou neutralizam substâncias liberadas por eles. Pela morfologia, os leucócitos se dividem em granulócitos ou agranulócitos. Os primeiros possuem um citoplasma granuloso e são formados na medula óssea. Os agranulócitos revelam um citoplasma homogêneo, sem granulações e se formam em órgãos linfóides, como o baço o timo e a imensa rede de gânglios linfáticos [7].

Os granulócitos se dividem em neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Os neutrófilos, leucócitos mais populosos do sangue, são os principais fagócitos sanguíneos e participam da reação inflamatória (pus). Eosinófilos, ou acidófilos, denominam-se desta forma por apresentarem afinidade com a eosina, um corante ácido. Eles realizam a fagocitose de bactérias ou qualquer outro material estranho, porém sua principal função é a exocitose da PBM (proteína básica maior), que é tóxica para parasitas de humanos e causam a sua morte. Finalmente os basófilos, que são afins a hematoxilina, um corante básico, participam de reações alérgicas e processos inflamatórios liberando potentes mediadores químicos como a histamina, serotonina e fatores quimiotáticos dos neutrófilos e dos eosinófilos (ECF-A) [3].

Os agranulócitos se dividem em linfócitos e monócitos. Os linfócitos desempenham um papel fundamental na resposta imunológica específica. Eles são divididos em linfócitos B (LB), T - auxiliares (LTa), T - citotóxicos (LTc) e os NK (natural killers). Os LB

são responsáveis pela resposta humoral (produção de anticorpos), os LT auxiliam o sistema imune à resposta celular onde os LTa reconhecem os macrófagos ativados (MHC-II) e os LTc reconhecem e lisam, i.e., destroem a membrana celular das células rejeitadas de transplantes e enxertos (MHC-I). Os NK, que são células matadoras naturais, lisam e destroem células tumorais ou infectadas por vírus, sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta específica, ou seja, eles realizam a resposta inespecífica. Os monócitos são células circulantes no sangue que migram para algum tipo de tecido originando os macrófagos que são células de altíssimo poder fagocitário. A depender do local para onde migram recebem as seguintes denominações: macrófagos alveolares (pulmão), micróglia (cérebro), células de Kupffer (fígado), células de Langerhans (pele), células dendríticas (linfonodos), etc. Além de fagócitos, os macrófagos também têm a função de apresentadores de antígenos (APC), os quais expressam o MHC-II complexo de histocompatibilidade principal para a ligação com os LTa.

1.1.2 Tecido linfóide

Os linfócitos circulam no organismo através de vasos linfáticos e sanguíneos e se originam nos órgãos linfóides primários, atuando mais eficazmente nos órgãos linfóides secundários (Figura 1.1).

Os órgãos linfóides primários, constituídos pelo timo e tecidos hematopoéticos (fígado fetal e medula óssea), são os órgãos nos quais se realizam a linfopoese (produção dos linfócitos) onde as células se diferenciam das células tronco, proliferam-se e amadurecem em linfócitos funcionais. Os linfócitos T recebem essa denominação porque são originários do Timo. Os linfócitos B se originam no fígado fetal e na medula óssea, e são denominados

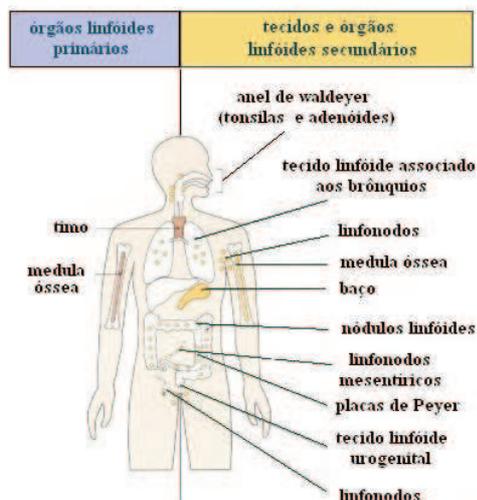


Figura 1.1: Tecido linfóide de [6]

desta forma porque foram descobertos primeiramente nas aves, que na sua cloaca possuem uma estrutura chamada Bursa de Fabrício onde os LB são maturados.

Os órgãos linfóides secundários, formados pelos linfonodos, baço e tecidos linfóides associados ao trato gastrintestinal, respiratórios e pele, funcionam como filtros, retendo microorganismos e partículas estranhas drenadas pela linfa. Assim as respostas imunes celular e humoral ocorrem nestes órgãos periféricos, onde são geradas células efetoras e de memória. Portanto a função destes órgãos é maximizar o encontro entre linfócitos e substâncias estranhas, permitindo o surgimento das respostas imunológicas [2].

1.1.3 Resposta imunológica celular e humoral

Ao penetrar no organismo, o patógeno sofre o ataque dos macrófagos que desenvolvem a categoria de defesa inata que é rápida e inespecífica. Eles agem indiscrimi-

nadamente, sem a necessidade de exposição prévia e, ao serem reconhecidos, os patógenos se elevam à categoria de antígenos, que são agentes agressores ao organismo, que é capaz de reconhecê-los e montar uma resposta de defesa. Os antígenos podem apresentar as propriedades de antigenicidade e imunogenicidade. Quando um antígeno reage com um produto do sistema imunológico, diz-se que ele apresenta antigenicidade, mas se ele é capaz de induzir a resposta imunológica e reagir com o produto da resposta, diz-se que ele apresenta imunogenicidade. Os requisitos necessários para a imunogenicidade de um antígeno são [2],[4]: a estranheza - quanto mais diferentes as origens do antígeno, maior será a sua imunogenicidade; peso molecular - geralmente as substâncias que melhor estimulam a resposta imune tem peso molecular acima de 10kDa (1Da = massa do átomo de hidrogênio); complexidade - presença de cadeias laterais favorece a ligação de moléculas dos antígenos aos receptores presentes nos linfócitos e macrófagos; a conformação espacial; acessibilidade - quando os epítomos (ou determinantes antigênicos) ficam sobre a membrana; digestibilidade e constituição genética do animal.

Uma vez reconhecidos, os antígenos incitam dois tipos de respostas, a celular e a humoral. Na primeira há a produção de células especializadas que reagem com antígenos estranhos sobre a superfície de outras células do hospedeiro. A célula reativa, por exemplo, pode matar a célula do hospedeiro infectada com vírus, que possui em sua superfície os antígenos virais, eliminando a célula infectada antes da replicação viral. Em outros casos, a célula reagente secreta sinais químicos que ativam macrófagos para destruir os microorganismos invasores. Na resposta humoral há a produção de anticorpos que são proteínas denominadas imunoglobulinas. A ligação dos anticorpos inativa vírus e toxinas bacteri-

anas, bloqueando sua capacidade de ligação aos receptores das células e também seleciona o microorganismo para a destruição, facilitando a ingestão pela célula fagocitária.

A incumbência principal do sistema imunológico é o reconhecimento e a montagem de respostas a todas as células e moléculas estranhas ao organismo. Uma das explicações para este processo foi dada por MacFarlane Burnett em 1959 [5], [8], [9], com a teoria da seleção clonal. Essa teoria diz que cada indivíduo gera uma vasta diversidade de linfócitos e, na presença de um antígeno, somente alguns são selecionados para atuarem. Durante seu desenvolvimento, os linfócitos tornam-se comprometidos para reagir com um antígeno em particular antes de serem expostos aos mesmos. Cada célula expressa esse comprometimento na forma de receptores protéicos de superfície celular, (Figura 1.2), que especificamente se acoplam ao antígeno. A ligação do antígeno aos receptores ativa a célula causando sua proliferação (clones) e maturação [10]. O Modelo de Rede de Niels Kay Jerne de 1974,[5], [11], [12], foi durante algum tempo uma teoria considerada independente, sem conflitos com a de Burnett, mas hoje é considerada por alguns imunologistas uma teoria complementar. Nessa teoria, o sistema imune, ao invés de ser um conjunto discreto de clones que responde somente quando é estimulado por um antígeno, é uma rede regulada de moléculas e células que reconhecem umas as outras mesmo na ausência do antígeno [12]. A dinâmica da rede é regulada pelo mecanismo de ativação e supressão que são características do próprio sistema imune. O modelo de reconhecimento é a principal tarefa das células B, T, dos anticorpos e seus produtos. A rede deve incorporar todos esses elementos, de forma que seja formada por todo o sistema imune e não somente por uma parte dele. A memória imunológica é uma consequência de interações da rede contrastando com a teoria de seleção clonal em que

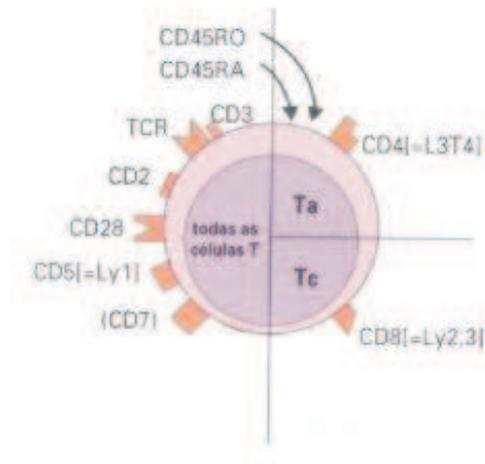


Figura 1.2: Receptores (marcadores) dos LT de [6]

a memória imunológica é devida à persistência de células de memória que possuem vida longa [13].

Durante a montagem de uma resposta específica (celular e humoral) um patógeno A é “atacado” por macrófagos que, como dito anteriormente, desenvolvem a resposta inespecífica. Todo esse processo também é chamado de resposta primária que varia de uma a quatro semanas. Ela aumenta rápida e exponencialmente, para então decair gradualmente, correspondendo ao tempo necessário para o sistema montar uma resposta máxima com a produção de anticorpos específicos. Após o indivíduo ser reinoculado com o antígeno A, (Figura 1.4), o período do aparecimento da resposta é mais curto e mais intenso correspondendo a resposta imune secundária, quando há a atuação das células de memória. Ao se injetar um outro patógeno B percebe-se que a resposta será do tipo primária, mostrando a especificidade do sistema imune.

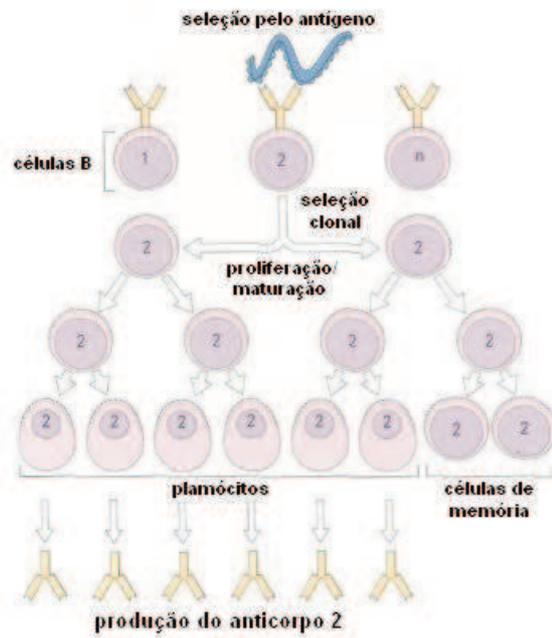


Figura 1.3: Seleção clonal do LB de [6]

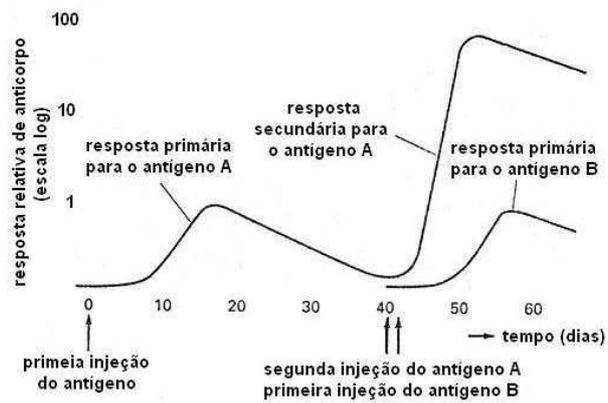


Figura 1.4: Respostas imunológicas primária e secundária

Mecanismos das respostas do sistema imune

Através de suas propriedades de imunogenicidade o antígeno é identificado pelos macrófagos que irão emitir seus pseudópodes para englobá-lo. Após o englobamento formar-se-á uma vesícula chamada fagossoma que unida aos lisossomas (responsáveis pela digestão intracelular) formarão o fagolissoma. A partir daí começam a atuar enzimas hidrolíticas que irão fragmentar o antígeno. Essa degradação ocorrida no fagolissoma é chamada de digestão intracelular. Dos produtos gerados por essa digestão, aminoácidos, açúcares monossacarídeos, íons, ATP, e outras substâncias aproveitáveis saem pela membrana da vesícula. Porém, peptídeos antigênicos são levados à superfície da membrana para se unir ao MHC-II. Esses peptídeos irão se unir aos receptores de superfície dos linfócitos T (TCR) e ao mesmo tempo o MHC-II irá se unir ao marcador deste linfócito auxiliador (CD4). Este complexo unido com a interleucina-I (citocina, IL-I) liberada pelo próprio macrófago, ativará o L_{Ta} que então produzirá e liberará interleucina-II (IL-II). Esta estimula a expansão clonal dos linfócitos juntamente com o interferon gama (IFN-gama) que, por sua vez, vai estimular a fagocitose e ativação do mecanismo de transcrição do gene HLA-D, que é o gene do MHC-II. Estimulados pelas citocinas liberadas pelos L_{Ta}, os L_B irão crescer e diferenciar-se em plasmócitos para produzir anticorpos contra o antígeno. O mesmo acontece com os L_{Tc}, cujos clones irão atacar e provocar a lise celular e, conseqüentemente, a morte do patógeno. Como descrito anteriormente pela teoria da seleção clonal, além de células efetoras também serão produzidas células de memória que possuem vida longa e que ficam circulando no organismo até a reinoculação deste mesmo antígeno, tornando desta forma a resposta secundária mais eficaz que a primária.

1.2 Vírus

Das características dos seres qualificados como viventes, como organização celular e consumo de energia à custa de um equipamento químico-enzimático próprio, os vírus possuem somente a capacidade de reprodução e a faculdade de se adaptarem ao meio através de mutações [14], [15]. Sua estrutura é dotada de um "corpo" ou vírion composto de um ácido nucléico (ADN ou ARN), e uma parte protéica na forma de uma cápside ou capsídeo, que envolve o miolo do ácido nucléico. Devido à ausência total de um equipamento capaz de promover as suas operações metabólicas (síntese de substâncias, oxidações para desprendimento de energia e aproveitamento oportuno) tornam-se eles parasitas intracelulares obrigatórios. Penetrando no citoplasma celular, eles "roubam" aminoácidos para a síntese das suas cápsulas e envoltórios e nucleotídeos para a síntese de seus ácidos nucléicos além de consumir a energia da célula hospedeira, utilizar o trabalho dos ribossomos e a atividade catalítica das enzimas dessa mesma célula.

Existe uma perfeita relação bioquímica entre a natureza de cada vírus e certos receptores específicos da superfície das células, e por isso essa afinidade justifica o parasitismo de cada tipo de vírus com suas respectivas células-alvo. Dessa forma, os vírus da gripe atacam as células das vias respiratórias, os vírus da raiva atacam o sistema nervoso, os da caxumba atacam as glândulas salivares e assim em diante. Este trabalho enfoca o comportamento do vírus da imunodeficiência humana, o qual possui ácido nucléico do tipo ARN e as células TCD4⁺ como as principais células-alvo [16],[17],[18].

1.2.1 Vírus da imunodeficiência humana (VIH)

Infecção pelo VIH a nível celular

Como dito anteriormente, o vírion do VIH se liga ao receptor de superfície dos linfócitos T auxiliares (CD4). Após este acoplamento o seu envoltório protéico faz com a membrana da célula um arranjo tal que ambos constituem uma mesma estrutura. Assim o material genético do vírus (ARN) é injetado na célula hospedeira. A partir daí uma enzima, que é parte do VIH, lê a sequência do ARN viral e a transcreve em uma sequência de ADN complementar. Esta enzima se chama transcriptase reversa e é sobre ela que atua o AZT, uma droga inibidora da transcrição reversa que é usada para tornar mais lento o processo da infecção. Uma vez sendo o ARN viral transcrito em uma sequência de ADN, esta é inserida no ADN da célula hospedeira através de uma enzima chamada integrase, e o ADN integrado é chamado provírus. Em seguida o provírus produz múltiplas cópias do ARN viral que possuem os códigos necessários para a produção das proteínas e enzimas virais (transcriptase reversa, integrase e protease). Essas proteínas e enzimas são traduzidas em uma sequência disposta em uma longa cadeia polipeptídica e antes que se tornem funcionais são cortadas e separadas desta cadeia pela enzima protease. Existem drogas que impedem este processo e são chamadas inibidores de protease, bloqueando a habilidade da protease de quebrar a sequência polipeptídica em enzimas funcionais interferindo na continuação da infecção [19]. Por fim, o ARN viral e suas proteínas associadas são encapsulados e liberados da superfície do linfócito. Os vírus liberados da célula não são exatamente iguais ao original que a infectou, pois devido a mutações ocorridas durante os processos de transcrição, os vírus sofrem uma série de variações que tornam o tratamento e combate a estes mais difíceis.

Dinâmica da infecção pelo VIH a nível de indivíduo

A dinâmica de infecção pelo VIH é subdividida em três fases, (Figura 1.5): i) A infecção primária, que se inicia nas primeiras semanas após a inoculação do vírus, ocorrendo uma grande disseminação viral e um decréscimo da taxa de células TCD4⁺. Durante esse período o indivíduo apresenta alguns sintomas similares a outras viroses como a gripe. A montagem da resposta imunológica específica é seguida de um decréscimo da taxa viral e uma recuperação das células TCD4⁺ a níveis quase normais, caracterizando, assim, o fim desta fase quando também os sintomas clínicos desaparecem. ii) O período de latência, durante o qual a taxa viral é baixa e onde há uma lenta replicação do vírus e um decréscimo na contagem das células TCD4⁺ do sangue, representa um período longo podendo durar de alguns meses a vários anos no qual o indivíduo não apresenta sintomas [14]. iii) Quando a contagem de células T auxiliares atinge cerca de 0 – 30% abaixo do normal, ou seja abaixo de 300 por *ml* do sangue o paciente adquire a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ocorrendo a reativação de organismos latentes no hospedeiro ou a infecção por organismos cosmopolitas aos quais se está constantemente exposto. Em resumo, enquanto a infecção primária ocorre em um intervalo de tempo curto (\sim semanas), com uma aparente recuperação do organismo, a segunda fase ocorre em uma escala de tempo muito maior (\sim anos) e, se não combatida por agentes anti-retrovirais, leva o paciente a morte pela ação de outros patógenos.

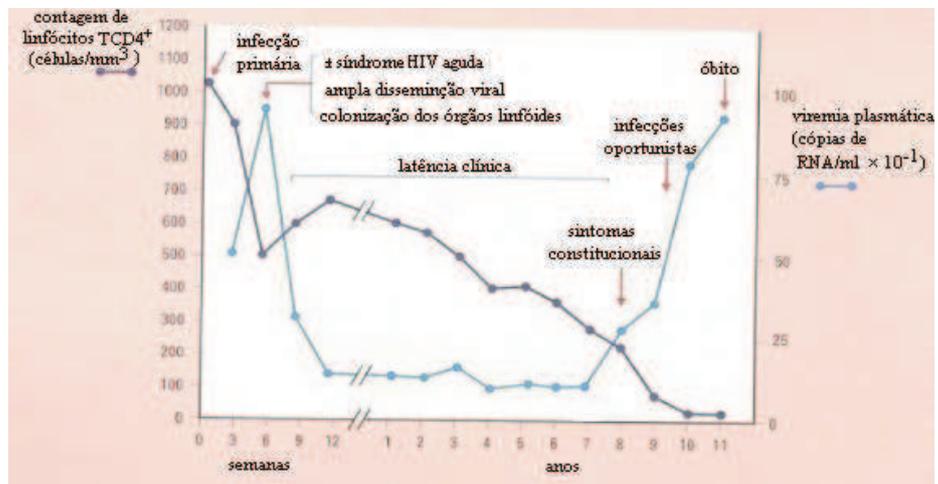


Figura 1.5: Um curso típico da infecção pelo HIV de [6].

Capítulo 2

Sistemas dinâmicos e modelamento matemático

A utilização de sistemas dinâmicos na descrição de fenômenos naturais envolve a modelagem matemática, teoria qualitativa de equações diferenciais (estabilidade estrutural e de Liapunov, pontos fixos, estrutura do espaço de fase) e a simulação desses sistemas, que podem ser de natureza física, química, biológica, econômica, ecológica, etc. Esses sistemas representam um conjunto de elementos interligados por relações de causalidade dependente de sua natureza, cujas propriedades descritivas variam com o tempo, podendo também variar espacialmente.

As propriedades descritivas de um sistema dinâmico determinístico são caracterizadas por um conjunto de variáveis, $\{x_i, i = 1, \dots, n\}$, que num dado instante de tempo definem o estado do sistema [20]. As relações de causa e efeito nos elementos constituintes acarreta em uma “lei de movimento” (evolução do estado) inteiramente determinista.

Durante sua evolução temporal os sistemas dinâmicos podem apresentar alguns comportamentos típicos, como a periodicidade, a tendência a um determinado estado, comportamento irregular visitando um número muito grande de estados possíveis ou imutabilidade do estado. Esses comportamentos podem ser estruturalmente estáveis ou instáveis a depender das qualidades do sistema que são representados por um conjunto de parâmetros, μ , chamados de parâmetros de controle. Dessa forma os parâmetros de controle são variáveis que produzem comportamentos diferentes nas variáveis de estado do sistema.

Do ponto de vista matemático um sistema dinâmico pode ser definido rigorosamente, satisfazendo alguns poucos requisitos [21]. Assim, seja um espaço métrico X , com métrica ρ e R o conjunto dos números reais. Um sistema dinâmico em X é o conjunto (X, R, π) , onde π é uma aplicação definida por $\pi: X \times R \rightarrow X$, satisfazendo os seguintes axiomas: i) $\pi(x, 0) = x$, para todo $x \in X$ (axioma de identidade); ii) $\pi(\pi(x, t_1), t_2) = \pi(x, t_1 + t_2)$, para todo $x \in X$ e $t_1, t_2 \in R$ (axioma de grupo); e para o caso de sistemas contínuos que podem ser descritos por equações diferenciais, vale o axioma: iii) π é contínuo (axioma de continuidade). Dado um sistema dinâmico em X , o espaço X e a aplicação π são respectivamente chamados de espaço de estados e a aplicação de estados do sistema dinâmico.

Tomando agora X^n , ou seja, um espaço métrico n-dimensional, pode-se considerar cada variável $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$, como um eixo do espaço dos estados conhecido também como espaço de fase. Cada estado é descrito por um único ponto $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, assim a evolução do estado é representada por uma única curva no espaço de fase sendo chamada de órbita ou trajetória [22]. Quando o sistema dinâmico é dependente de parâmetros, μ , continuam valendo os três axiomas citados acima. Porém para $\mu \in M$, sendo M um espaço

métrico, o sistema passa a ser descrito no espaço métrico $W = X^n \times M$ e $\pi : W \times R \longrightarrow W$, sendo $\pi = \pi((x, \mu), t)$.

O conhecimento sobre um fenômeno natural pode ser construído a partir de dados experimentais que, associados a modelos matemáticos, auxiliam na predição de seu comportamento. Modelos teóricos matemáticos, dessa forma, são utilizados em diversas áreas do conhecimento, podendo descrever comportamentos a estímulos diversos diminuindo a necessidade de um número grande de experimentos que, a depender do caso, poderiam ser prejudiciais, muito onerosos e/ou impossível em relação a recursos disponíveis.

Uma vez determinado o sistema em estudo, ou seja, quais são suas variáveis x e parâmetros de controle μ , deve-se escrever as relações de causa e efeito em termos de leis de evolução, como a segunda lei de Newton, a lei da cinética química, a lei da dinâmica de população, etc. As leis de evolução, suplementadas equações constitutivas como a lei de Ohm nos sistemas elétricos ($U = RI$), lei de Hooke ($\vec{F} = -k\vec{r}$), lei dos gases perfeitos ($PV = nRT$) formam o modelo, relacionando matematicamente suas variáveis e obtendo a evolução de suas propriedades no tempo. A ferramenta matemática a ser utilizada vai depender da natureza do sistema e/ou abordagem que se queira fazer ao estudo sobre o mesmo. Por isso pode-se escolher uma linguagem discreta (como equações de diferenças finitas ou mapas, autômatos celulares, algoritmos genéticos, etc) ou contínua (equações diferenciais ordinárias, parciais), com dependência espacial (autômatos, equações diferenciais parciais, mapas acoplados em uma rede) ou sem dependência espacial (equações de diferenças finitas, equações diferenciais ordinárias).

A complexidade dos sistemas biológicos tem levado a uma abordagem essencial-

mente interdisciplinar, estimulando físicos, químicos, médicos, biólogos e matemáticos a buscarem uma linguagem comum. Dessa forma motivações biológicas têm aberto novos campos de pesquisa para as diferentes áreas citadas acima. Ao projetarem a evolução futura de um sistema biológico, os modelos matemáticos passam a constituir novas ferramentas de pesquisa, oferecendo a possibilidade de se reduzir substancialmente a quantidade de ensaios de laboratório e de campo na obtenção de medicamentos, vacinas, controle de epidemias, etc [23]. É fundamental que o modelamento matemático seja usado apropriadamente reconhecendo suas limitações, visto que todo modelo é uma representação simplificada da realidade. A seguir serão discutidas algumas ferramentas para a modelagem do sistema em estudo, VIH + S.I..

2.1 Equações diferenciais ordinárias

O determinismo matemático dos sistemas dinâmicos, para cada condição inicial, representados geometricamente por uma única órbita no espaço de fase, advém da definição da lei de movimento como um sistema de equações diferenciais de primeira ordem. Quando não há a variação espacial, a lei de evolução fica definida por um conjunto de equações diferenciais ordinárias [22].

Seja uma função f definida no espaço métrico $R^n \times R$ com valores no R^n . Uma função derivável $x : R \rightarrow R^n$, é solução da equação diferencial:

$$\dot{x} = f(x, t), \tag{2.1}$$

onde $x \in R^n$ representa o campo vetorial $\vec{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ e $t \in R$. Dessa forma um

sistema de equações diferenciais pode ser introduzido em uma linguagem vetorial, onde o símbolo f também representa uma função vetorial, $\vec{f}(\vec{x}, t)$. Para simplificar a notação, será utilizado neste capítulo $x \equiv \vec{x}$ e $f \equiv \vec{f}$, logo a equação (2.1), representa o sistema abaixo:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(\vec{x}, t), \\ \dot{x}_2 &= f_2(\vec{x}, t), \\ &\dots \\ \dot{x}_n &= f_n(\vec{x}, t).\end{aligned}\tag{2.2}$$

A existência e unicidade da solução x é garantido pelo teorema de Picard, quando o problema dado pela equação (2.1) é um problema bem definido de Cauchy, ou seja, problema de valor inicial [24]. Então o problema de Cauchy se resume à seguinte forma:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, t), \\ x(t_0) &= x_0,\end{aligned}\tag{2.3}$$

e o teorema de existência global (Picard) diz: \exists solução $x(t)$ e é única para $f(x, t)$ contínua e satisfazendo a condição de Lipschitz em relação a x , ou seja, $\exists L$ e $a \in R$ / $|f(x, t) - f(z, t)| \leq L|x - z|$, $\forall t \in I$ onde I é o intervalo $|t - t_0| \leq a$ e $z \in R$ [24] [25].

Quando um sistema é regido por uma lei de evolução cuja equação diferencial é de ordem superior a um, por exemplo, o pêndulo simples,

$$\ddot{x} + \varpi_0^2 x = 0,\tag{2.4}$$

pode-se, através de uma transformação apropriada, reescrever uma equação de ordem n como n equações de primeira ordem. Na equação (2.4) essa transformação levaria a:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y, \\ \dot{y} &= -\omega_0^2 x,\end{aligned}\tag{2.5}$$

ou seja, um sistema de duas equações diferenciais ordinárias de primeira ordem acopladas. Note que em (2.5) $x \equiv x_1$ e $y \equiv x_2$.

O sistema é dito autônomo quando o lado direito da equação (2.1) não depende explicitamente da variável independente t

$$\dot{x} = f(x).\tag{2.6}$$

Qualquer sistema não autônomo pode ser transformado em um sistema autônomo por meio de uma transformação parecida com a feita anteriormente, (2.5), aumentando, dessa forma, a dimensão do sistema de n para $n + 1$, introduzindo a variável temporal como mais um grau de liberdade do sistema.

A vantagem de se trabalhar com sistemas autônomos é que se pode estudar suas soluções considerando-as como curvas parametrizadas por t no R^n , sem precisar recorrer a seus gráficos no espaço $R^n \times R$ [25]. Além disso, os sistemas autônomos apresentam propriedades importantes para a teoria de sistemas dinâmicos tais como:

i) Propriedade de translação: Supondo que $x(t)$ seja solução da equação (2.6), então $\mathbf{x}(t - t_0)$, com t_0 uma constante, é também uma solução. Como a variável independente, t , não aparece em (2.6), ao se fazer uma translação ao longo do eixo temporal a

equação não é modificada, o que permite dizer que, se o problema de Cauchy $\dot{x} = f(x)$, $x(0) = x_0$ tem solução $x(t)$, o problema $\dot{x} = f(x)$, $x(t_0) = x_0$ tem solução $x(t - t_0)$. Embora sejam soluções distintas, correspondem às mesmas órbitas no espaço de fase. Essa propriedade é importante no estudo de soluções periódicas.

ii) Um ponto $x = x^*$ com $f(x^*) = 0$ é chamado de ponto fixo da equação (2.6).

Então a solução $x(t) = x^*$ satisfaz a equação (2.6) para todo tempo t , representando uma solução estacionária. Pontos fixos podem ser considerados trajetórias degeneradas em um ponto. Devido ao teorema de existência e unicidade, tem-se que pontos fixos não podem ser alcançados em tempos finitos, pois as soluções no espaço de fase não se interceptam. Isso será tratado mais adiante em teoria de estabilidade linear.

iii) Supondo que $x(t)$ seja solução da equação (2.6) e que exista um número positivo T tal que $x(t + T) = x(t)$, então $x(t)$ é dita solução periódica da equação com período T . Uma solução periódica de uma equação autônoma corresponde a uma órbita fechada no espaço de fases, valendo a recíproca, i.e., uma órbita fechada corresponde a uma solução periódica.

No caso de sistemas autônomos lineares a equação (2.6) pode ser escrita como $\dot{x} = Mx$ onde M é uma matriz quadrada $n \times n$ de coeficientes constantes. Dessa forma fica fácil a obtenção da solução exata $x(t)$, representada formalmente por $x(t) = e^{Mt}x_0$, que pode ser escrita de uma forma mais explícita, transformando a matriz M em sua forma canônica de Jordan [26]. Este procedimento consiste em escrever a solução em termos dos autovalores e autovetores da matriz M , podendo-se fazer o estudo do comportamento das soluções que dependem do espectro de M , genericamente formado por autovalores complexos.

Esse estudo será visto, resumidamente, mais adiante no tratamento de sistemas não lineares, quando são estudados, em aproximação, como sistemas lineares.

Quando as $f_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$, do sistema (2.2) representam funções não lineares, torna-se difícil a obtenção de soluções analíticas. Portanto mesmo sem resolvê-las, pode-se fazer um estudo qualitativo analítico e/ou numérico, enfocando o comportamento de suas soluções e dos conjuntos invariantes no espaço de fase, tais como os pontos fixos, órbitas periódicas, atratores estranhos. Um conjunto invariante no espaço de fase é assim definido: seja a equação (2.6) no R^n ; o conjunto $M \subset R^n$ é invariante se a solução $x(t)$ com $x(0) \in M$, está contida em M para $-\infty < t < +\infty$.

2.2 Retardo temporal

A presença de termos nas equações diferenciais que dependem dos valores das variáveis em instantes de tempo anteriores ao definido pela variável de integração t são usados para modelar vários mecanismos na evolução de sistemas dinâmicos [27], tais equações são ditas equações diferenciais funcionais com retardo temporal. No caso de sistemas biológicos, seja em nível molecular, celular ou populacional, [28], [29], tais mecanismos podem representar períodos de incubação, tempo de maturação e gestação, estrutura de idade, variações sazonais ou diárias, interações através de distâncias espaciais e assim por diante, [30], [31], [32]. Deste modo tem se mostrado realista a introdução de atrasos temporais nos modelos ordinários para fenômenos biológicos aumentando, assim, a acuidade da descrição obtida.

A descrição desses fenômenos, que já trazem em si variáveis cujas taxas de mu-

dança dependem da história prévia, resultam em equações que frequentemente apresentam novas propriedades matemáticas, bem como dificuldades que requerem uma maior atenção para a sua análise. Muitas ferramentas matemáticas para tratar equações com retardo temporal vêm sendo estudadas ao longo dos anos, descrevendo adequadamente para o estudo dos efeitos produzidos pela introdução do retardo [33][34]. O estudo qualitativo deste tipo de sistema de equações também envolve as mesmas questões dos sistemas de equações ordinárias, (2.6), como a determinação e classificação dos pontos de equilíbrio e suas órbitas. É conveniente ainda ressaltar que o acréscimo do termo de retardo pode modificar a estabilidade dos pontos fixos, e levar a trajetória a comportamentos periódicos ou órbitas mais complicadas como atratores estranhos em uma região limitada.

Na equação instantânea (2.6), a depender do fenômeno que ela descreva, pode-se acrescentar atrasos temporais discretos resultando em uma equação diferencial retardada,

$$\dot{x} = f(x(t), x(t - \tau)), \quad (2.7)$$

onde $\tau > 0$ é o parâmetro de atraso. Também se pode acrescentar atrasos distribuídos, resultando em uma equação diferencial integral,

$$\dot{x} = f(x(t), \int_{-\infty}^t x(\tau)G(t - \tau)d\tau), \quad (2.8)$$

onde G é chamada função de memória e representa a influência das variáveis $x(\tau)$, $\tau \in (-\infty, t)$ na evolução do sistema no tempo presente. Para se obter uma solução particular da equação (2.7) para $t > 0$, deve-se especificar os valores de $x(t)$ sobre o intervalo $-\tau < t < 0$; já para a equação (2.8) deve-se especificar os valores de $x(t)$ para todo $t < 0$.

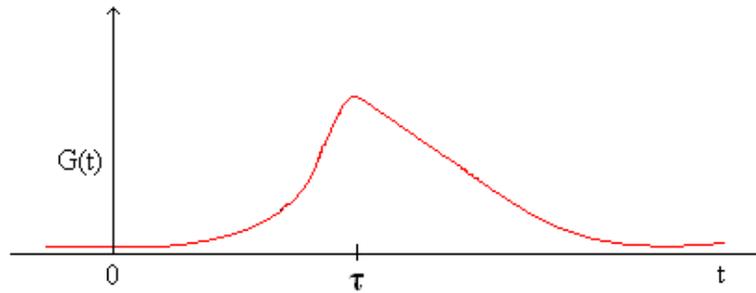


Figura 2.1: Típica função de memória $G(t)$ para um efeito de limitação de crescimento em um modelo com atraso temporal.

Um modelo em que a população apresenta um crescimento logístico com atraso temporal distribuído,

$$\dot{x} = \alpha x(t) \left[1 - \frac{\int_{-\infty}^t x(\tau) G(t - \tau) d\tau}{K} \right], \quad (2.9)$$

onde G apresenta um máximo para um tempo representativo τ , tendendo a zero para tempos longos negativos e positivos, é ilustrado na Figura 2.1. No limite em que o pico fica concentrado em torno de τ , a função G pode ser aproximada da função delta de Dirac. Se a substituirmos na equação (2.9) ela se tornará uma equação do tipo (2.7), o que mostra que, em certos casos, um modelo com retardo discreto pode substituir com boa aproximação um modelo de retardo distribuído.

Quando um sistema está em equilíbrio, não se pode afirmar que os valores prévios das variáveis influenciam seu estado, já que estes valores são constantes. Então o modelo com retardo deve manter todos os pontos fixos do modelo original sem retardo, não acrescentando nenhum a mais. Em certos casos a integração numérica fornece a evidência da natureza periódica das soluções, o que pode ser útil na representação de alguns fenômenos como o

caso da peste *Lucila Caprina* que ataca os carneiros na Austrália [33].

Ao invés de descrever, em um termo de retardo, a influência das variáveis nos tempos anteriores sobre a variável no tempo presente, pode-se obter uma descrição aproximada da história da variável, substituindo o atraso em (2.7), (2.8) por um conjunto de equações ordinárias. Considere, por exemplo, o sistema¹ dado por:

$$\dot{x} = ax(t - \tau) - bx(t)y(t), \quad (2.10)$$

$$\dot{y} = -cy(t) + dx(t)y(t).$$

em que a , b , c , d e τ são parâmetros. Ele pode ser aproximado pelo conjunto de equações ordinárias instantâneas,

$$\dot{x} = a\left[x - \sum_{l=1}^L \frac{\tau^l}{l!} x_l\right] - bxy, \quad (2.11)$$

$$\dot{x}_n = a\left[x_n - \sum_{l=1}^L \frac{\tau^l}{l!} x_{n+l}\right] - bx_n y$$

$$n = 1 \dots p \geq L$$

...

$$\dot{y} = -cy + dxy,$$

onde as equações incluídas são lineares e acopladas e $p + 1$ é a ordem do sistema. O mesmo pode ser feito para um sistema com retardo distribuído e em ambos os casos, como o tempo é contínuo, essa substituição resultará em uma descrição exata no limite em que é considerado um conjunto infinito de equações, $L \rightarrow \infty$, aproximações adequadas podem ser feitas nos termos da série truncando em certo valor de L e/ou no número de equações

¹ x e y representam variáveis e não campos vetoriais, como notado durante este capítulo.

n . De forma semelhante, um sistema a derivadas parciais pode ser substituído por um conjunto de equações ordinárias acopladas para cada ponto do espaço. Nota-se então que a não localidade tanto espacial quanto temporal levam a um sistema de equações ordinárias locais de dimensão infinita.

Neste trabalho foi feita a restrição a sistemas espacialmente homogêneos. No entanto uma descrição mais detalhada do mesmo modelo incluindo dependência espacial pode ser feita por um sistema de equações diferenciais parciais.

2.3 Teoria de estabilidade linear

Para sistemas não lineares, pode-se fazer o estudo analítico qualitativo em torno dos pontos fixos do sistema, investigando-se localmente a estabilidade destes e construindo diagramas locais, através de um processo de linearização. Não é possível através de uma análise local se obter o diagrama do espaço de fase completo. No entanto, ele pode ser esboçado, conectando-se os diagramas locais, ligando os diversos pontos fixos através de linhas de fluxo [35], observando-se que as informações obtidas por integração numérica das trajetórias são bastante importantes para este estudo.

Dado o sistema autônomo (2.6), onde f é uma função não linear, a sua linearização pode ser obtida, tomando-se os termos lineares (de primeira ordem) da expansão em série de Taylor em torno de um ponto fixo. Como dito, o estudo de estabilidade é local, em torno de cada ponto fixo do sistema, como determinado em ii) da seção anterior. Tomando um desses pontos e definindo,

$$\underline{x} = x - x^*, \quad (2.12)$$

o sistema linearizado fica:

$$\dot{\underline{x}} = J\underline{x} \quad (2.13)$$

onde $J = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*)$ é a matriz jacobiana $n \times n$ ou matriz de estabilidade linear, calculada no ponto fixo x^* . Uma solução geral para (2.13) é do tipo $\underline{x} = e^{Jt}\underline{x}_0$, que pode ser escrita em termos de exponenciais $e^{\lambda_i t}$, onde $\lambda_i (i = 1, \dots, n)$ representa os autovalores de J , calculados a partir da equação característica

$$\det|J - \lambda I| = 0, \quad (2.14)$$

com I indicando a matriz identidade. Comportamentos periódicos estão relacionados com a parte imaginária dos autovalores, e a aproximação ou afastamento do ponto fixo estão relacionados com sua parte real.

Os pontos fixos são classificados de acordo com o espectro dos autovalores λ_i , que determina como as soluções aproximadas do sistema linearizado se comportam em torno deles. Se $Re(\lambda_i) < 0, \forall i$, o ponto x^* é dito estável. Se $\exists \lambda_i / Re(\lambda_i) > 0$, o ponto x^* é instável. Esta classificação pode ser ainda refinada. Por exemplo, no caso de um sistema de 2 graus de liberdade a presença de autovalores complexos conjugados com parte real negativa resultam em oscilações de amplitude decrescendo exponencialmente em torno de x^* , caso em que o ponto fixo é chamado de *foco estável*. Para a parte real positiva há um crescimento exponencial da amplitude e tem-se um *foco instável*. Quando os autovalores são reais a solução não apresenta oscilação: se são negativos o ponto fixo é classificado como *nó assintoticamente estável*; se são positivos será um *nó instável*. Caso hajam autovalores

reais tanto positivos quanto negativos, será um ponto de *sela hiperbólico*. No caso de autovalores reais, coincidentes e não nulos tem-se um *nó impróprio*. Para λ_i imaginários puros as soluções serão periódicas e o ponto fixo é chamado *centro* [35], [36]. Porém, tanto neste caso como para autovalores nulos, quando não vale o teorema de Hartman-Grobman², nada se pode afirmar a cerca da estabilidade do ponto fixo e o processo de linearização não permite conclusões gerais.

Um ponto fixo estável é um atrator, já que atrai as trajetórias que partem de sua vizinhança , ainda que esta vizinhança possa ser infinitesimal. A bacia de atração de um ponto estável é a sua vizinhança formada por todos os pontos que são atraídos por ele. Pode-se salientar também outros atratores possíveis, dentre os conjuntos invariantes em sistemas autônomos, tais como órbitas fechadas (ciclo limite) e união de pontos fixos e trajetórias que os ligam (órbitas heteroclínicas e homoclínicas). As órbitas heteroclínicas são aquelas que conectam pontos distintos e as homoclínicas ligam um ponto a ele mesmo.

O estudo dos sistemas dinâmicos é determinístico quando, dada uma escolha de suas condições iniciais, obtêm-se sua trajetória de maneira unívoca. No entanto, dada a dificuldade de medição ou determinação destas condições, é importante estudar a influência das condições iniciais sobre as trajetórias que levam a mudança de estabilidade do sistema. Este conceito de estabilidade, que mede a sensibilidade das trajetórias com relação às condições iniciais é chamada estabilidade de Lyapunov. Um outro tipo de estudo de estabilidade de sistemas dinâmicos diz respeito à influência de uma perturbação no campo vetorial com-

²Teorema de Hartman-Grobman: na ausência de autovalores nulos ou puramente imaginários, existe um homeomorfismo em alguma vizinhança em torno do ponto fixo, que toma órbitas do fluxo não-linear e as leva ao fluxo linear.

pleto. Aqui, através de uma perturbação na forma da equação diferencial, pode-se ter uma mudança no retrato de fase [35], [36]. Quando isto acontece, diz-se que o sistema é estruturalmente instável. Caso contrário, para pequenas perturbações das equações, que mantêm a topologia do espaço de fase, o sistema é dito estruturalmente estável. Estas mudanças das equações podem ser feitas nos parâmetros de controle do sistema. Assim pensando o sistema dinâmico como função dos parâmetros, diz-se que no valor do conjunto de parâmetros em que o sistema perde a estabilidade estrutural ocorre uma bifurcação.

Como citado acima, a determinação dos autovalores é fundamental no estudo da estabilidade da solução em torno de um ponto fixo. Quando a equação característica vinda de (2.14) é uma função polinomial de λ , pode-se evocar o teorema fundamental da álgebra que garante, para uma equação algébrica de grau n , a existência de n raízes [37], [38], que neste caso correspondem aos n autovalores $\lambda_i (i = 1, \dots, n)$. No entanto, nem sempre a equação característica será polinomial, como no caso de equações diferenciais linearizadas em torno de um ponto fixo com retardo temporal. Aqui obtém-se uma equação característica transcendental com o aparecimento de termos proporcionais a $e^{-\lambda\tau}$. Neste caso, diferentemente das equações algébricas, geralmente não é possível determinar todas as raízes, pois algumas equações podem ter um número infinito delas.

2.4 Autômatos celulares

Autômatos celulares foram introduzidos originalmente em torno de 1950 por John von Neumann, Stanislas Ulam e Konrad Zuse [39], como uma possível idealização de sistemas biológicos e físicos. Eles são modelos discretos de sistemas dinâmicos, contendo um

número muito grande de graus de liberdade, denominados sítios ou células, que interagem entre si através de regras que definem a dinâmica do sistema.

Sendo assim, autômatos celulares são usualmente definidos em uma rede euclidiana regular com $L = Z^d$ sítios, onde Z é o conjunto dos números inteiros e d a dimensão da rede. Em alguns casos podem-se definir autômatos em redes com topologias menos convencionais, tipo redes hierárquicas, fractais, etc. Cada célula i , desta rede, pode assumir somente um, dentre o número limitado de estados possíveis, $\{\sigma_i\}$. O estado assumido por um sítio, a cada instante de tempo, depende de seu estado e da configuração de sua vizinhança. A evolução do sistema pode ser feita por atualização síncrona ou paralela, quando todos os sítios são atualizados simultaneamente baseados exclusivamente no estado da rede no tempo anterior. Uma atualização é chamada assíncrona quando os sítios são atualizados de forma não simultânea de modo a levar em conta valores de outros sítios já atualizados no mesmo instante de tempo.

A partir de uma dada configuração inicial dos estados (condições iniciais) aleatória ou fixa, a dinâmica do sistema evolui de acordo com uma regra aplicada a cada célula, geralmente a mesma para todas elas (regra homogênea) que pode ou não variar no tempo. Essas regras podem ser locais (ou não locais) se a atualização depende apenas de células em uma vizinhança restrita (ou expandida, englobando toda a rede) e determinísticas (ou probabilísticas) se independe (ou depende) de variáveis estocásticas. Neste último caso, a regra não resulta em uma atualização para um único estado definido por uma dada configuração da vizinhança, mas permite vários resultados com uma distribuição de probabilidade associada.

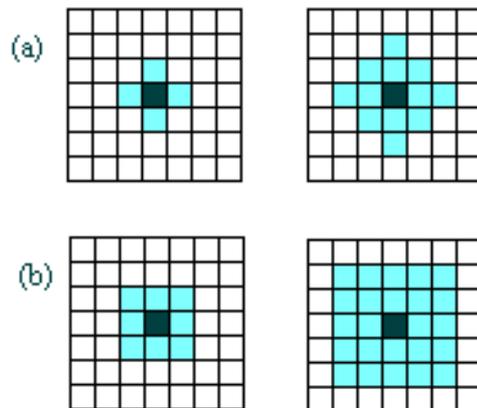


Figura 2.2: Vizinhança em 2D de extensão 1 e 2: (a) Von Neumann, (b) Moore.

Em redes de dimensões a partir de $d = 2$, há grande liberdade para dispor as células e definir as vizinhanças para as regras de atualização. Dentre outras combinações, pode-se ressaltar as mais simples e as mais frequentes vizinhanças, as de Von Neumann e Moore, [40], (Figura 2.2). Um outro fator importante a ressaltar é que, como o número de células em uma rede é sempre finito, as condições de contorno adotadas tornam-se essenciais para a definição da vizinhança das células que estão na borda. Tais condições podem ser periódicas, reflexivas ou fixas (Figura 2.3).

A evolução do estado do sistema, depois de um tempo longo, para condições iniciais aleatórias, tende a certos padrões espaço-temporais, que segundo a classificação de Wolfram para autômatos unidimensionais, [39], se dividem em quatro classes: i) a evolução leva a um estado homogêneo (todos os sítios como o mesmo valor); ii) a evolução leva a um conjunto de estruturas simples e separadas, estáveis ou periódicas; iii) a evolução leva a um padrão caótico; iv) a evolução leva à estruturas complexas e localizadas que, às vezes, perduram por

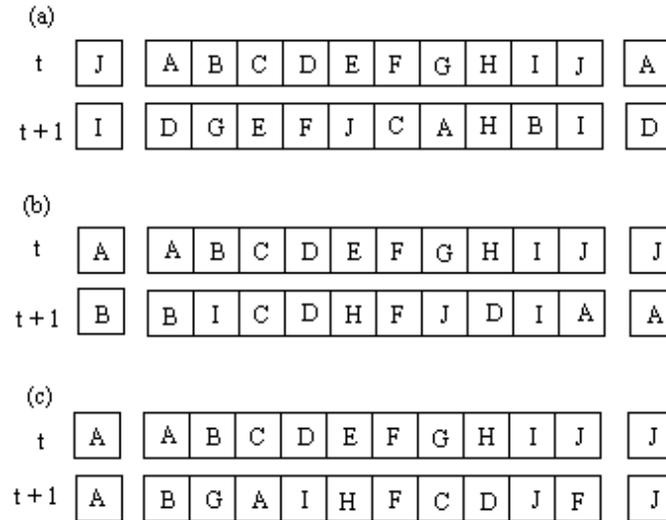


Figura 2.3: Exemplos de condições de contorno para modelos unidimensionais. (a) Periódicas, (b) reflexivas, (c) fixas.

muito tempo. Wolfram também fez analogias destas quatro classes com a linguagem dos sistemas dinâmicos contínuos relacionando-os da seguinte forma: i) pontos fixos; ii) ciclos limites; iii) caos e atratores estranhos; a última iv) não apresenta nenhuma analogia com os sistemas contínuos. Estas definições podem ser estendidas para autômatos de dimensões maiores que um.

Alguns autômatos possuem equivalências a modelos em equações diferenciais parciais, embora a abordagem de sistemas dinâmicos discretos, via autômato, e contínuos sejam diferentes. Tais descrições tornam-se complementares devido a suas respectivas limitações. Neste trabalho investigaram-se semelhanças do comportamento dinâmico entre autômatos e equações diferenciais com atraso temporal.

Capítulo 3

Modelos utilizados

Ao longo dos anos o sistema imunológico tem sido objeto de estudo para muitos cientistas por se tratar de um sistema essencial para a manutenção do equilíbrio do corpo e conseqüentemente da vida, [9], [13]. Em particular, modelos matemáticos para patologias causadas por vírus vêm sendo elaborados e aperfeiçoados, já que muitas doenças do corpo humano são provocadas por vírus, [14], [41], [42]. No caso do VIH, existe uma lista de trabalhos produzidos ao longo dos últimos 20 anos, com o desenvolvimento de modelos para estudar diversos aspectos da evolução dessa enfermidade.

A complexidade da descrição da dinâmica do VIH, dentre outros fatores, se deve à diferença de escala temporal entre as três etapas da doença. Por esta razão, muitos modelos foram propostos, especificando somente alguns aspectos da dinâmica. Modelos que descrevem as características da infecção primária, alguns até abordando a influência de terapias com o uso de drogas antiretrovirais na proliferação do vírus [17], [43], [44], [45], [46], e modelos que retratam a concentração de células durante o período de latência, [47].

Modelos com retardo temporal para a infecção da dinâmica do VIH foram introduzidos recentemente aumentando a acuidade da descrição do processo infeccioso, incluindo, atrasos intracelulares. Com isto, ao invés de considerar a produção instantânea de vírus por parte das células alvo TCD4⁺, inclui-se um período de incubação [48], [49]. Outros modelos aliaram o efeito, mais realista, do atraso intracelular com terapias antiretrovirais para a descrição do decrescimento da concentração do vírus no plasma sanguíneo [50], [51].

Ainda assim, apesar de tantos modelos propostos, não foi possível obter uma descrição concisa da dinâmica do VIH, ou seja, uma descrição com um único conjunto de equações a parâmetros fixos que descrevesse as três etapas da infecção. Em 1991 Nowak e May [52], propuseram um modelo capaz de descrever esses três estágios. Porém, para tanto, construíram conjuntos de sistemas de equações para cada linhagem do vírus, sugerindo que a variação antigênica da população destes influencia na aquisição da síndrome da imunodeficiência adquirida. Zorzenon dos Santos e Coutinho [1] foram os primeiros que conseguiram, a parâmetros fixos, descrever as três etapas da dinâmica do VIH, usando a linguagem dos autômatos celulares.

3.1 Modelo de Autômatos Celulares

O modelo de Zorzenon dos Santos e Coutinho é um modelo de autômatos celulares que descreve a interação entre as células TCD4⁺ nos tecidos linfóides, considerando o espalhamento da carga viral pelo contato entre as células. O modelo leva em conta a rápida replicação, a alta taxa de mutação do VIH e as principais características da resposta imunológica na presença de um antígeno.

O modelo foi construído em uma rede quadrada onde cada sítio foi associado a uma célula $TCD4^+$, principais células alvo do VIH. Os estados do autômato correspondem aos quatro estados que a célula pode assumir: (i) saudáveis - h ; (ii) infectadas A , correspondendo às células infectadas que ainda não foram detectadas pelo sistema imune, estando livre para espalhar a infecção; (iii) infectadas B , correspondendo ao estado final das células infectadas antes de serem mortas pela ação do sistema imune; e (iv) mortas - d , células infectadas que foram eliminadas pela resposta imunológica.

A configuração inicial é composta majoritariamente por células saudáveis com uma pequena fração, P_{VIH} , de células A distribuídas aleatoriamente, representando a contaminação inicial pelo VIH. O estado de cada célula é atualizado simultaneamente a cada passo que representa o intervalo com a dimensão de uma semana, seguindo o conjunto das seguintes regras:

- (1) Atualização da célula saudável: Uma célula saudável se torna infectada A se existir pelo menos um número R_A de células vizinhas A . Também podem infectar-se se pelo menos existir R_B vizinhos B ($R_A < R_B$). De outro modo ela continua saudável.

Esta regra representa a infecção de células saudáveis através da proximidade de células infectadas. Cada célula saudável possui 8 vizinhos na rede quadrada, vizinhança de Moore, e o motivo do valor de R_A ser menor que R_B está associado ao fato que as infectadas B têm uma capacidade menor de espalhar a infecção. No trabalho original, [1], $R_A = 1$ e $R_B = 4$.

- (2) Uma célula A se torna B depois de um intervalo de tempo τ .

O intervalo de tempo τ representa o tempo que o sistema imunológico leva para detectar a célula infectada e montar uma resposta de combate a ela, provocando sua eliminação. Devido a alta taxa de mutação do vírus, o sistema imunológico é forçado a montar continuamente respostas a cada nova linhagem, fazendo com que não haja respostas do tipo secundária. Portanto o intervalo de tempo τ se mantém fixo do início ao fim da evolução do modelo. Esse intervalo do tempo de resposta pode variar entre 2 a 6 semanas, no modelo original foi tomado $\tau = 4$.

(3) Resposta imunológica: Células B se tornam mortas.

Células infectadas B só permanecem neste estado durante um passo de tempo, ou seja, uma semana, sendo eliminadas no passo seguinte. Essa regra representa o combate do sistema imunológico.

(4) Descreve a recomposição das células eliminadas. Uma célula morta pode com probabilidade $1 - P_{nasce}$. De outra forma, pode ser repassada por uma célula saudável com probabilidade P_{nasce} ou por uma célula infectada A com probabilidade P_{infect} ($P_{nasce} \gg P_{infect}$).

No modelo original $P_{nasce} = 0.99$, o que descreve a alta capacidade do sistema imunológico de se recuperar de uma imunossupressão gerada por uma infecção. O repasso de células mortas por células infectadas A , representa a migração de células infectadas provenientes de outros compartimentos do sistema imune para os nódulos linfáticos, bem como a ativação de células latentes infectadas. $P_{infect} = 10^{-5}$, usado no modelo original, está baseado no fato de que somente uma em 10^4 ou 10^5 células do sistema sanguíneo periférico expressam proteínas virais.

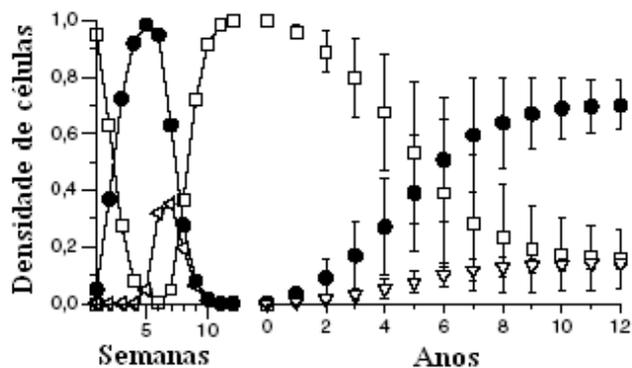


Figura 3.1: Resultados obtidos a partir de simulações para um rede bidimensional com $L = 700$, $P_{HIV} = 0.05$, $R_B = 4$, $\tau = 4$, $P_{infect} = 10^{-5}$, $P_{nasce} = 0.99$. A evolução da densidade de população exhibe a mesma dinâmica, com três fases, observada para pacientes infectados. Foram adotados quadrados abertos para células saudáveis, círculos preenchidos para células infectadas e triângulos abertos para células mortas (de [1]).

Este modelo de autômatos celulares reproduz qualitativamente as características da evolução da infecção pelo VIH com as suas duas escalas temporais, reafirmando a importância das interações locais que ocorreriam nos nódulos linfáticos (Figura 3.1). O período de latência está associado ao surgimento de estruturas espaciais que lentamente cobrem a rede. Essas estruturas, que aparecem durante as simulações, são agrupamentos compactos de células infectadas que poderiam ser associados aos syncytia¹ [53].

¹Syncytia são estruturas que se formam pela fusão das membranas celulares de uma célula infectada com as das células não infectadas, constituindo uma célula gigante multinuclear. Os syncytia já foram encontrados em estudos de outras enfermidades, mas no caso do HIV, somente há evidências da formação dessas estruturas em experimentos *in vitro*, embora alguns estudiosos acreditem que possam se formar *in vivo*.

3.2 Modelo de Equações Diferenciais

3.2.1 Modelo com 4 equações diferenciais

A partir das regras do modelo de autômatos celulares descrito acima, foi proposto neste estudo um modelo de equações diferenciais ordinárias para a dinâmica do VIH. Inicialmente foi desenvolvido um sistema de quatro equações diferenciais onde as variáveis h , A , B e d , indicam as frações do número total de células TCD4⁺ que se encontram nos quatro estágios correspondentes aos do modelo de autômatos, conforme descrito na seção anterior, i.e., h : células saudáveis, A : células infectadas que estão livres para o espalhamento da infecção, B : células infectadas que estão no estágio final antes de serem atacadas pelo sistema imunológico e, finalmente, d : células mortas. Desta maneira as equações do modelo têm a seguinte forma:

$$\dot{h} = k_3 d(t) - k_5 h(t) A^m(t) - k_6 h(t) B^n(t), \quad (\text{M}_4)$$

$$\dot{A} = -k_1 A(t - \tau) + k_4 d(t) + k_5 h(t) A^m(t) + k_6 h(t) B^n(t),$$

$$\dot{B} = k_1 A(t - \tau) - k_2 B(t),$$

$$\dot{d} = -k_3 d(t) - k_4 d(t) + k_2 B(t).$$

Os diversos parâmetros em M_4 têm os seguintes significados: k_1 é a taxa de evolução do estado infectado A para o infectado B ; k_2 é a taxa de morte da célula infectada B , devido ao sistema imunológico; k_3 está ligado à probabilidade P_{nasce} de células mortas a serem substituídas por células saudáveis, da quarta regra do modelo de autômatos; k_4 está ligado à probabilidade P_{infect} de células mortas a serem substituídas por células infectadas A , da quarta regra do modelo de autômatos; k_5 e k_6 são as taxas de evolução do estado h para A

devido a sua interação com as células infectadas A e B respectivamente. m está associado ao número de vizinhos R_A de células infectadas A de uma célula saudável para que ela se torne infectada A e n está associado ao número de vizinhos R_B de células infectadas B de uma célula saudável para que ela se torne infectada A . Tal como eleito no modelo de autômatos, neste estudo foi usado $m = 1$ e $n = 4$. τ , inserido no termo associado ao retardo temporal do sistema de equações diferenciais, traduz a segunda regra do modelo de autômatos que determina a evolução das células A , depois de um certo tempo, τ , para células B .

Este modelo é conservativo, o que pode ser facilmente observado somando-se ambos os lados do sistema M_4 . Com isso o número total de células $TCD4^+$ fica fixo durante todo o processo. Essa lei de conservação gera uma relação de vínculo entre as variáveis, o que reduz em uma unidade a dimensão do espaço de fase. Uma descrição detalhada dos resultados obtidos para os modelos propostos será apresentada no próximo capítulo. Porém pode-se antecipar algumas de suas características, já que elas motivaram a proposição de um segundo modelo, o que será feito na próxima seção.

Para $\tau = 0$ esse conjunto de equações resultam em curvas com decaimento exponencial para um ponto fixo que representa o estado final, caracterizado por uma forte presença de células infectadas A e B . A depender dos parâmetros, pode-se também encontrar oscilações amortecidas.

Para $\tau \neq 0$ foram encontrados conjuntos de parâmetros adequados para a descrição de diversos aspectos das três etapas da infecção. Consegue-se descrever a fase da instalação da SIDA, em que as células saudáveis estão em número menor que as células infectadas. Para

determinados conjuntos de parâmetros, há uma separação nítida entre a fase da infecção primária e o período de latência. Apesar do aparecimento claro da fase de latência entre a infecção primária e a instalação da SIDA, a infecção primária não está muito bem localizada de tal forma que o fim desta fase apresenta um decaimento lento se estendendo para longos valores de tempo. Para descrever melhor o período de latência baseado neste conjunto de equações, bem como as demais etapas o modelo foi enriquecido em mais um grau de liberdade.

3.2.2 Modelo com 5 equações diferenciais

Neste modelo a variável h de M_4 foi subdividida em duas populações: h_1 , células saudáveis antes da infecção, que sofrem redução considerável no estágio primário; e h_2 , células saudáveis que nascem após a contaminação pelo vírus e que devem possuir um crescimento rápido após a infecção primária, apresentando um decrescimento durante o período de latência. A evolução de h_2 para o estado A , ou seja, a infecção das células h_2 está agora atrelada a uma "vizinhança" um pouco maior de células infectadas A . Desta forma o novo conjunto de equações tem a seguinte forma:

$$\dot{h}_1 = -k_5 h_1(t) A^p(t) - k_6 h_1(t) B^n(t), \quad (M_5)$$

$$\dot{h}_2 = k_3 d(t) - k_7 h_2(t) A^q(t) - k_8 h_2(t) B^n(t),$$

$$\begin{aligned} \dot{A} = & -k_1 A(t - \tau) + k_4 d(t) + k_5 h_1(t) A^p(t) + \\ & k_7 h_2(t) A^q(t) + (k_6 h_1(t) + k_8 h_2(t)) B^n(t), \end{aligned}$$

$$\dot{B} = k_1 A(t - \tau) - k_2 B(t),$$

$$\dot{d} = -k_3 d(t) - k_4 d(t) + k_2 B(t).$$

Note que n continua sendo o número de células infectadas B , necessárias na "vizinhança" de h_1 e h_2 para que estas evoluam para o estado infectado A . p e q , vindos da subdivisão do expoente m , representam a presença de células infectadas A em torno de h_1 e h_2 , respectivamente, para que estas se tornem infectadas A . $p = 1$ reafirma a mesma dependência descrita por m em M_4 para as células h_1 . Já q passa a assumir valores pouco superiores a 1, da ordem de 1.13, por exemplo. Isto introduz uma diferença crucial entre M_5 e M_4 que considera a mesma "vizinhança" m igual a 1.

A introdução do expoente q em M_5 sugere um pequeno avanço do sistema imunológico em criar certa resistência ao vírus, mesmo que isso não aconteça por completo. Esta diferença modifica bastante a evolução do sistema, permitindo uma localização e definição maior dos três estágios da infecção, ainda que $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$. Períodos de latência longos são conseguidos para diversas condições iniciais e variações dos parâmetros. Foi possível identificar que, variando o parâmetro k_5 , aparece sempre uma seqüência de comportamentos tais como: i) oscilações com rápido aparecimento da SIDA; ii) infecção primária seguida de cura; iii) dinâmica típica do VIH, com as três fases bem separadas; iv) volta ao estágio (i). Outro aspecto ilustrado se refere à relação do aumento da inoculação do número de células infectadas com a diminuição do período de latência. Resultado similar foi obtido no modelo de autômatos celulares [54].

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo apresentam-se os resultados para a dinâmica do VIH a partir dos modelos de equações diferenciais introduzidos no capítulo anterior. Dois tipos de resultados serão discutidos: i) identificação e caracterização dos pontos fixos dos modelos; ii) dinâmica de suas trajetórias obtidas por integração numérica. Devido à complexidade dos modelos estudados, com a presença de termos não lineares e retardo temporal, impõe-se restrições ao estudo analítico das equações. Através destas duas abordagens torna-se possível um entendimento bastante acurado do modelo, bem como a comparação dos resultados com os obtidos pelo modelo de autômatos celulares e com, dados clínicos existentes na literatura.

Como pode ser observado no capítulo anterior, o modelo proposto é expresso por um sistema autônomo de equações diferenciais ordinárias que, de acordo com a Seção 2.1, possui algumas vantagens ante sistemas não autônomos, tornando mais fácil o estudo das soluções no espaço de fase, as trajetórias no espaço $R^n \times R$, bem como a análise de estabilidade linear.

4.1 Pontos fixos

Do modelo M_4 foram obtidos os pontos fixos, para $m = 1$ e $n = 4$. Como o sistema é conservativo, pode-se usar a condição de normalização,

$$h + A + B + d = 1, \quad (4.1)$$

que leva a um ponto fixo trivial $PF_0(h^*, A^*, B^*, d^*) = (1, 0, 0, 0)$, que representa o organismo sem contaminação, além deste ponto fixo o modelo admite um segundo ponto fixo PF_1 , expresso em função da variável \bar{B} pelas seguintes relações:

$$\begin{aligned} \bar{h} &= \bar{h}(\bar{B}) = \frac{k_1 k_2 k_3}{(k_2 k_5 + k_1 k_6 \bar{B}^3)(k_3 + k_4)}, \\ \bar{A} &= \bar{A}(\bar{B}) = \frac{k_2}{k_1} \bar{B}, \\ \bar{d} &= \bar{d}(\bar{B}) = \frac{k_2}{k_3 + k_4} \bar{B}. \end{aligned} \quad (4.2)$$

onde \bar{B} , usando a condição de normalização, é determinado através de uma equação algébrica, de grau $n = 4$,

$$\bar{B}^4 - \frac{1}{C} \bar{B}^3 + \frac{F}{G} \bar{B} + \frac{E - F}{CG} = 0, \quad (4.3)$$

onde C , E , F e G são funções dos parâmetros do modelo:

$$\begin{aligned} C &= 1 + k_2 \left(\frac{k_1 + k_3 + k_4}{k_1(k_3 + k_4)} \right), \\ E &= \frac{k_1 k_2 k_3}{k_3 + k_4}, \\ F &= k_2 k_5, \\ G &= k_1 k_6. \end{aligned}$$

Das expressões para \bar{A} e \bar{d} em (4.2) retiram-se as seguintes condições entre os parâmetros do modelo: i) para que as células infectadas A sempre tenham uma população maior que

as células infectadas B , o que está ligado ao fato das células B serem logo eliminadas pelo sistema imune, é preciso que $k_2 > k_1$; ii) para que as células mortas estejam sempre em menor número que as células A e B , visto que o sistema imunológico tem uma alta capacidade de se recompor, é necessário que , respectivamente $k_3 + k_4 > k_1$ e $k_3 + k_4 > k_2$. No modelo esta recomposição é expressa, pelos parâmetros k_3 e k_4 que correspondem às probabilidades P_{nasce} e P_{infect} da quarta regra do autômato. Para os modelos M_4 e M_5 , a quarta regra do autômato é controlada por meio dos parâmetros k_3 e k_4 , e descreve o processo de aporte de novas células $TCD4^+$, saudáveis ou infectadas, pela corrente sanguínea no nódulo linfático.

Para o modelo de cinco equações M_5 também se obtém os pontos fixos triviais, com uma condição de normalização parecida com 4.1 aumentando um grau de liberdade da subdivisão de h em h_1 e h_2 , $PF_0 (h_1^*, h_2^*, A^*, B^*, d^*) = (1, 0, 0, 0, 0)$ e $\widetilde{PF}_0 (h_1^*, h_2^*, A^*, B^*, d^*) = (0, 1, 0, 0, 0)$, além do ponto fixo PF_1 , para $p = 1$, dado pelas relações:

$$\begin{aligned} \bar{h}_1 &= 0, \\ \bar{h}_2 &= \bar{h}_2(\bar{B}) = \frac{k_2 k_3 \bar{B}}{(k_7 (\frac{k_2}{k_1})^q \bar{B}^q + k_8 \bar{B}^n)(k_3 + k_4)}, \\ \bar{A} &= \bar{A}(\bar{B}) = \frac{k_2}{k_1} \bar{B}, \\ \bar{d} &= \bar{d}(\bar{B}) = \frac{k_2}{k_3 + k_4} \bar{B}. \end{aligned} \tag{4.4}$$

Estas relações são muito parecidas com as (4.2) para o modelo de quatro equações. Da mesma forma, da condição de normalização

$$h_1 + h_2 + A + B + d = 1,$$

obtém-se a equação para a variável \bar{B}

$$E\bar{B}^q + F\bar{B}^n - G\bar{B}^{q-1} - H\bar{B}^{n-1} + I = 0, \quad (4.5)$$

onde C, E, F, G, H e I são funções dos parâmetros do modelo:

$$C = (k_1 + k_2)(k_3 + k_4) + k_1 k_2$$

$$E = C \frac{k_7 k_2^q}{k_1^{q+1}},$$

$$F = C \frac{k_8}{k_1},$$

$$G = (k_3 + k_4) k_7 \left(\frac{k_2}{k_1} \right)^q,$$

$$H = (k_3 + k_4) k_8,$$

$$I = k_2 k_3.$$

As duas últimas relações (4.4) para \bar{A} e \bar{d} são iguais às das relações (4.2), conseqüentemente obtém-se as mesmas condições impostas pela fenomenologia i) $k_2 > k_1$ e ii) $k_3 + k_4 > k_1$ e $k_3 + k_4 > k_2$. Como esperado 4.3 se reduz a 4.5 se $q = 1$. O ponto fixo trivial PF_0 é instável e só se realiza para a condição inicial $h = 1$ ou para o caso especial $k_4 = 0$ e $k_1 = k_5$ em M_4 , quando PF_0 e PF_1 coalescem. Em M_5 ele só se realiza para a condição inicial $h_1 = 1$. Qualquer trajetória iniciando em um ponto de uma vizinhança próxima a PF_0 é levada a PF_1 ou \widetilde{PF}_0 . A estabilidade dos pontos genéricos PF_1 dos modelos M_4 e M_5 será discutida a seguir.

4.2 Análise de estabilidade linear

Nesta seção será discutido o espectro dos autovalores e a natureza dos pontos fixos das equações dos modelos. Especial atenção será dada à discussão da complexa situação

introduzida pelo termo de retardo na equação característica (2.14).

A matriz jacobiana para um ponto de equilíbrio $PF_1(0, \bar{h}_2, \bar{A}, \bar{B}, \bar{d})$ do modelo M_5 é

$$J = \begin{pmatrix} -v & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -x & -y & -z & k_3 \\ v & x & -k_1 e^{-\lambda\tau} + y & z & k_4 \\ 0 & 0 & k_1 e^{-\lambda\tau} & -k_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_2 & -k_3 - k_4 \end{pmatrix} \quad (4.6)$$

onde v, x, y, z são as funções dos parâmetros:

$$v = k_5 \bar{A} + k_6 \bar{B}^n,$$

$$x = k_7 \bar{A}^q + k_8 \bar{B}^n,$$

$$y = k_7 h_2 q \bar{A}^{q-1},$$

$$z = k_8 h_2 n \bar{B}^{n-1}$$

e τ é o termo de retardo. Para o modelo M_4 , obtém-se uma matriz quatro por quatro, excluindo a primeira linha e a primeira coluna de J , fazendo $y = k_5 \bar{h}$ e $z = k_6 h n \bar{B}^{n-1}$, $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$.

A análise da estabilidade dos pontos fixos depende, como mencionado na Seção 2.3, do conjunto dos autovalores extraído da equação característica (2.14). Nos dois modelos, com ou sem retardo temporal, há a presença de um autovalor nulo. De um modo geral, a presença de um autovalor com parte real nula impede que se use o teorema de Hartman-Grobman para se fazer uma correspondência unívoca entre as trajetórias do sistema original e as do sistema linearizado. No entanto, no presente caso, este autovalor está associado à lei

de conservação, que permite a eliminação de uma das variáveis. Embora este procedimento seja possível, a forma das equações resultantes é mais complexa. Por isso foi preferível manter o sistema em sua forma original, e fazer a classificação dos pontos fixos desprezando o autovalor nulo.

Como exemplo, no modelo de quatro equações, para $\tau = 0$ e o conjunto de parâmetros: $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.20626500$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $n = 4$, $m = 1$, o ponto fixo é $PF_1(0.377306, 0.302017, 0.241613, 0.0790638)$ e seus respectivos autovalores são:

$$\lambda_1 = -0.21216, \quad (4.7)$$

$$\lambda_2 = -0.05244 - 0.05559i,$$

$$\lambda_3 = -0.05244 + 0.05559i,$$

$$\lambda_4 = 0.$$

O autovalor λ_1 determina uma dinâmica de decaimento rápido para um subespaço bidimensional onde se verifica uma dinâmica lenta, típica de um oscilador amortecido. A parte real de λ_2 e λ_3 mostra o quão rápido as oscilações decrescem para o ponto fixo PF_1 e a parte imaginária descreve a frequência das oscilações. Para corroborar a análise, a partir das equações integradas numericamente, foi obtido por ajuste de curva um valor muito próximo ao indicado em (4.7), $b = \text{Re } \lambda_2 = -0.05236 \pm 0.00046$, como pode ser observado na Figura 4.1(a).

Para o modelo M_5 com os mesmos parâmetros que o modelo M_4 apenas fazendo $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$ obtém-se o mesmo ponto, sendo que $\bar{h}_1 = 0$ e o valor \bar{h} agora é atribuído à h_2 , com a subdivisão do expoente m em $p = 1$ e $q = 1$. Logo a dinâmica de M_5 é idêntica à

de M_4 e o seu ponto fixo é $PF_1(0, 0.377306, 0.302017, 0.241613, 0.0790638)$ e seus respectivos autovalores são:

$$\lambda_1 = -0.21216, \quad (4.8)$$

$$\lambda_2 = -0.05244 - 0.05559i,$$

$$\lambda_3 = -0.05244 + 0.05559i,$$

$$\lambda_4 = -0.04322$$

$$\lambda_5 = 0.$$

Observe que λ_4 é um autovalor desacoplado, associado a $-v$ em (4.6), que é excluído ao se reduzir a dimensão da matriz jacobiana de M_5 para M_4 . Quando o expoente q é aumentado para $q = 1.13$, o ponto fixo torna-se $PF_1(0, 0.447856, 0.267799, 0.214239, 0.0701062)$ e seus autovalores são:

$$\lambda_1 = -0.21045, \quad (4.9)$$

$$\lambda_2 = -0.04432 - 0.04437i,$$

$$\lambda_3 = -0.04432 + 0.04437i,$$

$$\lambda_4 = -0.03832,$$

$$\lambda_5 = 0.$$

Como se pode verificar em (4.9) a dinâmica tornou-se mais lenta com um pequeno aumento do expoente q e λ_4 é o autovalor de parte real de menor módulo e passa a ser ele o que comanda a dinâmica lenta. Isso pode ser verificado graficamente na Figura 4.2(a), onde foi obtido o valor $b = \lambda_4 = -0.03829 \pm 0.00089$.

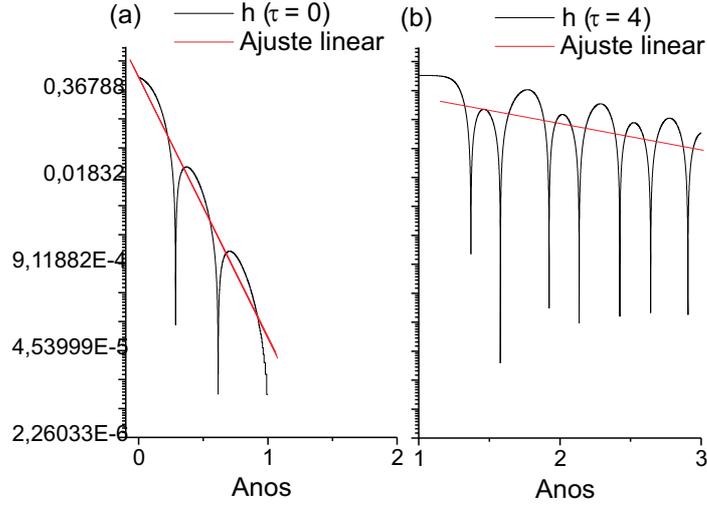


Figura 4.1: Comportamento da variável $h(t)$ obtido numericamente com os parâmetros $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $n = 4$, $m = 1$ e condições iniciais $h = 0.95$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$, h em escala logarítmica na base neperiana. (a) $\tau = 0$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.05236 \pm 0.00046$; (b) $\tau = 4$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.00537 \pm 0.00007$

Ao se introduzir o retardo temporal, $\tau \neq 0$, a equação característica, $M(\lambda) = \det|J - \lambda I|$, deixa de ser uma equação polinomial e passa a ser transcendental. Neste caso, como mencionado na Seção 2.3, não é possível se determinar o número exato de soluções da equação característica e a busca de raízes é muito complicada. Mesmo assim foi possível encontrar, por meio de procedimentos numéricos, alguns de seus autovalores. As Figuras 4.3 e 4.4 mostram quantos autovalores reais possuem os pontos fixos PF_1 dos modelos M_4 e M_5 respectivamente. No caso do modelo M_4 só há a presença do autovalor nulo. Já para o modelo M_5 , além do autovalor nulo, encontra-se o autovalor real -0.03832 , o autovalor desacoplado, associado a $-v$ em (4.6).

Por causa destas dificuldades, uma análise diferenciada foi necessária para se encontrar o autovalor que rege a dinâmica dos modelos M_4 e M_5 com retardo temporal. De

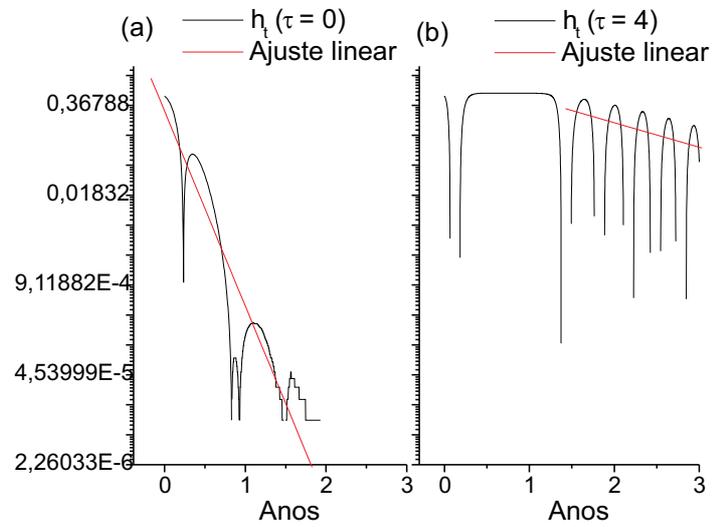


Figura 4.2: Comportamento da variável $h(t)$ para os parâmetros $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$, $p = 1$ e $q = 1.13$, $n = 4$ e condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$, h em escala logarítmica na base neperiana. (a) $\tau = 0$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.03829 \pm 0.00089$; (b) $\tau = 4$ e ajuste linear de $h = a + bt$, onde o coeficiente angular $b = -0.00236 \pm 0.00001$.

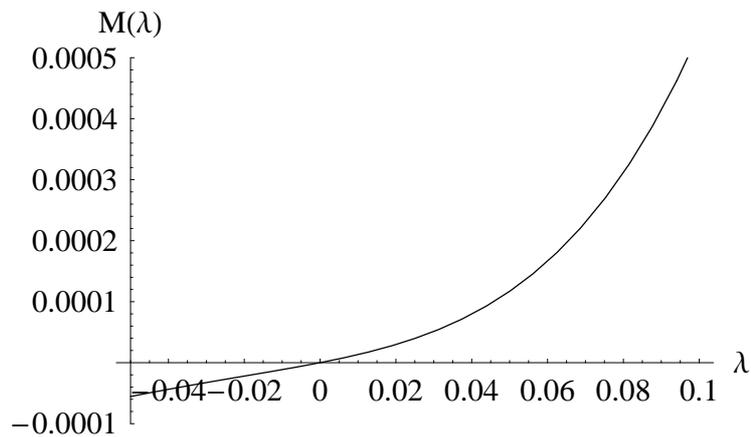


Figura 4.3: Modelo M_4 : Gráfico da função $M(\lambda)$ no plano real para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).

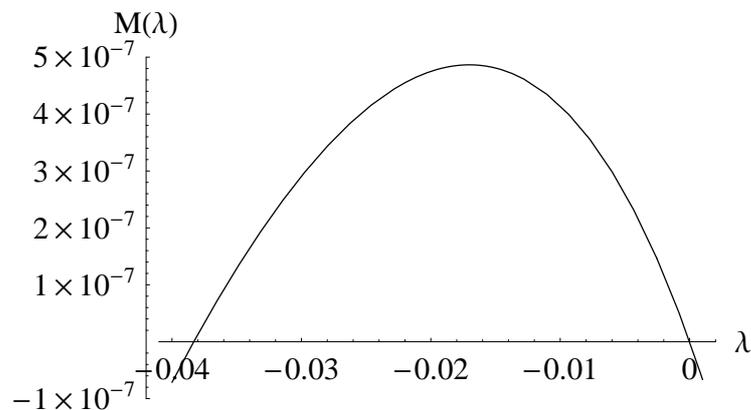


Figura 4.4: Modelo M_5 : Gráfico da função $M(\lambda)$ no plano real para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).

pronto é possível observar que o retardo torna a dinâmica mais lenta em torno do ponto fixo, visto que a taxa de decaimento retirada graficamente é 10 vezes menor do que para a dinâmica sem retardo, Figuras 4.1(b) e 4.2(b). Para representar graficamente $M(\lambda)$ quando λ é complexo, separa-se as partes real e imaginária dos autovalores,

$$\lambda = x + yi,$$

e da mesma forma para a função $M(\lambda)$,

$$M(\lambda) = u + vi.$$

Desta forma, M é expressa por u e v que são funções de x e y , ou seja, $u = u(x, y)$ e $v = v(x, y)$. A resolução do sistema $u(x, y) = v(x, y) = 0$ se faz por processos iterativos tipo o método de Marguardt. (uma modificação do método de Newton-Raphson) Partindo-se de uma condição inicial (x_i, y_i) , o algoritmo procura minimizar os valores de $|u|$ e $|v|$. No caso dos valores dos parâmetros utilizados anteriormente nas Figuras 4.3 e 4.4, encontram-se as soluções mostradas nas Tabelas 4.1 e 4.2:

Tabela 4.1: Autovalores para o modelo M_4 .

	x	y
λ_1	-0.0036370050	± 0.078318510
λ_2	-0.17796800	± 0.045600310
λ_3	-0.18484760	± 0.57308400
λ_4	-0.22926190	± 1.0673070
λ_5	-0.27760130	± 2.0416530
λ_6	-0.30706290	± 3.0115340
λ_7	-0.32832160	± 3.9800040
λ_8	-0.34496390	± 4.9478330

Tabela 4.2: Autovalores para o modelo M_5 .

λ_i	x_i	y_i	λ_i	x_i	y_i
λ_1	-0.0024778010	± 0.067345950	λ_6	-0.33113260	± 3.9798530
λ_2	-0.17458980	± 0.035557970	λ_7	-0.30988240	± 3.0113360
λ_3	-0.18799600	± 0.57219060	λ_8	-0.32123780	± 3.4957080
λ_4	-0.23218820	± 1.0667750	λ_9	-0.34777050	± 4.9477110
λ_5	-0.28044190	± 2.0413630	λ_{10}	-0.33989990	± 4.4638400

É possível observar o aparecimento de soluções com $|x| < |x(\tau = 0)|$, o que indica uma taxa de decaimento mais lenta do que no caso $\tau = 0$. No caso do modelo M_4 o menor destes valores corresponde à uma taxa de decaimento ainda mais lenta que a obtida na Figura 4.1. Já para o modelo M_5 é encontrado uma excelente correspondência entre x e o valor medido para a taxa de decaimento conforme a Figura 4.2. Para melhor entender o aparecimento das soluções $M(\lambda) = 0$, foram traçados $u(x, y)$ e $v(x, y)$ nas Figuras 4.5 e 4.6 para o modelo M_4 e nas Figuras 4.7 e 4.8 para o modelo M_5 . As letras (a)'s destas Figuras representam gráficos em 3D das partes real, u , e imaginária, v , da função $M(\lambda)$ e as letras (b)'s das mesmas são mapas topográficos correspondentes aos das letras (a)'s, onde x e y representam as partes real e imaginária dos autovalores, λ .

Ampliando as Figuras 4.5(b) e 4.6(b), para o modelo M_4 e as Figuras 4.7(b) e

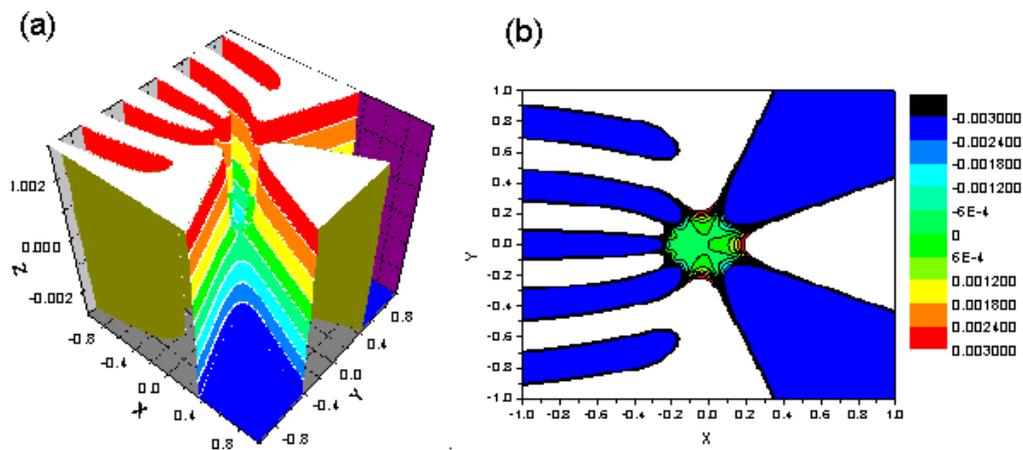


Figura 4.5: Modelo M_4 : (a) Gráfico em 3D da parte real, u , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003 ; (b) Gráfico topográfico de u sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).

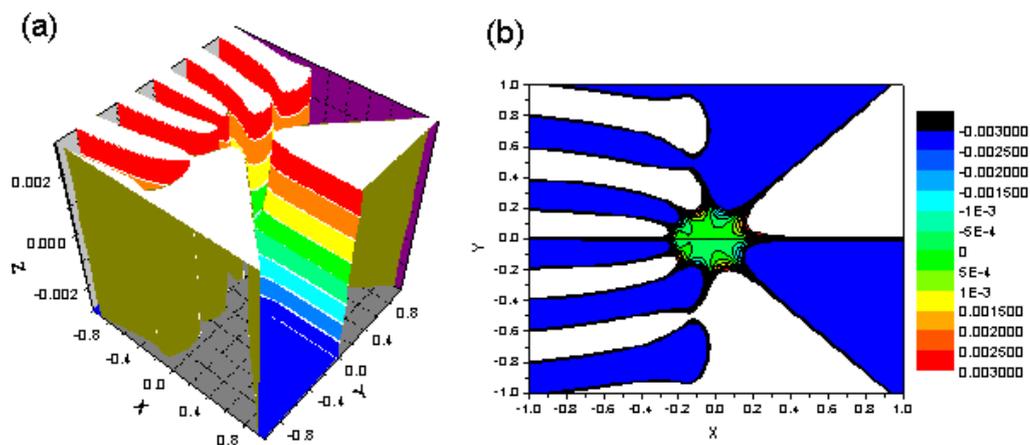


Figura 4.6: Modelo M_4 : (a) Gráfico em 3D da parte imaginária, v , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003 ; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.1(b).

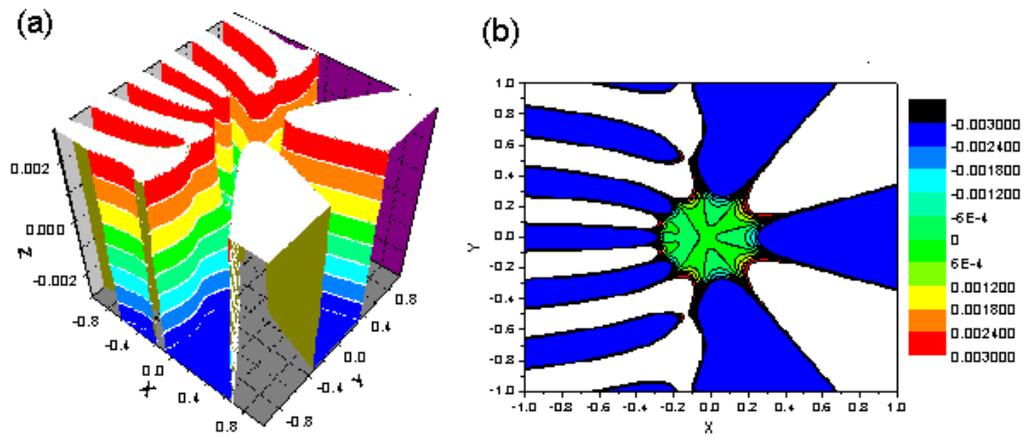


Figura 4.7: Modelo M_5 : (a) Gráfico em 3D da parte real, u , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de u sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).

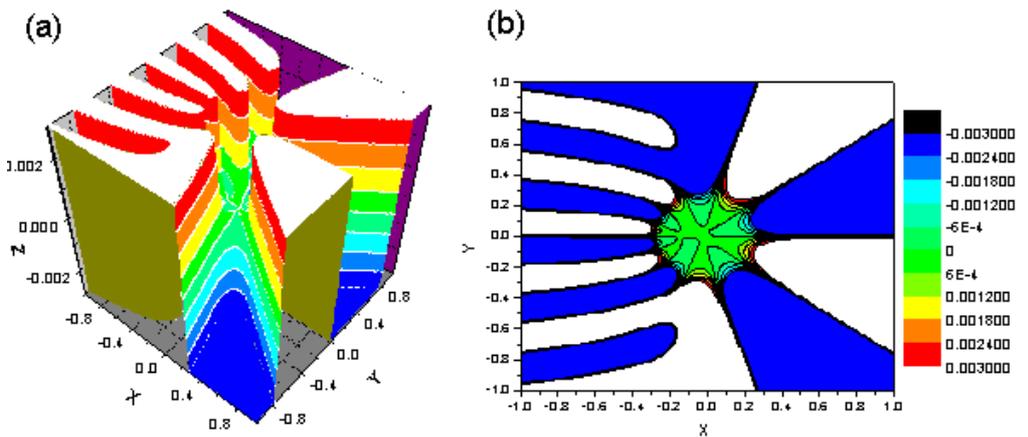


Figura 4.8: Modelo M_5 : (a) Gráfico em 3D da parte imaginária, v , da equação característica M para x e y variando de -1 a 1 e u de -003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico em 3D. Para mesmos os parâmetros da Figura 4.2(b).

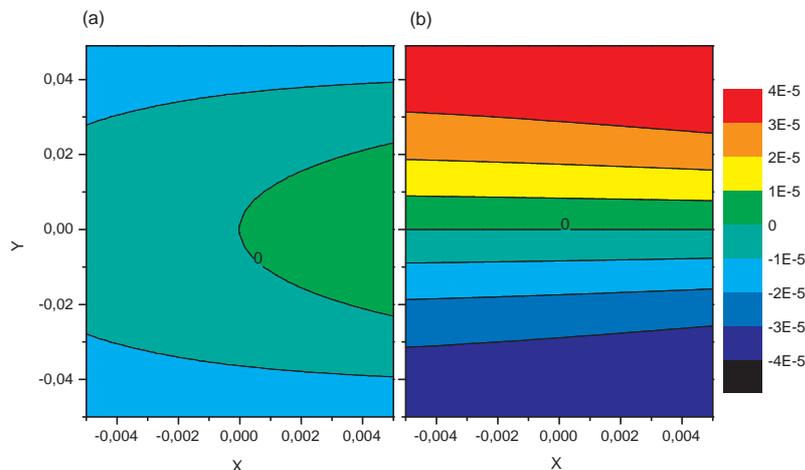


Figura 4.9: Modelo M_4 : (a) Gráfico topográfico de u , onde x variando de -0.006 a 0.006 e y variando de -0.05 a 0.05 de -1 a 1 e u de -0.003 a 0.003; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico de u .

4.8(b) para o modelo M_5 , em uma região próxima dos valores dos obtidos para as soluções indicadas acima, pode-se observar que sua existência é representada pelas interseções das curvas de nível $u = v = 0$. Isso pode ser visto nas Figuras 4.9 e 4.10. Nesta última pode-se notar os dois autovalores 0 e -0.03832 mas não há qualquer indício de uma solução que corresponda à taxa de decaimento obtida na Figura 4.2.

A forma bastante complicada das funções $u(x, y)$ e $v(x, y)$ é evidenciada pelas figuras 4.5 - 4.8. A existência de um grande número de estruturas oscilantes em $u(x, y)$ e $v(x, y)$ quando $x < 0$ é responsável pela presença de um número muito grande de soluções para $M(\lambda) = 0$. Note-se também que todas as soluções ocorrem no semiplano $x < 0$ o que indica que não há possibilidade de PF_1 ter comportamento repulsivo.

Finalmente, a despeito da grande complexidade do modelo no caso de $\tau \neq 0$, os

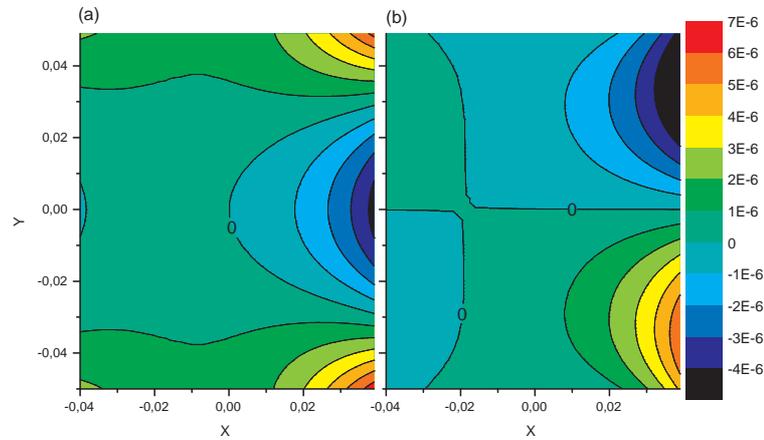


Figura 4.10: Modelo M_5 : (a) Gráfico topográfico de u , x variando de -0.04 a 0.04 e y variando de -0.04 a 0.04 e u de -0.003 a 0.003 ; (b) Gráfico topográfico de v sob as mesmas restrições do gráfico de u .

resultados da análise do espectro de autovalores permite esperar sempre, nas vizinhanças de PF_1 , um comportamento de um foco estável. O comportamento não explicado é a taxa de decaimento mais lenta do que a obtida pelo espectro de soluções de $M(\lambda) = 0$. Tal análise porém, é restrita a uma vizinhança de PF_1 . O comportamento do modelo em condições gerais será baseado na integração numérica das trajetórias na seção a seguir.

4.3 Trajetórias para o modelo de 4 equações

Os modelos aqui estudados contêm um número muito grande de parâmetros, o que abre a possibilidade de se encontrar um número também muito grande de possíveis soluções. Assim, na medida do possível, para tornar mais objetiva a discussão dos resultados e emprestar-lhes maior significado, o estudo foi concentrado nos valores dos parâmetros que sejam típicos dos casos clínicos observados. Desta forma, obedecendo às restrições impostas

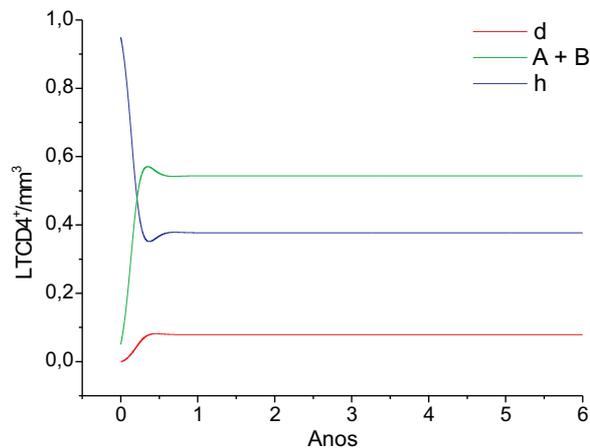


Figura 4.11: Modelo M_4 : trajetórias para as condições iniciais $h = 0.95$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.206265$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $n = 4$, $m = 1$, $\tau = 0$

pela fenomenologia foram encontrados padrões para as trajetórias. Estes padrões se repetem com frequência no espaço dos parâmetros que, em primeira aproximação, pode ser dividido em regiões de medida não nula, cada uma correspondendo a um destes padrões.

Para o modelo sem retardo ($\tau = 0$) aparentemente não há tanta riqueza nas curvas que representam a dinâmica do sistema. Mesmo para vários conjuntos de parâmetros, as curvas possuem forma parecida com a Figura 4.11, podendo as curvas de $A + B$ e h se apresentar mais próximas ou afastadas, o que representa a evolução imediata para a SIDA sem dar conta dos dois primeiros estágios da doença, a fase primária e a latência. Observe que nas escalas temporais adotadas nas figuras apresentadas neste trabalho usou-se uma escala de tempo na qual 3.25 unidades arbitrárias de tempo correspondem a uma semana. No entanto os valores dos parâmetros indicados nas figuras não sofreram a mudança de escala correspondente, e indicam os que foram efetivamente utilizados no programa de integração numérica.

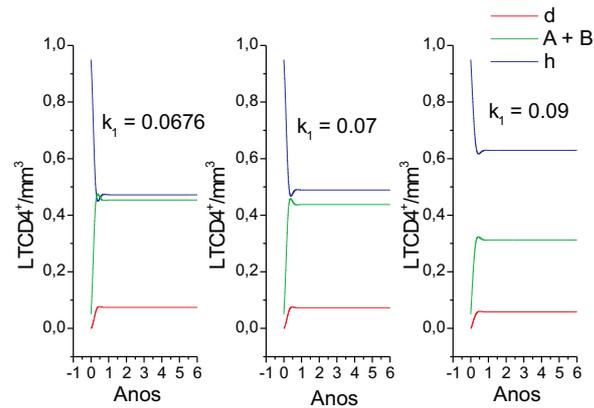


Figura 4.12: Trajetórias para $k_1 > k_2$, onde os demais parâmetros são mantidos os mesmos da Figura 4.11.

Tomando-se valores de parâmetros que se opõem à condição i) $k_2 > k_1$, observa-se que as curvas $A + B$ e h não se interceptam, significando que as células saudáveis estarão sempre em maior quantidade como indicado na Figura 4.12. O espaço de fase para o conjunto de parâmetros apresentados nas Figuras 4.11 e 4.12 possuem a forma apresentada na Figura 4.13 que, como discutido na seção 4.2, trata-se de um ponto assintoticamente estável. Comportamentos oscilatórios também podem ser obtidos para as equações sem retardo, bastando para isso infringir a condição ii) $k_3 + k_4 > k_1$ e $k_3 + k_4 > k_2$. Ao se reduzir o parâmetro k_3 , o caráter oscilatório fica mais nítido, e o ponto fixo continua assintoticamente estável (Figura 4.14). Normalmente observa-se que o número de células mortas, d , suplanta o número de células saudáveis e infectadas, o que evidencia que esta região de parâmetros não corresponde a um estado possível do organismo.

Como observado, sem a presença de retardo temporal, não se obtém a representação da dinâmica de infecção pelo VIH com suas três fases e duas escalas temporais. Contudo introduzindo um retardo de quatro semanas para os mesmos parâmetros da Figura

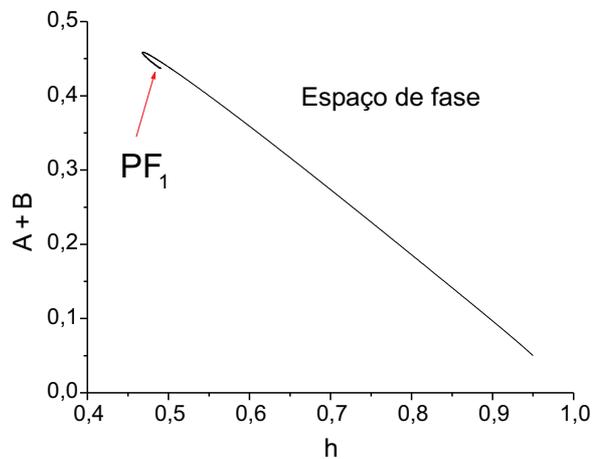


Figura 4.13: Espaço de fase típico para as dinâmicas das Figuras 4.11 e 4.12, onde PF_1 representa o ponto fixo assintoticamente estável.

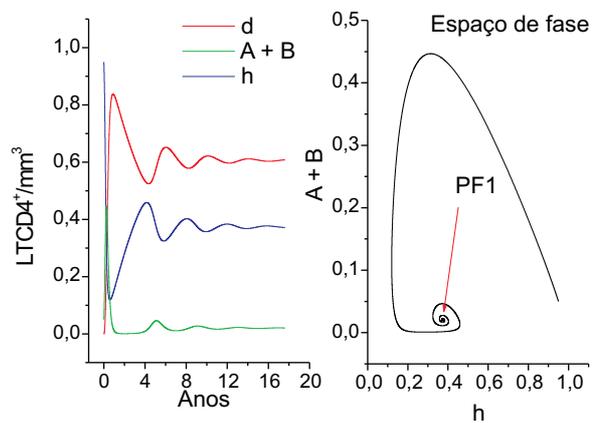


Figura 4.14: Comportamento oscilatório para as equações sem retardo, $k_3 = 0.001$ e os demais parâmetros mantidos os mesmos da figura 4.11.

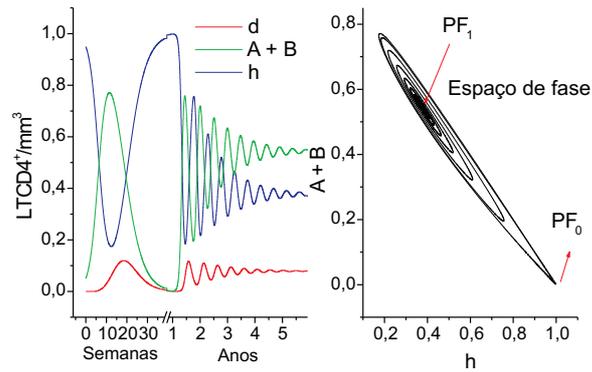


Figura 4.15: Modelo M_4 : dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais iguais aos da Figura 4.11, com $\tau = 4$ e o respectivo espaço de fase.

4.11, nota-se o aparecimento de uma latência muito curta de escala temporal similar à da fase primária, da ordem de alguns meses a um ano no máximo, como mostrado na Figura 4.15. No espaço de fase observa-se a dinâmica lenta no trânsito próximo ao ponto fixo PF_0 , representando o período de latência e o decaimento assintótico para o ponto PF_1 . Outros tipos de comportamento aparecem para mudanças no conjunto de parâmetros, porém não se conseguiu um aumento significativo do período de latência. A Figura 4.16 mostra os padrões encontrados na dinâmica do sistema quando se varia apenas um dos parâmetros, no caso o parâmetro k_1 . Comportamento similar se encontra também para mudanças em cada um dos demais parâmetros, mantendo-se os outros constantes. No espaço de fase nota-se que, dentre os padrões encontrados, aparecem ciclos limites que correspondem a comportamentos oscilatórios (Figura 4.16(c)).

Na Figura 4.17 é ilustrado como as órbitas dependem do valor de τ , que um dos parâmetros cruciais neste modelo. Corroborando o que foi dito acima, nota-se a presença dos três tipos de comportamentos indicados nas Figuras 4.15 e 4.16. Finalmente nota-se também uma sensibilidade das trajetórias às condições iniciais. Aumentando a concentração

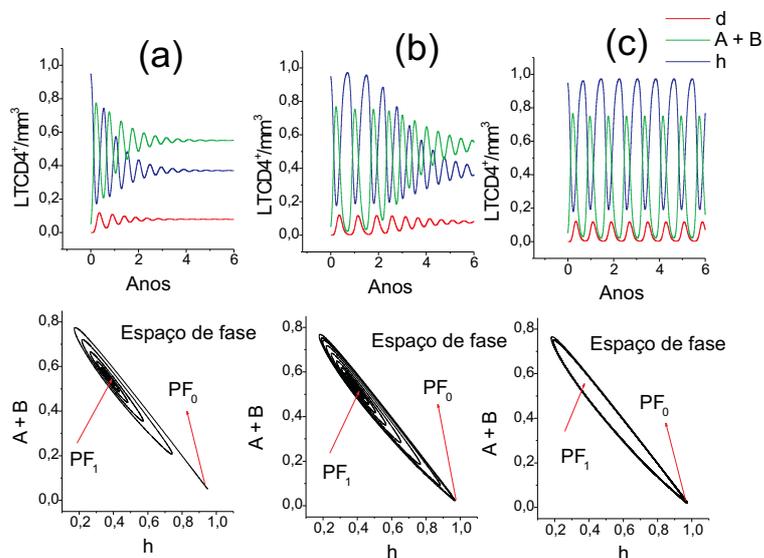


Figura 4.16: Comportamentos para pequenas mudanças no parâmetro k_1 . (a) $k_1 = 0.053$; (b) $k_1 = 0.055$; (c) $k_1 = 0.056$. Os demais parâmetros são iguais aos da Figura 4.15.

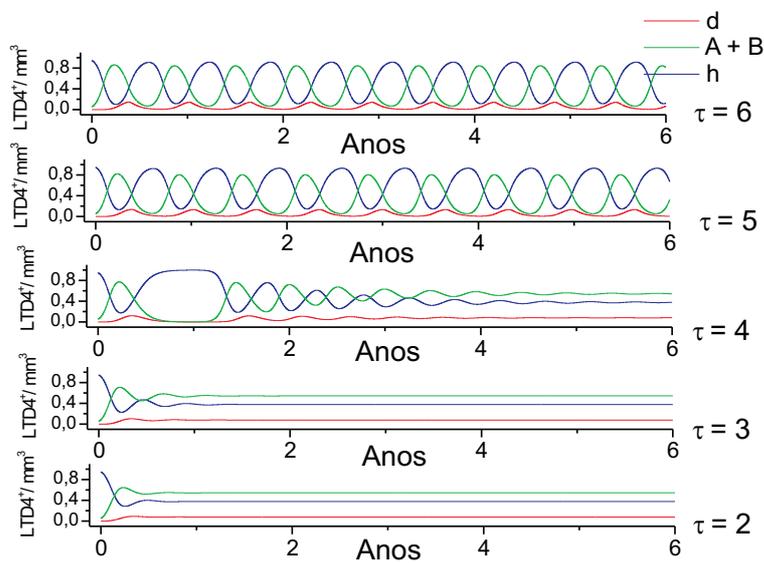


Figura 4.17: Mudanças de comportamento em função do retardo temporal (em semanas), mantendo os demais parâmetros e condições iniciais, iguais aos da Figura 4.15.

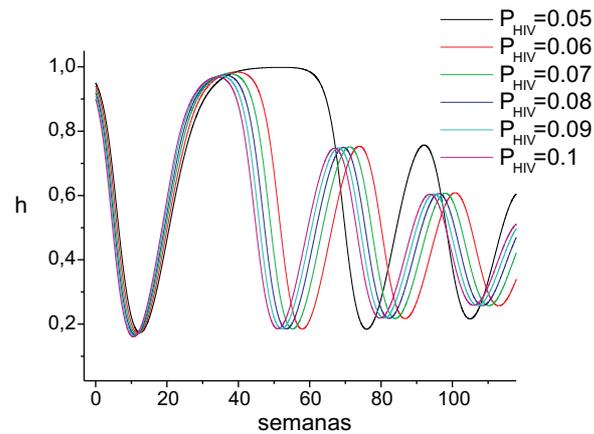


Figura 4.18: Comportamento da latência clínica com a mudança das condições iniciais, P_{HIV} . Parâmetros iguais aos da Figura 4.15.

de células infectadas, P_{VIH} , diminui-se o período de latência, como observado na Figura 4.18, para valores fixos dos parâmetros.

É importante enfatizar a importância do termo de retardo temporal em direcionar a trajetória para as vizinhanças do ponto PF_0 , caracterizada por um trânsito bastante lento. Sem este redirecionamento todas as trajetórias são atraídas rapidamente pelo ponto fixo estável PF_1 , que caracteriza o estado final do estabelecimento da SIDA.

Embora já se tenha obtido com o conjunto de quatro equações uma representação dos três estágios da doença, não foi possível apenas com mudanças nos parâmetros a aquisição de duas escalas temporais suficientemente diferenciadas, o que restringe o período de latência, sendo pouco representativo para os casos clínicos estudados. Por este motivo foi interessante investigar mudanças no conjunto de equações que regem a dinâmica do sistema, culminando em um modelo de cinco equações diferenciais com atraso temporal estudado a seguir.

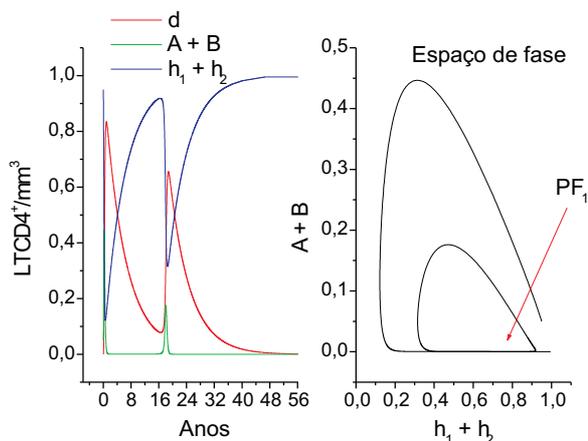


Figura 4.19: Modelo M_5 : Trajetórias para as mesmas condições iniciais da Figura 4.14 sem retardo, acrescentando $p = 1$, $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$ e $q = 1.13$.

4.4 Trajetórias para o modelo de 5 equações

Tal como no caso de M_4 , o modelo M_5 sem retardo temporal apresenta curvas muito parecidas com as apresentadas na Figura 4.11. Também é encontrado o mesmo comportamento ilustrado nas Figuras 4.12 e 4.14 ao se infringir as condições i) $k_2 > k_1$ e ii) $k_3 + k_4 > k_1$ e $k_3 + k_4 > k_2$. No entanto, resultados que não são encontrados no modelo M_4 são obtidos para o mesmo conjunto de parâmetros conforme ilustrado na Figura 4.19, desde que se altere o valor de q . Neste caso específico a trajetória tende assintoticamente a \widetilde{PF}_0 , indicando um processo de cura após a infecção primária. Comportamentos oscilatórios são encontrados para outros conjuntos de parâmetros, caracterizados pela presença de ciclos limites no espaço de fase em torno do ponto fixo PF_1 (Figura 4.20). Contudo, da mesma forma que a Figura 4.14, as Figuras 4.19 e 4.20 representam estados não possíveis do organismo.

Para o modelo com retardo há uma mudança brusca na dinâmica do sistema.

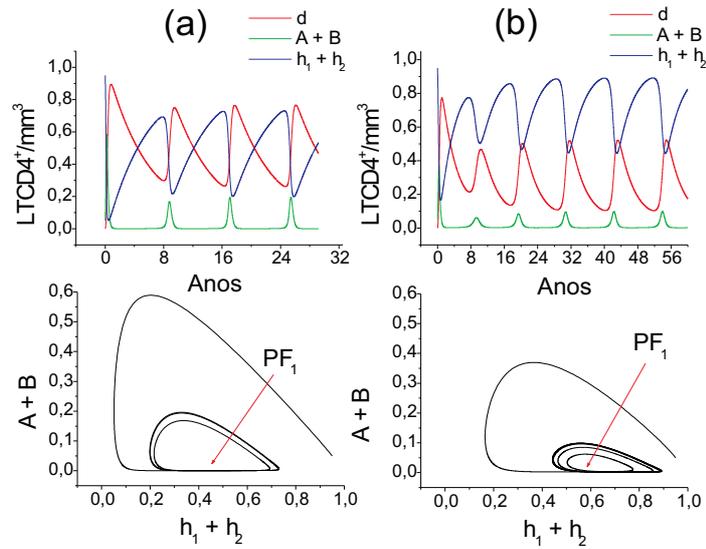


Figura 4.20: Modelo M_5 : Trajetórias para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$. (a) $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0.7$, $k_3 = 0.001$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $n = 4$, $q = 1.13$; (b) $k_1 = 0,04$, $k_2 = 0.8$, $k_3 = 0.0015$, $k_4 = 0.000044$, $k_5 = 0.1$, $k_6 = 0.02$, $n = 4$, $q = 1.13$. Para ambos os conjuntos de parâmetros $k_5 = k_7$ e $k_6 = k_8$.

Mantendo os parâmetros do gráfico da Figura 4.15, observa-se que fazendo $q = 1$ o comportamento é idêntico ao modelo M_4 . Contudo aumentando este parâmetro até o valor de 1.13, observa-se um aumento da latência (Figura 4.21). A introdução do expoente q foi fundamental para o aumento do período de latência (~ 2.5 anos), que agora passa a ter uma escala bem diferenciada da escala da infecção primária (~ 30 semanas). Isto foi explicitado na Seção 4.2 através da diminuição do módulo da parte real dos autovalores devido ao aumento do expoente q .

Como para o modelo M_4 , foi desenvolvido um estudo numérico para o conhecimento do comportamento das curvas do modelo M_5 em função dos parâmetros, na tentativa da obtenção de uma latência ainda maior. Isto foi conseguido, como mostra a Figura 4.22 com um período de latência de ~ 5 anos, mantido o período de infecção primária. Para

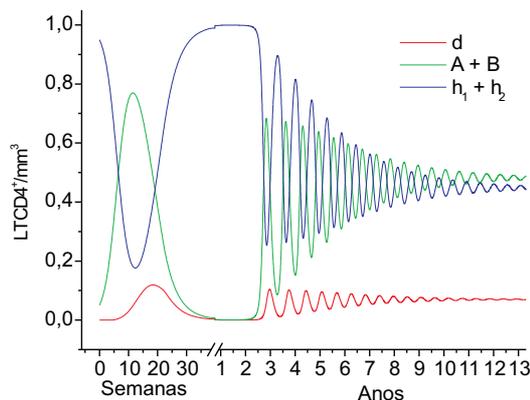


Figura 4.21: Modelo M_5 : Dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,054$, $k_2 = 0.0675$, $k_3 = 0.20626500$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.143$, $k_6 = 0.01$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e $\tau = 4$.

este sistema de equações, vários conjuntos de parâmetros são capazes de descrever as três etapas da infecção pelo VIH. Isto demonstra a robustez e estabilidade estrutural do modelo mostrando que a descrição dinâmica completa não é um caso fortuito que se situa apenas em um valor singular do espaço de parâmetros. Pelo contrário, ele é recorrente em um conjunto de regiões, somando-se aos padrões que aparecem com frequência neste modelo. Note-se, contudo, que pode haver mudanças bruscas ou suaves das trajetórias quando se muda cada um dos parâmetros, bem como as condições iniciais. No espaço de fase a dinâmica se torna ainda mais lenta perto de \widetilde{PF}_0 que o encontrado nas Figuras 4.15 e 4.21, levando a uma latência ainda mais longa, e se direcionando, depois, assintoticamente para PF_1 , o estado da SIDA.

Mantendo o mesmo conjunto de parâmetros da Figura 4.22 e mudando apenas o parâmetro k_1 , a partir de $k_1 = 0.05$, há uma diminuição da latência, culminando em comportamentos oscilatórios ao se aumentar este parâmetro. Para valores de k_1 menores

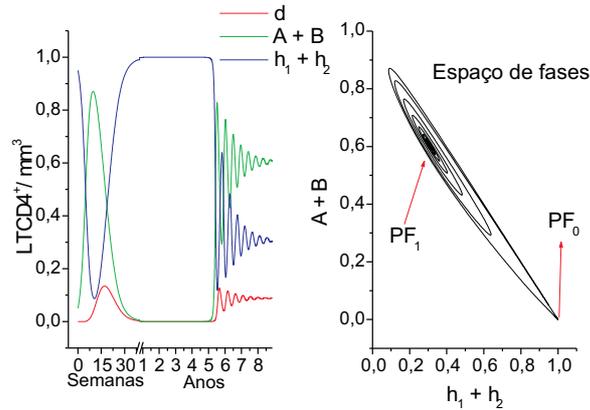


Figura 4.22: Modelo M_5 : Dinâmica de infecção pelo HIV, com as três fases da doença para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0.05$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e $\tau = 4$.

que $k_1 = 0.05$, a dinâmica passa da infecção primária diretamente para a SIDA até o ponto em que se perde o período de infecção primária e somente a SIDA é representada (Figura 4.23).

Para o parâmetro k_2 a trajetória passa por padrões oscilatórios até um limite em que os três estágios da infecção ficam bem determinados para $k_2 = 0.058$ da Figura 4.24. A partir daí, um aumento deste parâmetro causa um aumento da latência mantendo fixa a fase primária (Figura 4.25). Quando o período de latência atinge seu máximo, um pequeno aumento no parâmetro k_2 leva a trajetória ao estado da cura completa, $k_2 = 0.071$ da Figura 4.24. Esta se parece com a dinâmica de uma virose qualquer, em que passada a infecção primária o sistema imunológico consegue eliminar o vírus por completo do organismo. Em relação ao VIH este resultado pode representar alguns casos da literatura em que o indivíduo apresenta resposta imunológica (anticorpos) mas não apresenta sorologia positiva, ou seja, não apresentam partículas virais no sangue indicando aparentemente uma

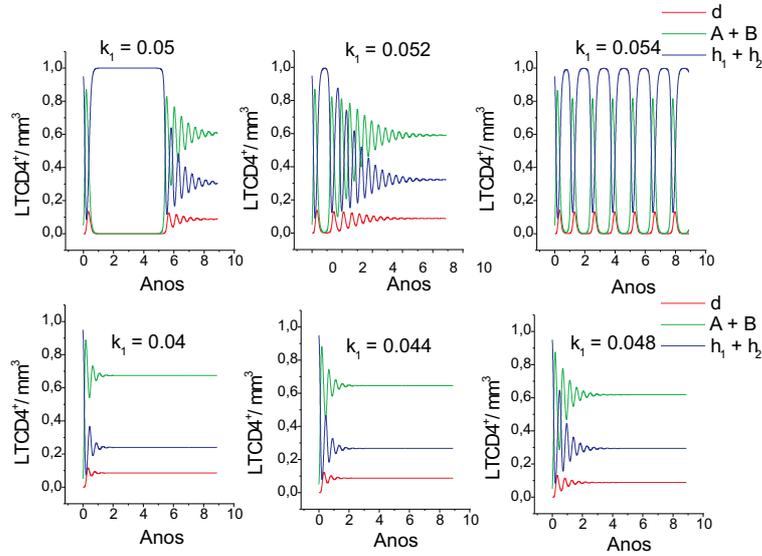


Figura 4.23: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_1 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

imunidade natural contra o VIH [55]. Nesta situação o ponto fixo \widetilde{PF}_0 , que é genericamente uma sela, é alcançado assintoticamente pela trajetória que dele se aproxima pela direção do autovetor associado a um autovalor com $Re(\lambda) < 0$, (Figura 4.26, órbita heteroclínica ligando PF_0 com \widetilde{PF}_0). Este estado não foi encontrado para o modelo M_4 . Passada a representação de cura, e continuando a aumentar o parâmetro k_2 , as trajetórias passam a representar a passagem direta da infecção primária para a SIDA, como para $k_2 = 0.075$ na Figura 4.24 .

Mudanças no parâmetro k_3 geram comportamentos parecidos aos encontrados nas variações dos parâmetros k_1 e k_2 , ainda que em seqüência distinta. A partir da latência máxima, $k_3 = 0.2$ da Figura 4.27, um aumento ou diminuição deste parâmetro faz diminuir a latência. Porém a diminuição de k_3 possui um limite em que, após um breve período de latência o organismo vai para a cura completa, como para $k_3 = 0.13$ na Figura 4.28 cujo

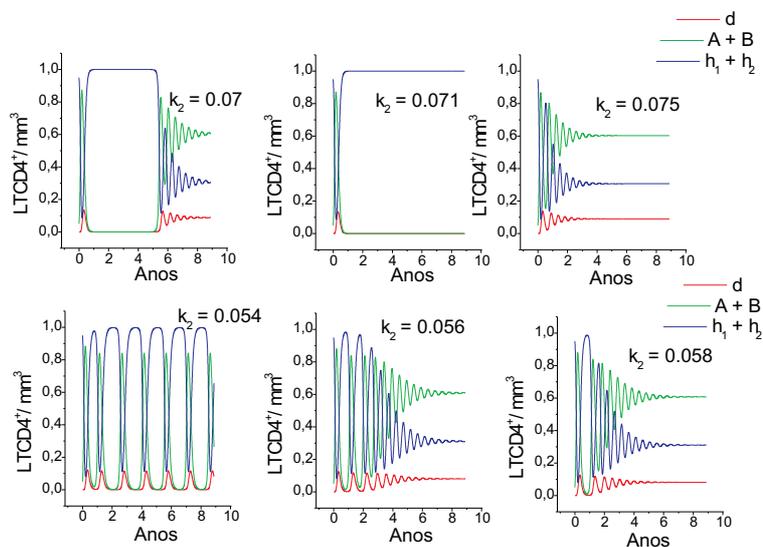


Figura 4.24: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_2 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

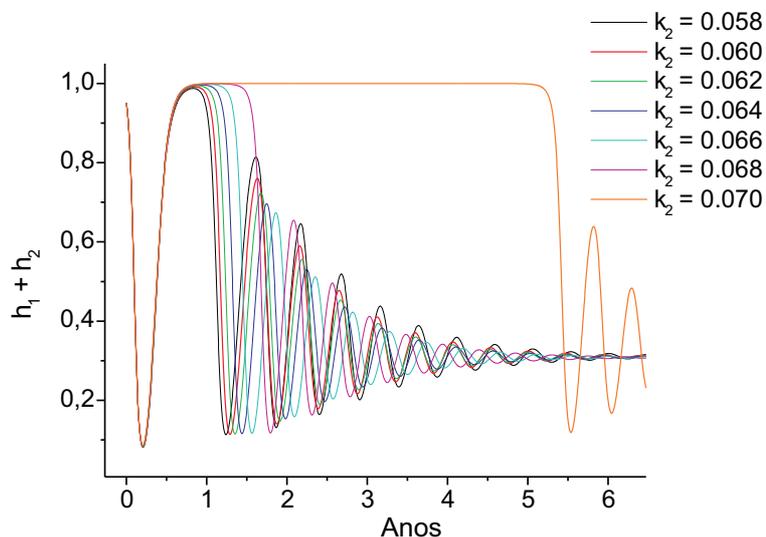


Figura 4.25: Comportamento do período de latência para o aumento do parâmetro k_2 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

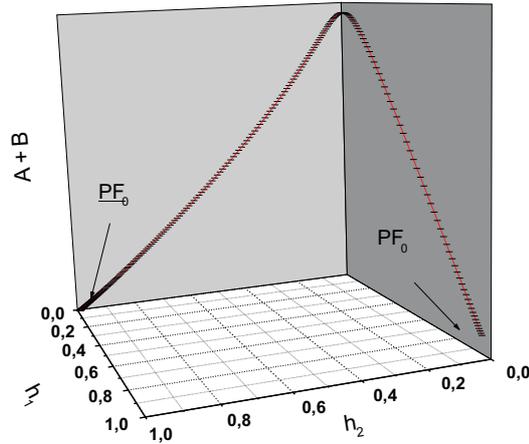


Figura 4.26: Espaço de fase para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0.05$, $k_2 = 0.071$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e, $\tau = 4$.

espaço de fase apresenta órbitas homoclínica para o ponto PF_0 e heteroclínica ligando os pontos PF_0 e \widetilde{PF}_0 (Figura 4.29). Diminuindo ainda mais k_3 , aparecem padrões oscilatórios com períodos cada vez menores.

Um aumento no parâmetro k_4 provoca a diminuição do período de latência (Figura 4.30). Como o valor adotado é o que produz a máxima latência, a diminuição de seu valor, mesmo que da ordem de 10^{-7} , a partir do parâmetro $k_4 = 0.00001$ desta Figura, leva o sistema à completa cura do organismo pelo sistema imunológico, de modo similar ao mostrado na Figura 4.24 para $k_2 = 0.071$. Como dito na subseção 3.21, k_4 está associado à probabilidade P_{infect} , mostrando que um aumento da circulação de células infectadas nos nódulos linfáticos diminui a latência acelerando o processo da doença. Este comportamento reproduz resultados encontrados em [56].

Mudanças no parâmetro k_5 possuem comportamento idêntico a mudanças no parâmetro k_4 (Figura 4.31).

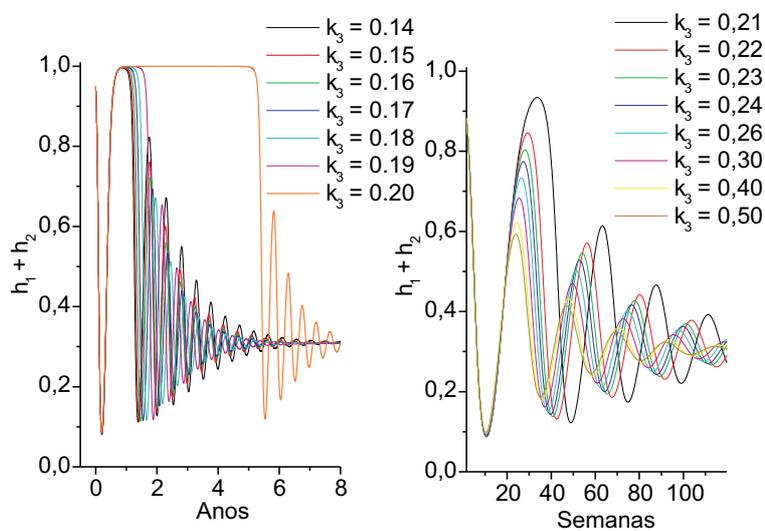


Figura 4.27: Comportamento do período de latência para o aumento do parâmetro k_3 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

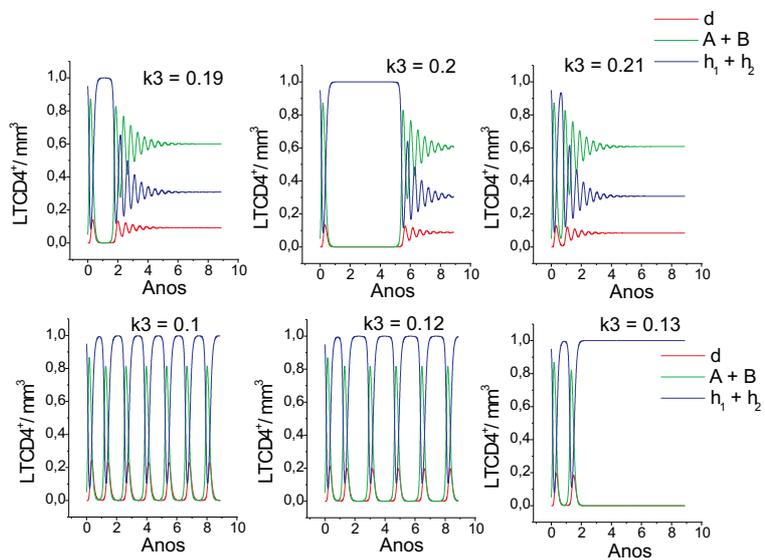


Figura 4.28: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_3 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

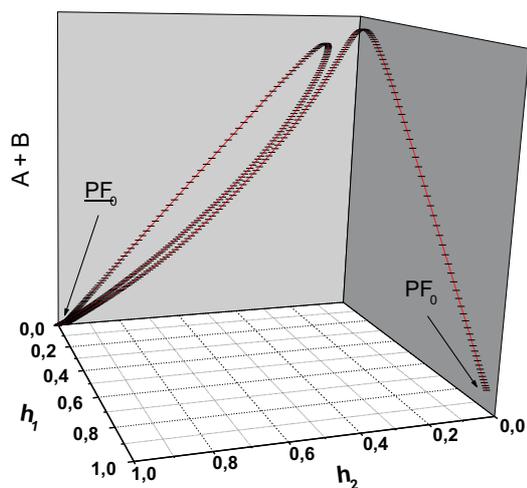


Figura 4.29: Espaço de fase para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0.05$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.13$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e $\tau = 4$.

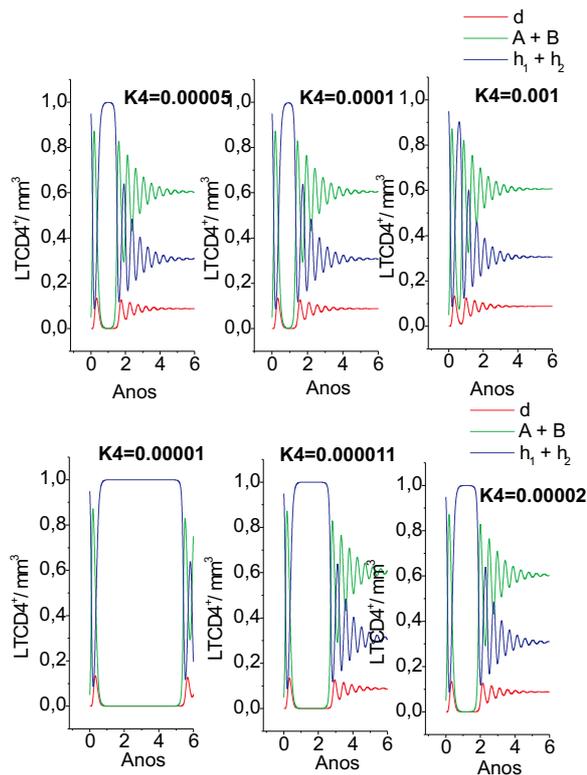


Figura 4.30: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_4 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

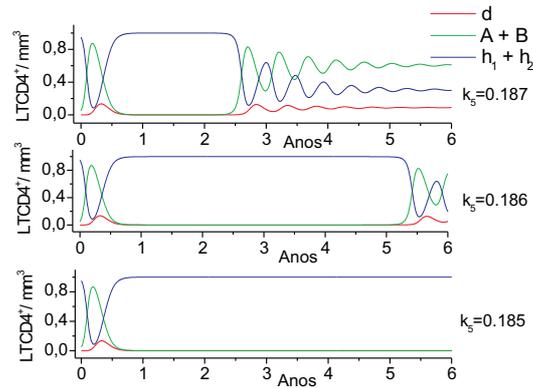


Figura 4.31: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_5 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

Em função do parâmetro k_6 a dinâmica possui um comportamento similar ao observado para a variação de k_3 , no sentido que a dependência do período de latência não é monotônica. Aumentando k_6 até certo valor, o período de latência diminui, (Figura 4.32(a)), e a partir daí o aumento de k_6 provoca também um aumento da latência (Figura 4.32(b)). Processos de cura, (Figura 4.33(a)), são estabelecidos para valores do parâmetro menores que o da latência máxima $k_6 = 0.00605$, e depois que a latência passa por um mínimo em 0.01, ele torna a crescer. Para valores maiores que $k_6 = 0.013$, a cura completa volta a ser representada. Aumentando ainda mais este parâmetro $k_6 > 0.026$ a trajetória volta para o padrão da Figura 4.33(b).

As "vizinhanças" das células saudáveis formadas por células infectadas A e B representadas pelos expoentes q e n , respectivamente, também interferem nas trajetórias. Já foi dito que a introdução do parâmetro q foi fundamental para a obtenção de uma latência maior, (Figura 4.34), pode-se ver que efetivamente há uma dependência muito acentuada neste expoente. Para modificações da ordem de 10^{-2} a dinâmica varia bastante passando

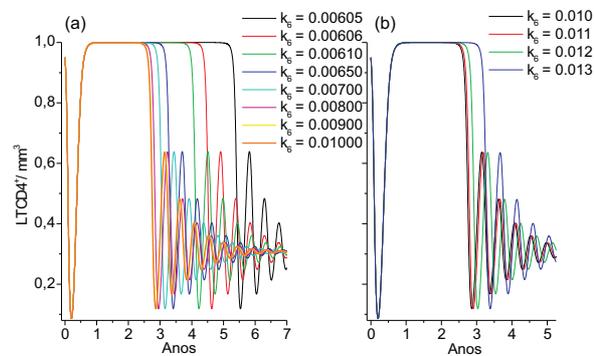


Figura 4.32: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_6 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

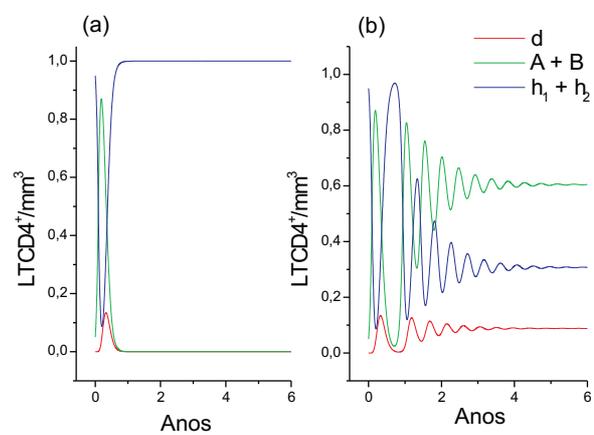


Figura 4.33: Comportamento típico para o conjunto de parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.21. (a) parâmetro k_6 variando entre 0 até 0.006048 e de 0.014 até 0.025, (b) $k_6 = 0.026$.

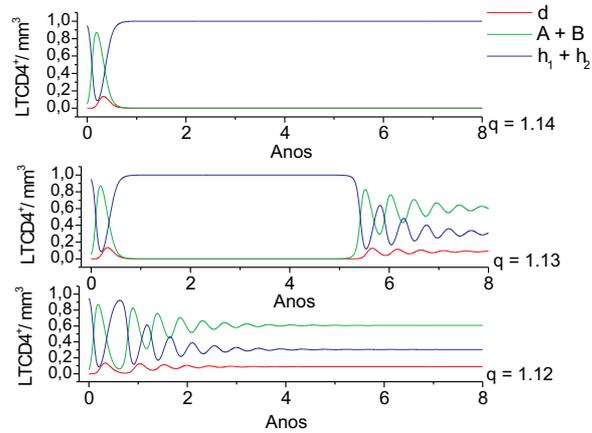


Figura 4.34: Comportamentos para mudanças no expoente q , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

pelos comportamentos conhecidos. As células B têm uma capacidade menor que A de espalhar a infecção, isso reflete em $n > q$. Semelhante ao resultado encontrado em [53]; quanto maior for o valor de n , maior o período de latência (Figura 4.35). Em relação ao termo de retardo, o modelo M_5 possui um comportamento semelhante ao modelo M_4 , como pode ser observado na Figura 4.36.

Nos gráficos apresentados, foram mostrados os estudos do comportamento das trajetórias em função da variação dos parâmetros, mantendo sempre os valores idênticos de k_5 e k_7 , k_6 e k_8 . O espaço de parâmetros, reduzido por estes vínculos, já descreve a dinâmica de infecção pelo VIH. Desvinculando-se estes parâmetros, há a reprodução das trajetórias similares às mostradas até então, acrescentando novos comportamentos que não representam casos clínicos encontrados na literatura médica. Estes casos serão mostrados a seguir a título de conhecimento, embora não pertençam ao escopo deste trabalho.

Usando os mesmos parâmetros da Figura 4.22, um aumento da ordem de 10^{-3} do parâmetro k_7 leva a dinâmica diretamente à cura completa, similar a Figura 4.33(a).

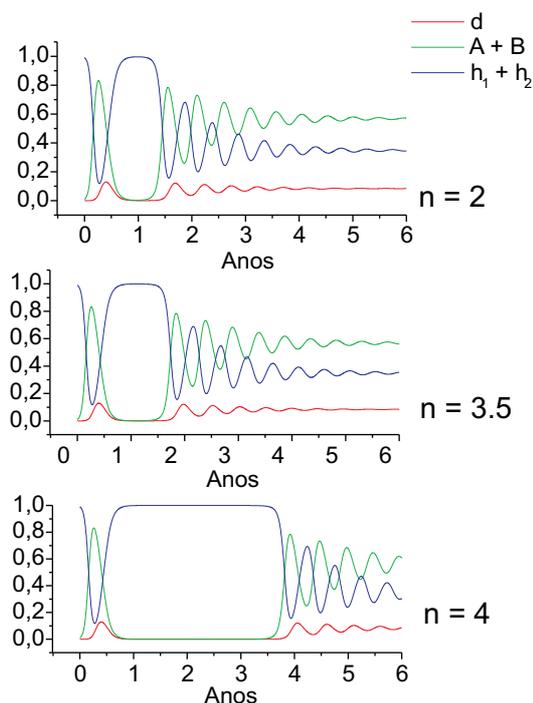


Figura 4.35: Comportamentos para mudanças no expoente n e parâmetros fixos: $k_1 = 0,051$, $k_2 = 0,07$, $k_3 = 0,2$, $k_4 = 0,00001$, $k_5 = 0,1688$, $k_6 = 0,01$, $k_7 = k_5$, $k_8 = k_6$, $q = 1,13$, $p = 1$, $\tau = 4$ e $P_{HIV} = 0,05$.

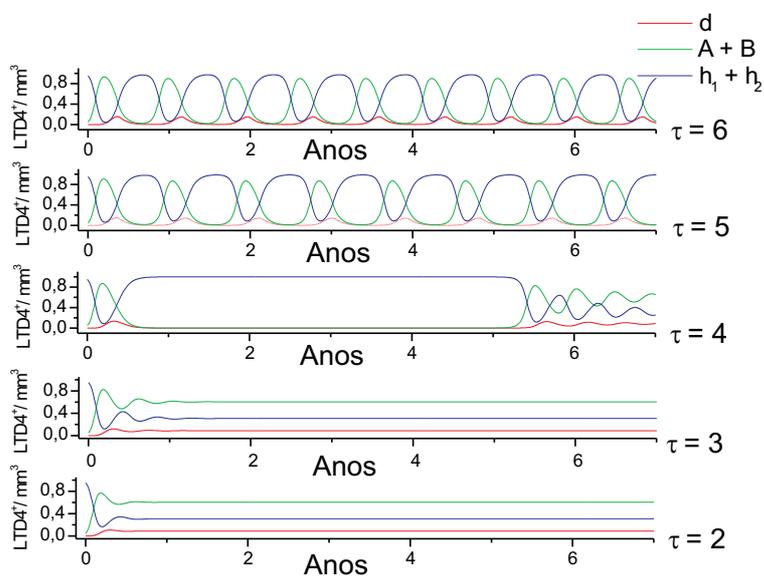


Figura 4.36: Mudanças de comportamentos em função do retardo temporal (em semanas), mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

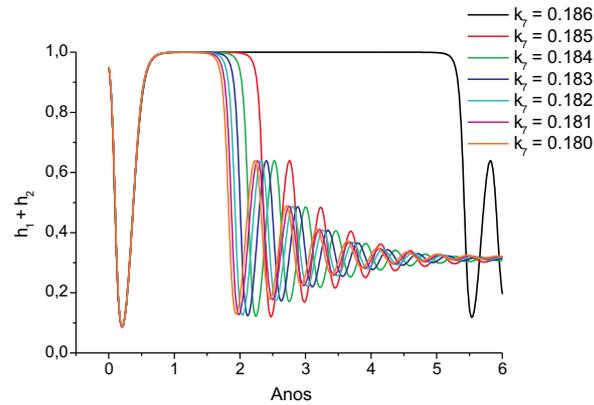


Figura 4.37: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_7 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

Uma diminuição da mesma ordem de grandeza faz a latência diminuir, Figura 4.37, até um limite em que esta fase desaparece e surgem comportamentos similares ao da Figura 4.33(b). Outros padrões são encontrados como mostra a Figura 4.38. Para a variação do parâmetro k_8 , uma diminuição da ordem de 10^{-5} , ao contrário do parâmetro k_7 , leva a cura completa, similar à Figura 4.33(a). Já um aumento deste parâmetro gera uma diminuição do período de latência Figura 4.39. Este comportamento é similar ao encontrado para o parâmetro k_6 , mas a cura só vai ser representada para $k_8 > 0.014$. Outro tipo de trajetória encontrada ajustando estes dois parâmetros pode ser observada na Figura 4.40, o que reproduz as fases primária e a latência, direcionando o sistema para um estado oscilatório, não representando a SIDA.

Apesar do modelo M_5 possuir cinco graus de liberdade, somente a dois deles são atribuídos valores não nulos no início da infecção. Essa limitação nas condições iniciais é uma restrição imposta pela fenomenologia. Desta forma, o início da infecção, como já foi mencionado, é caracterizado por um número majoritário de células saudáveis h_1 , com uma

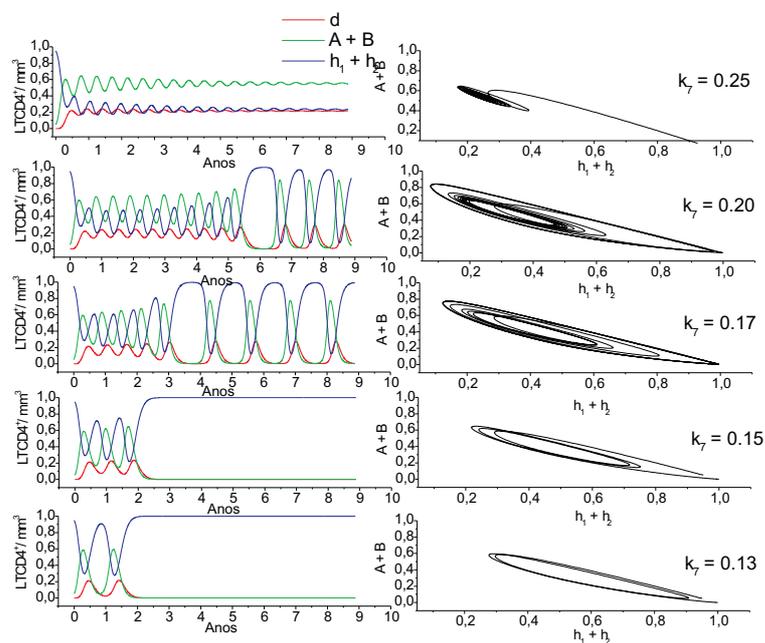


Figura 4.38: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_7 , mantendo fixos os demais parâmetros: $k_1 = 0,05$, $k_2 = 0,06$, $k_3 = 0,07$, $k_5 = 0,1$, $k_6 = 0,01$, $k_8 = k_6$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1,13$, $P_{HIV} = 0,05$ e $\tau = 4$.

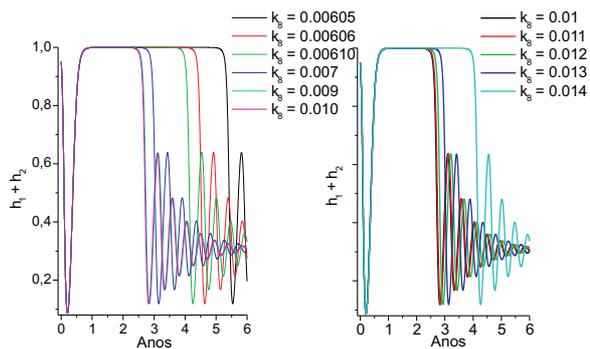


Figura 4.39: Comportamento das trajetórias para mudanças no parâmetro k_8 , mantendo os demais parâmetros e condições iniciais iguais aos da Figura 4.22.

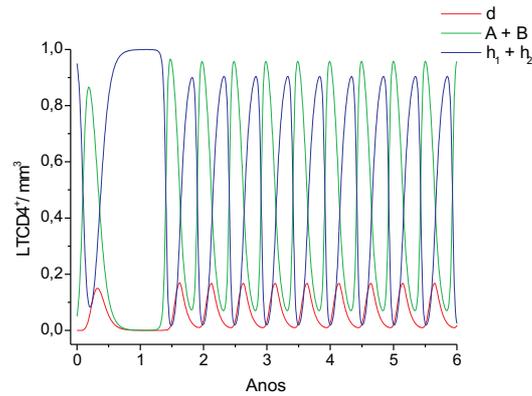


Figura 4.40: Comportamento das trajetórias para as condições iniciais $h_1 = 0.95$, $h_2 = 0$, $A = 0.05$, $B = 0$, $d = 0$ e os parâmetros: $k_1 = 0,058$, $k_2 = 0.07$, $k_3 = 0.2$, $k_4 = 0.00001$, $k_5 = 0.186$, $k_6 = 0.00605$, $k_7 = 0.372$, $k_8 = 0.00617$, $n = 4$, $p = 1$, $q = 1.13$ e $\tau = 4$.

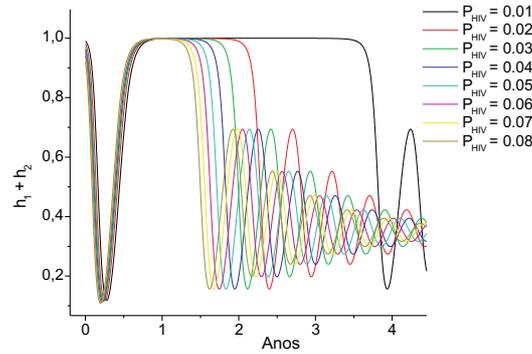


Figura 4.41: Período de latência para mudanças nas condições iniciais mantendo os demais parâmetros iguais aos da Figura 4.35

pequena percentagem de células infectadas A representando a carga viral introduzida no organismo. Entende-se aqui como pequena uma fração entre 0 e 0.1 de carga viral. Um aumento desta, no início da infecção, conduz a dinâmica mais rapidamente para o estado da SIDA através da diminuição do período de latência, conforme ilustrado na Figura 4.41. Esta sensibilidade das trajetórias às condições iniciais também é esperada e corresponde aos casos clínicos observados.

Capítulo 5

Conclusões e Perspectivas

Muitos modelos de equações diferenciais parciais e ordinárias foram propostos para a descrição da dinâmica de infecção pelo VIH, porém nenhum deles descreveu toda a dinâmica, com suas duas escalas temporais distintas. Cada um deles limita-se ora à infecção primária, ora ao período de latência e ora à fase final da doença, ou seja, o desencadeamento da SIDA. Alguns modelos abordaram tratamentos antiretrovirais, outros até usaram o retardo temporal para a representação do período de incubação celular, mas ainda assim para uma descrição mais acurada de somente um dos estágios da doença.

Nesta dissertação de mestrado através da transcrição do modelo de autômatos celulares de Zorzenon dos Santos e Coutinho para equações diferenciais com retardo temporal, foram descritas por um único modelo de equações diferenciais as três etapas da infecção mantendo-se os parâmetros fixos. Ao que tendo por base uma extensa pesquisa bibliográfica, esta seria uma descrição inédita na literatura.

Partindo-se de um modelo de quatro variáveis correspondendo aos quatro estados

do modelo de autômatos celulares, algumas modificações foram necessárias para o aumento do período de latência e acentuação das duas escalas temporais distintas. Desta forma, um modelo de cinco equações foi elaborado, com a subdivisão das células saudáveis em dois tipos, cada um correspondendo às células nascidas antes e depois da infecção. Uma justificativa para tal mudança é que as células $TCD4^+$ saudáveis, nascidas depois da infecção, passaram a ter uma resistência maior de infectar-se do que as presentes no organismo no momento da inoculação do vírus. Isto foi representado através de um pequeno acréscimo do expoente q , que indica um aumento na vizinhança das células h_2 por células infectadas A para haver infecção.

Além das trajetórias que representam a dinâmica completa da doença, outros comportamentos foram encontrados, dentre eles comportamentos oscilatórios, com a presença de ciclos limites em seu espaço de fase, e a descrição da cura completa, em que todas as células infectadas são eliminadas do organismo. Tais padrões de comportamento se repetem no espaço de parâmetros, o que autoriza afirmar que o modelo apresenta robustez na representação da dinâmica viral. Com efeito, apesar da sensibilidade aos parâmetros e condições iniciais, diversas regiões no espaço de parâmetros descrevem toda a evolução da doença.

Para uma compreensão melhor do modelo, a investigação conjugou estudos numéricos e analíticos. A descrição dos pontos fixos e o estudo de estabilidade linear foram muito eficazes na detecção da dinâmica lenta. Primeiro quando se evidenciou através do cálculo da matriz jacobiana e de seus autovalores em torno de PF_1 , que este ponto fixo é sempre estável. Em seguida quando se percebe que os autovalores apresentam uma forte dependência com relação aos parâmetros τ e q , o que por si só é indicativo de uma dinâmica mais lenta

para a instalação do estado da SIDA, representada por PF_1 . Finalmente a análise de estabilidade linear junto com a integração numérica do sistema mostra que a atração mais fraca do PF_1 permite que as trajetórias passem pela região do espaço de fase perto de \widetilde{PF}_0 . Esta é uma região de dinâmica bastante lenta representativa de condições clínicas próximas às de um indivíduo saudável. Por isto este trânsito próximo a \widetilde{PF}_0 representa o longo período de latência reportado clinicamente. Soluções periódicas e de cura completa também relacionadas com a diminuição da atração do PF_1 , dando lugar ao aparecimento de duas novas estruturas no espaço de fase: ciclos limites atrativos em torno de PF_1 e órbitas heteroclínicas, partindo de PF_0 a \widetilde{PF}_0 .

Um dos aspectos interessantes resultantes neste trabalho é que com a descrição das três fases da doença por um único sistema de equações diferenciais, pode-se agora investigar a influência de diversas estratégias de tratamento antiretrovirais que sejam distribuídas ao longo de todo o processo patológico. Cabe também ressaltar que este estudo aborda a dinâmica livre diferentemente do que ocorre na maioria dos modelos já propostos na literatura, onde se procura, desde o início, estudar a influência de tratamentos na evolução do estado do paciente.

Finalmente ao modelo também se pode acrescentar termos de difusão (equações a derivadas parciais), para a observação dos padrões espaciais encontrados no modelo de autômatos celulares, [1]. Padrões celulares que possivelmente se formam durante a propagação da doença nos nódulos linfáticos, tais como os syncytia, formação de células multinucleadas.

Apêndice A

Algoritmo

Para a integração numérica dos conjuntos de equações dos modelos contínuos, foi necessária a elaboração de um algoritmo especial, devido à presença do termo de retardo nestas equações. Isso se dá porque não é comum ainda na literatura, como na referência padrão [57], rotinas prontas para a integração deste tipo de equações. Este trabalho se baseou em literatura recente, onde se encontram sugestões de como se deve proceder [58], ou métodos numéricos que podem ser implementados [59].

Dentro de uma sub-rotina convencional para a integração de equações ordinárias [37], foi implementado um *loop* para tratar o termo de retardo. A subrotina foi elaborada na forma geral dos métodos de um passo, podendo ser utilizados métodos de primeira a quarta ordem, com a possibilidade de extensão na ordem do método escolhido. Desta forma por um arquivo de entrada escolhe-se um método entre os de Euler (primeira ordem), de Heun (segunda ordem), de Runge-Kutta de terceira e quarta ordem e o método de Gill (quarta

ordem). Sendo assim a forma geral do método é descrita como segue:

$$\begin{aligned}
 K1 &= DT * F(T, Y), \\
 K2 &= DT * F(T + A2 * DT, Y + B21 * K1), \\
 K3 &= DT * F(T + A3 * DT, Y + B31 * K1 + B32 * K2), \\
 K4 &= DT * F(T + A4 * DT, Y + B41 * K1 + B42 * K2 + B43 * K3), \\
 Y &= Y + (C1 * K1 + C2 * K2 + C3 * K3 + C4 * K4),
 \end{aligned} \tag{A.1}$$

onde $A_2, A_3, A_4, B_{21}, B_{31}, B_{32}, B_{41}, B_{42}, B_{43}, C_1, C_2, C_3$ e C_4 são as constantes que explicitarão o método a ser utilizado. Neste trabalho foi utilizado o método de Runge-Kutta de quarta ordem por oferecer uma aproximação satisfatória na integração das equações do modelo para o qual os valores assumidos pelas constantes A_i, B_{ij} e C_i são:

$$A_2 = 0.5, A_3 = 0, A_4 = 0.55,$$

$$B_{21} = 0.5, B_{31} = 0, B_{32} = 0.5, B_{41} = 0, B_{42} = 0, B_{43} = 1,$$

$$C_1 = 1/6, C_2 = 1/3, C_3 = 1/3, C_4 = 1/6,$$

Ainda em (A.1), Y indica as variáveis associadas aos estados das células $TCD4^+, h, A, B$ e d e DT o tamanho do passo de integração.

A variável com retardo foi dividida em subpopulações com retardos, desta forma, o intervalo de tempo τ em $A(t - \tau)$ foi fracionado em múltiplos do tamanho do passo de integração DT . Na Seção 2.2 foi mostrado como o sistema com retardo temporal, (2.10), pode ser substituído por um conjunto de equações instantâneas, (2.11). Agora, para efeito de realização de integração numérica, é suficiente armazenar as subpopulações intermediárias nos valores $t - qDT$, onde $q = 1, 2, \dots, p$, e $p = \tau/DT$, ou seja, o múltiplo do intervalo de

Tabela A.1: $Z(D*\tau)$

	t =0	t =0,2	t =0,4	t =0,6	t =0,8	t =1,0	t =1,2	t =1,4	t =1,6	t =1,8	t =2,0
Z(1)	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$	$y(1,8)$	$y(2,0)$
Z(2)	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$	$y(1,8)$
Z(3)	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$
Z(4)	y_0	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$
Z(5)	y_0	y_0	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$

integração que equivale ao valor do retardo τ . Na subrotina foi criado um vetor Z com dimensão $p + 1$ responsável pela memória do retardo temporal, onde cada componente é uma subpopulação com retardo. Assim o vetor é inicializado com a condição inicial da variável atrasada. Neste trabalho o vetor foi zerado:

```
DO J = 1,NDIM
  z(J) = 0*y(3)
ENDDO
```

A atualização do vetor Z foi feito como um processo de empilhamento, onde sua primeira componente leva o valor da última integração:

```
DO J = 1,NDIM-1
  Z(NDIM+1-J) = Z(NDIM-J)
ENDDO
Z(1) = Y(3)
```

Para uma visualização melhor, pode-se observar um outro exemplo em que $DT = 0.2$ e $\tau = 1$. Se o vetor tivesse dimensão p a última componente de Z não representaria a população a um instante de tempo τ atrasado, conforme mostrado na Tabela A.1. Como o tempo de integração começa no instante 0, isto deve ser levado em conta, como é mostrado na Tabela ??.

Este programa foi testado com uma equação com retardo que pode ser integrada

Tabela A.2: $Z(D^*\tau+1)$

	t =0	t =0,2	t =0,4	t =0,6	t =0,8	t =1,0	t =1,2	t =1,4	t =1,6	t =1,8	t =2,0
Z(1)	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$	$y(1,8)$	$y(2,0)$
Z(2)	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$	$y(1,8)$
Z(3)	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$	$y(1,6)$
Z(4)	y_0	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$	$y(1,4)$
Z(5)	y_0	y_0	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$	$y(1,2)$
Z(6)	y_0	y_0	y_0	y_0	y_0	y_0	$y(0,2)$	$y(0,4)$	$y(0,6)$	$y(0,8)$	$y(1,0)$

analiticamente:

$$\dot{y} = -\frac{\pi}{2}y(t-1), \quad (\text{A.2})$$

satisfazendo as soluções analíticas, para a condição inicial $y(0)=1$,

$$y = \cos\left(\frac{\pi}{2}t\right), \quad (\text{A.3})$$

e para a condição inicial $y(0)=0$,

$$y = \text{sen}\left(\frac{\pi}{2}t\right).$$

O programa também reproduziu os resultados das equações para o modelo do tratamento de câncer com metástase proposto por Pinho et al [60].

Apêndice B

Equação teste

Como exposto no Apêndice A uma das equações teste usadas no algoritmo é a função:

$$\dot{y} = -ay(t - \tau), \quad (\text{B.1})$$

$$y(0) = 1,$$

onde τ é o termo de retardo temporal. Esta equação possui o único ponto fixo $PF(0)$ e para $\tau = 0$ a solução da integração é a função exponencial $y(t) = e^{-at}$ e como pode ser observado, o ponto fixo é um nó assintoticamente estável. Porém quando $\tau \neq 0$ só se consegue solução analítica para $a = \frac{\pi}{2}$ e $\tau = 1$ (A.3); embora a equação característica seja transcendental, pode-se verificar que seus autovalores são imaginários puros e o ponto fixo é um centro (Figura B.1). Isto ilustra claramente a mudança na estabilidade do ponto fixo provocada pelo retardo temporal.

O problema de Cauchy (B.1) é extremamente sensível à mudança nos parâmetros a e τ . Como exemplo, para $a < \frac{\pi}{2}$, observam-se oscilações amortecidas que diminuem a

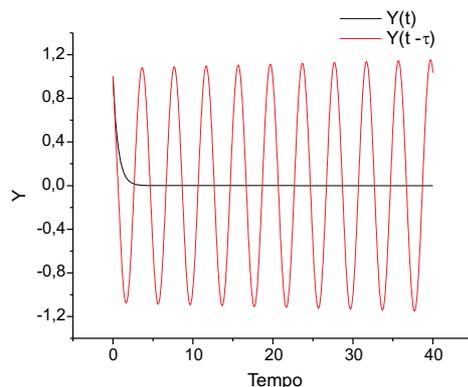


Figura B.1: Solução da equação B.1 onde $a = \frac{\pi}{2}$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho.

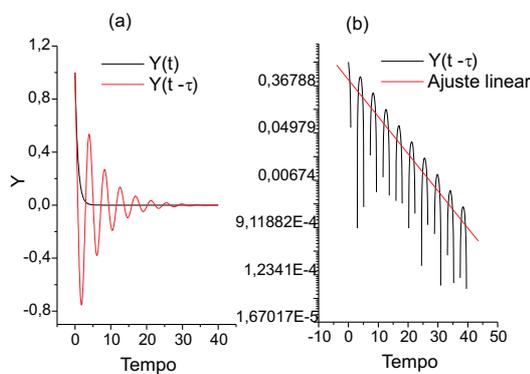


Figura B.2: (a) Solução da equação B.1 onde $a = 1.25$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho. (b) Fit linear do tipo $y = a + bx$, onde $b = 0.15761 \pm 0.0033$

amplitude de oscilação com o aumento de a , Figura B.3. Esta taxa de amortecimento pode ser calculada numericamente a partir da equação característica, $M(\lambda) = \lambda + ae^{-\lambda t}$. Para $a = 1.25$ e $\tau = 1$, obtêm-se os autovalores complexos conjugados $\lambda_1 = -0.16173 + 1.46051i$ e $\lambda_2 = -0.16173 - 1.46051i$, cuja parte real rege o decaimento da amplitude da trajetória, como pode ser verificado graficamente na Figura B.2.

Para $a > \frac{\pi}{2}$, passa a se observar um comportamento oscilatório com amplitude crescente, Figura B.4.

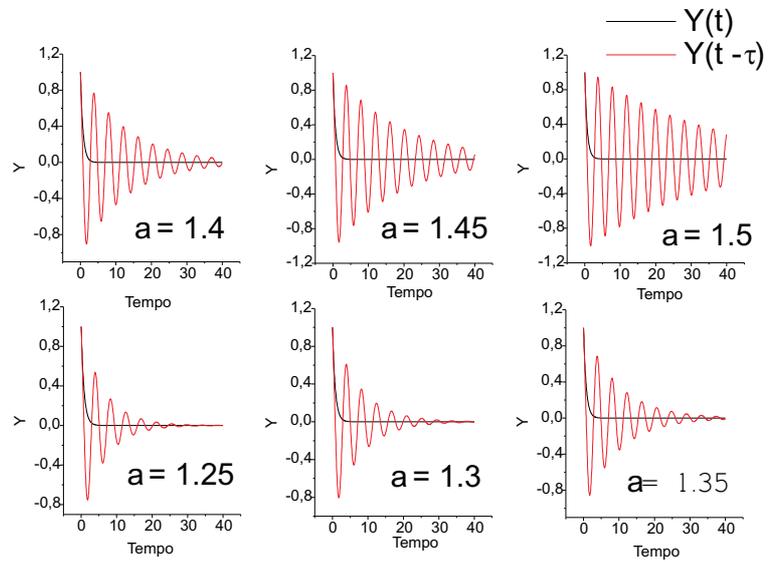


Figura B.3: Solução para o problema B.1, variando a e fixando $\tau = 1$.

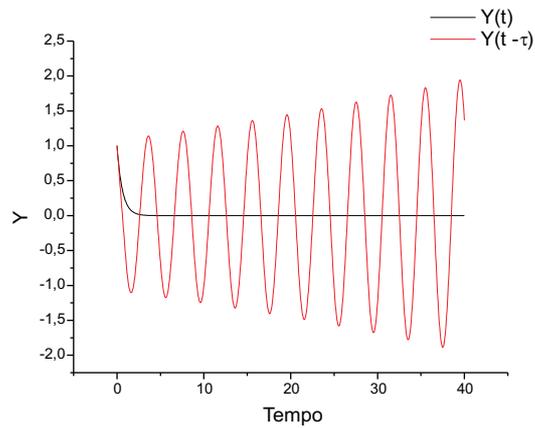


Figura B.4: Solução da equação B.1 onde $a = 1.6$ e $\tau = 1$, para $\tau = 0$, em preto, e $\tau = 1$, em vermelho.

Bibliografia

- [1] Zorzenon dos Santos, R. M. e . Coutinho, S. G.,: Dynamics of HIV infection: A Cellular Automata Approach. Phys. Rev. Lett. 87(16), 168102-1/168102-4 (2001).
- [2] Antunes, L. J. e Matos, K. T. F.,: Imunologia Médica. Ed. Atheneu, cap.1-4(1992).
- [3] sítio: www.ioh.medstudents.com.br/imuno2.htm.
- [4] Stites, D.P.,Abba, I., Terr, Tristam, G.,: Imunologia Médica. 9^a ed., Guanabara Koogam, Rio de Janeiro (2000).
- [5] Stites, D.P.,Abba, I., Terr,: Imunologia Básica. Prentice-Hall, Rio de Janeiro (1991).
- [6] Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.,: Imunologia. Ed Manole, 5^a ed., São Paulo (1999) .
- [7] Alberts, B., Johson, A., Lewis, J., Roff, N., Roberts, K. e Walter, P.,: Molecular Biology of the cell. Ed. Garland, 2^a ed., New York, London (1989).
- [8] Burnett, F., M.,: The clonal selection theory of Acquired Immunity. Cambridge University Press, Cambridge (1959).
- [9] Freedman, H.I., e Gatica, J.A.,: A threshold model simulating humoral immune response to replicating antigens. Math. Biosci.37,pp 113-134(1997).

- [10] Perelson, A. S., e Weisbuch, G.,: Immunology for physicists. Reviews of modern physic. vol 69(4) (1997).
- [11] Jerne, N., K.,: Ann Immuno. (Inst. Pasteur) 125C, 373-389 (1974).
- [12] Zorzenon dos Santos, R.M., e Bernardes, A.T.,: Immunization and Aging: A Learning Process in the Immune Network. Phys. Rev. Lett. 81, 3034-3037 (1998).
- [13] Zorzenon dos Santos, R.M.,:Immune Responses: Getting Close to Experimental Results with Cellular Automata Models. Annual Reviews on Computational Physics VI, ed. by D. Stauffer,159-202 (1999).
- [14] Nowak, M.A., May, R.M.,: Vius dynamics: Mathematical principles of immunology and virology. Oxford university press (2000).
- [15] Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pober, J.S.,: Imunologia Molecular e Celular. Ed Revin-ter, 4^a ed., Rio de Janeiro (2003).
- [16] Haase, A.T.,: Population biology of HIV-1 ifection: viral and CD4+ T cell demography and dynamics in lynphatic tissues. Ann. Rev. Immunol.17, 625 (1999).
- [17] Pierson, T., McArthur, J., Siliciano,R.F.,: Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. Ann.Rev.Immunol. 18, 665(2000).
- [18] Revilla, T., Garcia-Ramos, G.,: Fighting a virus with a virus: a dynamic model for HIV-1 therapy.Math. Bioc. 185, 191-203(2003).
- [19] sítio: www.cellsalive.com.

- [20] Wiggins, S.,: Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos. Springer-Verlag. New York (1990).
- [21] Bhatia, N. P. e Szegö, G. P.,: Stability Theory of Dynamical Systems. Spring-Verlag, Berlin- Heidelberg- New York (1970).
- [22] Nussenzeig, H.M.,: Complexidade & Caos. Ed. UFRJ/ COPEA, Rio de Janeiro (1999).
- [23] Murray, J.D.,: Mathematical biology, vol 19, Springer-Verlag, 2^a ed (1993).
- [24] Verhulst, F.,: Nonlinear Defferential Equations and Dynamical Systems. Springer, 2^aed, Berlin- Heidelberg -New York (2000).
- [25] Mello, A.A.H., Júnior, M.B.,: Equações diferenciais : Uma introdução aos sistemas dinâmicos. IMEUSP, São Paulo (1979).
- [26] Coppel, W.A.,: Stability and Asymptotic Behavior of Differential Equations. D.C. Heath and Company, United States of America (1965).
- [27] Kuang, Y.,: Delay Differential Equations with Applications in Popopulation Dynamics, Academic Press , Boston (1993).
- [28] Bocharov, G.A., Rihan, F.A.,: Numericall modelling in biociences using delay differential equations. J. of computacional and Appl. Math. 125, 183-199 (2000).
- [29] Hadeler, k.P.,: Delay equantions in biology. Lect. Notes Math 730, 136-157 (1979).
- [30] Buric, N., Mundrinic, M., Vasovic, N.,: Time delay in a basic model of the immune response. Chaos, Solitons and Fractal 12, 483-489 (2001).

- [31] Chiacchiarini, H.g., Moiola, J.L., Desages, A.C., : On the complex dynamic behaviour in nonlinear systems with delay. *Chaos, Solitons & Fractals* 6, 83-87 (1995).
- [32] Herz, A.V.M., Bonhoeffer, S., Anderson, R.M., May, R., Nowak, M.A.,: Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 7247-7251 (1996).
- [33] MacDonald, N.,: *Time Lags in Biological Models. Lectures notes in biomathematics* 27, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg- New York (1978).
- [34] Busenberg, S., Cooke, K.,: *Vertically Transmitted Diseases- Models and Dynamics. Biomathematics* 23, Springer-Verlag, Berlin -Heidelberg- United States of America (1993).
- [35] Fiedler-Ferrara, N., Cintra Do Prado, C.,: *Caos uma introdução. Ed. Edgard Blücher ltda* (1994).
- [36] Thompson, J.M.T., Stewart, H.B.,: *Nonlinear Dynamics and Chaos. John Wiley and Sons, Chichester-New York-Brisbane- Toronto-Singapore* (1986).
- [37] Barroso, L.C., Barroso, M.M.A., Campos, F.F., Carvalho, M.L.B., Maia, M.L.,: *Cálculo Numérico. Editora Harbra ltda, 2^a ed, São Paulo* (1987).
- [38] Birkhoff, G., Maclane, S.,: *Algebra moderna básica. Guanabara* 2, 4^a ed., Rio de Janeiro (1980)
- [39] Wolfram, S.,: *Cellular Automata and Complexity: Collected papers. Addison-Wesley Publishing Company* (1994).

- [40] Wolf-Gladrow, D.A.,: Lattice-Gas Cellular Automata ad Lattice Boltzmann Models: an introduction. Lecture Notes in Mathematics 1725, Springer-Verlag (2000).
- [41] Frid, H., Jabin, P.E., Perthame, B.,: Global stability of steady solutions for a model in virus dynamics
- [42] Regoes, R.R., Wodarz, D., Nowak, M. A.,: Virus Dynamics: the effect of target cell limitation and immune responses on virus evolution. *J. theor. Biol* 191, 541-462 (1998).
- [43] Stafford, M.A., Corey, L., Cao, Y., Daar, E.C., Ho, D.D., Perelson, A.S.,: Modeling plasma virus concentration during primary infection. *J. theor. Biol.* 203, 285-301 (2000)
- [44] Snedecor, S.J.,: Comparison of kinetic models of HIV-1 infectin: Implications for optimization of treatment. *J.theor.Biol.* 221, 519-541 (2003).
- [45] Ma, Z., Wang, F., Shao, Y.,: A competiton model of HIV with recombinations effect. *Mathematical and computer Modeling* 38, 1051-1065 (2003).
- [46] Di Mascio, M., Ribeiro, R.M., Markowitz, M., Ho, D.D., Perelson, A.S.,: Modeling the long-term control of viremia in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy. *Math. Biosci.* 188, 47-62 (2004).
- [47] Perelson, A.S., Nelson, P.W.,: Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *Sian Review* 41, n°1, 3-44 (1999).
- [48] Culshaw, R.V.,Ruan, S,: A delay-diferencial equation model of HIV infection of CD4+ T cells. *Math. Biosci.* 165, 27-39 (2000).

- [49] Culshaw, R.V., Ruan, S., Webb, G.,: A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that includes a time delay. *J. Math. Biol.* 46, 425-444 (2003).
- [50] Nelson, P.W., Murray, J.D., Perelson, A.S.,: A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Math. Biosci.* 163, 201-215 (2000).
- [51] Nelson, P.W., Perelson, A.S.,: Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection. *Math. Biosci.* 179, 73-94 (2002).
- [52] Nowak, M.A., May, R.M.,: *Mathematical Biology of HIV infections: Antigenic variation and diversity threshold.* *Math. Biosci.* 106, 1-21 (1991).
- [53] Solvey, G.,: *Dinámica de la evolución de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, tesis de licenciatura em ciencias físicas, Universidade de Buenos Aires (2003).*
- [54] Solvey, G., Dawson, S.P., Zorzenon dos Santos, R.M.,: Latency period distribution of HIV infection with a cellular automata model. *Program & Abstracts of LAWNP'03*, pp59 (2003).
- [55] Janeway Jr., C.A., Travers, P., Walport, M., Shlomchik, M.J.,: *Immuno biology 5- The immune system in health and disease.* Garland Publishing, 5th ed., New York (2001).
- [56] Figueirêdo, P.H.,: *Estudo sobre a Dinâmica de Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. Tese de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e Da Natureza -Departamento de Física (2002).*
- [57] Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., Flannery, B.P.,: *Numerical Recipes in*

Fortran: The Art of Scientific Computing. Cambridge University Press, Second edition (1992).

[58] Kloeden, P.E., Schropp, J.,: Runge-Kutta methods for monotone differential and delay equations. *Bit Numerical mathematics* 43, 571-586 (2003).

[59] Malta, C.P., Teles, M.L.S.,: Nonlinear delay differential equation: comparison of integration methods. *International Journal of Applied Mathematics*. Sofia: , v.3, n.4, p.379 - 395 (2000).

[60] Pinho, S.T.R., Freedman, H.I., Nani, F.,: A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and computer modelling* 36, 773-803 (2002).