



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**INSTITUTO DE FÍSICA**

**Programa de Pós-Graduação em Física**

**WASHINGTON EMETERIO DE SANT'ANA LEITE**

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA DINÂMICA DO VÍRUS VIH COM  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

Salvador - BA  
2021

**WASHINGTON EMETERIO DE SANT'ANA LEITE**

**MODELAGEM MATEMÁTICA DA DINÂMICA DO VÍRUS VIH COM  
TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

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

Orientadora: Profa. Dra. Suani Tavares Rubim de Pinho  
Coorientadora: Profa. Dra. Flora Souza Bacelar

Salvador  
2021

À

Valdelice de Sant'ana, mãe querida, pela luta e esforço de me direcionar.

Vanesca Silva Leite Sant'Ana, esposa linda, pela paciência e apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer a todos que fizeram parte deste processo que culminou na realização de mais um sonho.

Agradeço aos meus orientadores, Suani Tavares Rubim Pinho e Flora Souza Bacelar orientadores queridos, sempre atenciosos, receptivos, pacientes e, acima de tudo, mestres.

Agradeço ao professor Roberto Fernandes Silva Andrade pela sua colaboração e no direcionamento da pesquisa.

À minha esposa Vanesca Silva Leite Sant'ana, não apenas pelo seu amor, mas pelos seus incentivos.

A Valdelice de Santana, que sempre lutou por uma boa educação de seus filhos.

Ao Colegiado da Pós-Graduação em Física da UFBA por toda a atenção, cuidado e respeito aos alunos.

"Em todas as coisas, o sucesso depende de preparação prévia."

Confúcio (551 a.C. – 479 a.C.), filósofo chinês

## RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida é essencialmente caracterizada pela diminuição dos linfócitos TCD4+, células alvo do vírus da imunodeficiência humana, sendo considerado atualmente um sério problema de saúde pública mundial. Apesar do atual e bem sucedido combate à doença, ainda permanecem abertas questões relativas ao combate das células TCD8+ e o bom desempenho das modalidades de tratamento antirretrovirais. Em 2004, Flora Bacelar propôs um modelo de equações diferenciais funcionais, em que descreve as três fases da infecção do VIH com duas escalas de tempo distintas. Neste trabalho foi proposto um modelo matemático de equações diferenciais funcionais, fazendo algumas mudanças no modelo proposto por Bacelar et al., introduzindo explicitamente as células TCD8+ (células citotóxicas), e foi implementado o tratamento antirretroviral. A partir de análises de estabilidade dos pontos estacionários e de integração numéricas das equações diferenciais, obtivemos resultados que indicam, que as células TCD8+ apenas debelam a infecção para valores muito baixos das taxas de infecção, não realista do ponto de vista clínico. No entanto, com a introdução do tratamento antirretroviral (TARV), pudemos relacionar para alguns parâmetros do modelo, faixas de valores para os quais a infecção foi controlada.

**Palavras-chave:** Modelagem matemática, VIH, Tratamento Antirretroviral, Células TCD4+ e TCD8+, Equações diferenciais com atraso temporal.

## ABSTRACT

The Acquired Immunodeficiency Syndrome is essentially characterized by a decrease in TCD4+ lymphocytes, target cells of the human immunodeficiency virus, and is currently considered a serious public health problem worldwide. Despite the current and successful fight against the disease, questions remain open regarding the fight against CD8+ T cells and the good performance of antiretroviral treatment modalities. In 2004, Flora Bacelar proposed a model of functional differential equations, in which she describes the three phases of HIV infection with two distinct time scales. In this work, a mathematical model of functional differential equations was proposed, making some changes in the model proposed by Bacelar et al., explicitly introducing TCD8+ cells (cytotoxic cells), and antiretroviral treatment was implemented. From the analysis of stability of the stationary points and numerical integration of the differential equations, we obtained results that indicate that TCD8+ cells only fight the infection at very low levels of infection rates, which is not realistic from a clinical point of view. However, with the introduction of antiretroviral treatment (ART), we were able to relate to some parameters of the model, ranges of values for which the infection was controlled.

Keywords: Mathematical modeling, HIV, Antiretroviral Treatment, TCD4+ and TCD8+ cells, Differential equations with time delay.

## LISTA DE FIGURAS

<a href="#">Figura 1: Tecido linfoide</a> .....	20
<a href="#">Figura 2Linfócito T</a> .....	21
<a href="#">Figura 3Vírus da Imunodeficiência Humana</a> .....	22
<a href="#">Figura 4Curso típico da infecção do VIH</a> .....	23
<a href="#">Figura 5Modelo sem infecção: Trajetórias para as condições iniciais a) <math>h(0)=0.60, C(0)=0.20, D(0)=0.20,</math> e b) <math>h(0)=0.60, C(0)=0.30, D(0)=0.10</math> para os valores de parâmetros listados na tabela 1.</a> ....	37
<a href="#">Figura 6:Modelo com infecção e sem tratamento: <math>\tau=0</math> a) Trajetórias para as condições iniciais <math>h(0)=0.90, A(0)=0.05, B(0)=0.0, C(0)=0.05, D(0)=0.0</math> e valores dos parâmetros iguais a tabela 1 e b) Espaço de fase da dinâmica</a> .....	38
<a href="#">Figura 7Modelo com infecção e sem tratamento: <math>\tau=0</math> a) Trajetórias oscilatório para as condições iniciais <math>h(0)=0.90, A(0)=0.05, B(0)=0.0, C(0)=0.05, D(0)=0.0</math> e com <math>k_3=0.01</math> e os demais valores dos parâmetros iguais a tabela 1 b) Espaço de fase da dinâmica</a> .....	38
<a href="#">Figura 8Modelo com infecção e sem tratamento: a) Dinâmica da infecção pelo VIH, com as três fases da doença para as condições iniciais iguais aos da Figura 7, com <math>\tau=4</math> b) Espaço de fase</a> .....	39
<a href="#">Figura 9 Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para <math>k_5=0.0541</math> e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Espaço de fase</a> .....	39
<a href="#">Figura 10: Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para <math>k_5=0.065</math> e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Espaço de fase</a> .....	40
<a href="#">Figura 11: Modelo com infecção e sem tratamento: a) Trajetória com retardo de temporal (em semanas) <math>\tau=3</math>, com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 8 b) Espaço de fase</a> .....	40
<a href="#">Figura 12: Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para <math>k_8=0.002</math> e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Espaço de fase</a> .....	41
<a href="#">Figura 13: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_5=1.10</math> com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 14. b) Espaço de fase</a> .....	42
<a href="#">Figura 14: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_5=1.16</math> com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 14. b) Espaço de fase</a> .....	42
<a href="#">Figura 15: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_{12}=0.25</math> com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 14. b) Espaço de fase</a> .....	43
<a href="#">Figura 16: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_{12}=0.3</math> com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 14. b) Espaço de fase</a> .....	43
<a href="#">Figura 17: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_{11}=0.7</math> com demais valores de parâmetros iguais ao das tabelas 1 e 2. b) Espaço de fase</a> .....	43
<a href="#">Figura 18: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_4=0.4</math> com demais valores de parâmetros iguais ao das tabelas 1 e 2. b) Espaço de fase</a> .....	44
<a href="#">Figura 19: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com <math>k_{12}=0.4</math> com demais valores de parâmetros iguais ao das tabelas 1 e 2. b) Espaço de fase</a> .....	44



## LISTA DE TABELA

Tabela1 – Valores de parâmetros associados aos modelos sem infecção, com infecção e sem tratamento e com infecção e tratamento.	23
Tabela 2- Valores de parâmetros associados ao modelo com infecção e com tratamento	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
SIDA	Síndrome da Imunidade Adquirida
ART	Tratamento Antirretroviral
TCD4	Linfócito T
TCD8	Linfócito T (citotóxico)
ITRN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo
ITRNN	Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Não Nucleosídeo
IP	Inibidor da Protease

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	15
CAPÍTULO 1.....	17
1.1 Modelagem matemática .....	17
1.2 VIH e os modelos matemáticos.....	18
1.3 Dinâmica intra-hospedeiro: O papel do sistema imunológico.....	20
1.4 As terapias Antirretrovirais .....	23
Capítulo 2 .....	25
2.1 MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS .....	25
2.1.1 Modelo Intra-hospedeiro sem tratamento.....	25
2.1.2 Submodelo Intra-hospedeiro com tratamento.....	27
Capítulo 3 .....	29
3.1 RESULTADOS .....	29
3.1.1 Primeiro cenário.....	29
3.1.3 Segundo cenário.....	30
3.1.4 Terceiro cenário .....	33
Capítulo 4 .....	37
4.1 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS.....	37
4.1.1- Primeiro cenário.....	37
4.1.2- Segundo cenário.....	37
4.1.3 Terceiro cenário .....	41
Capítulo 5 .....	45
5.1 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....	45
6 REFERÊNCIAS .....	49

## INTRODUÇÃO

Doenças infecciosas são doenças causadas por patógenos que podem se espalhar de pessoa para pessoa, de animal para animal ou de pessoa para animal. A síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma doença causada pelo vírus de imunodeficiência humana, constituindo um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Foram 37,6 milhões de vidas perdidas para o vírus até o momento, e no ano de 2020 foram 690 mil pessoas [10]. As porcentagens de pessoas recebendo tratamento, até o ano de 2020, foram de 74% dos adultos e 53% das crianças infectadas. A África é a região mais afetada pelo vírus no mundo, representando mais de dois terços do total de novas infecções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) [11]. Desde a identificação do primeiro caso da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) em 1981 nos Estados Unidos a SIDA vem se transformando em um dos principais desafios para a saúde pública global [1]. No Brasil, entre os anos de 2016 a 2019, houve um decréscimo de 18,7% na taxa de detecção de SIDA. Já a taxa de mortalidade teve queda de 17,1%, nos últimos cinco anos, entre 2015 e 2019 [33]. Nos últimos 10 anos, a mortalidade por SIDA em pessoas com menos de 14 anos apresentou uma tendência de queda. Observou-se ainda, um aumento no mundo de óbitos entre jovens de 15 a 19 anos e para o sexo masculino na faixa etária de 20 a 24 anos [27].

Após a descoberta do agente causador da SIDA, o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), avanços tecnológicos e conceituais vêm sendo aprimorados para se obter um conhecimento cada vez mais detalhado, tanto de sua morfologia como da sua dinâmica com as células do sistema imunológico[2][3][40]. Apesar do nível de entendimento alcançados pelas pesquisas, sobre a estrutura molecular do vírus, das células do sistema imunológico e da interação entre eles, existem ainda muitas dúvidas sobre a interação das células TCD8+ (células citotóxicas), em relação a sua participação na defesa do organismo e sobre a eficiência do tratamento com drogas contínuas de antirretrovirais (TARV). Tais entendimentos ajudam no desenvolvimento de vacinas e terapias.

O Brasil se mostra extremamente favorável ao tratamento contra o VIH. Os medicamentos antirretrovirais (ARV) surgiram na década de 1980 e começaram a ser

implementados no Brasil em 1996. Seu principal objetivo é prevenir a transmissão do VIH, já que os medicamentos antirretrovirais reduzem a quantidade de células infectadas no organismo do indivíduo, fazendo com que este alcance a chamada “carga viral indetectável”[3].

A modelagem matemática tem sido uma ferramenta importante para estudar a dinâmica de doenças infecciosas como a SIDA. Ela pode ser utilizada tanto para descrever a dinâmica da transmissão na população humana (modelos inter-hospedeiro) quanto a resposta imunológica no indivíduo (modelos intra-hospedeiro).

Neste trabalho consideramos modelos intra-hospedeiro para descrever a dinâmica do VIH com as células TCD4+ e TCD8+ do sistema imunológico e implementar em um modelo um com tratamento antirretroviral. Inicialmente, a abordagem é feita de modo a fundamentar o modelo proposto e, então, frente às implicações clínicas da terapia, e da dinâmica do sistema imunológico, prosseguimos a investigação quantitativa e qualitativa de tratamento antirretroviral (TARV), tal modelo pode constituir a base para examinar diferentes protocolos do TARV.

No capítulo 1 faz-se breve revisão de literatura afim de identificar os aspectos da doença, bem como a teoria utilizada no entendimento e construção do modelo, levando em cunho artigos relacionados ao VIH / SIDA e que consistem em generalizações de um modelo anteriormente estudado [8][9][20]. No capítulo 2 é proposto um modelo matemático intra-hospedeiro para a dinâmica do vírus VIH e tendo como consequência dos cenários estudados, dois modelos matemáticos intra-hospedeiros, um sem a infecção e o outro com a infecção e com tratamento. No modelo intra-hospedeiro, leva-se em consideração além da dinâmica das células infectadas com as células TCD4+ suscetíveis, a dinâmica das células infectadas com as células TCD8+ e no modelo intra-hospedeiro com tratamento, incluímos um tratamento antirretroviral contínuo, ao modelo intra-hospedeiro. No capítulo 3, foram feitos os estudos analíticos acerca da estabilidade local das soluções de equilíbrio dos modelos, no capítulo 4 foram realizadas simulações numéricas dos cenários dos modelos, com o intuito de verificar a aderência dos resultados aos estudos analíticos. No capítulo 5, são realizadas as discussões sobre o que foi abordado neste trabalho e as conclusões obtidas com sugestões para trabalhos futuros.

## CAPÍTULO 1

### 1.1 Modelagem matemática

A modelagem matemática se tornou uma ferramenta valiosa para a análise da dinâmica das doenças infecciosas e para o apoio ao desenvolvimento de estratégias de controle nos últimos anos [34]. A modelagem de doenças infecciosas é uma área de pesquisa que estuda a lei de desenvolvimento de doenças infecciosas e prevenção e controle da doença. Por meio de modelo matemático, às principais características das doenças com suposições, parâmetros e variáveis, ajuda a encontrar a disseminação do mecanismo da doença, fornece uma teoria, orienta no controle e prevenção, um papel importante para gestão de saúde pública, desenvolvendo a implementação de métodos de controle eficazes [34].

Em um primeiro grau de aproximação, as vias por onde se concretiza a modelagem, poderiam ser divididas em dois grupos: a via experimental e a via da simulação. A primeira representa a construção e prova do que se conhece como sistemas e modelos experimentais. Essa via tem sido amplamente utilizada, principalmente em biologia molecular. A segunda via contempla os processos catalogados como simulação computacional. Assim dentre o mosaico metodológico dentro da biologia, a modelagem matemática e computacional (ou simulação de sistemas biológicos) aparece como uma alternativa metodológica que consiste primariamente em entender e manipular para propósitos preditivos os principais mecanismos que regem tais fenômenos. É importante frisar, todavia, que o processo de modelagem percorre várias etapas, com vai e vens de visitação ao modelo, tornando o todo esse caminho ainda mais longo e trabalhoso na maioria dos casos. Por outro lado, temos o processo gradual de abstração pelo qual mediante a elaboração de hipóteses, pressupostos, aproximações ou inclusive mediante o emprego de teorias, chegamos à construção de um modelo, reflexão dessa realidade física. Esse modelo posteriormente é desenvolvido, analisado e estudado para obter um comportamento ou dados chamados teóricos. Este comportamento é confrontado com a realidade experimental, fechando-se o círculo. Desta comparação obtemos informações sobre a qualidade do modelo adotado e da

exatidão das hipóteses realizadas.

Quando há discordância entre teoria e experimento, então as hipóteses podem ser alteradas e o modelo reformulado. Assim, a modelagem matemática constitui-se por um processo cíclico, no qual um bom modelo é aquele que, através da descrição matemática do fenômeno, possibilita a tomada de decisão adequada. De fato, muitos problemas de ordem prática podem ser mais bem entendidos através de modelos matemáticos.

A dinâmica populacional é um dos campos clássicos de estudo da modelagem matemática, utilizada para estudar a interação dos indivíduos e as variações das populações de seres vivos de determinada espécie. Atualmente a modelagem da dinâmica do vírus da imunodeficiência humana é uma linha de pesquisa em pleno desenvolvimento que permite descrever os mecanismos de surgimento e tratamento da infecção [19].

## 1.2 VIH e os modelos matemáticos

A fim de descrever através de um modelo matemático a dinâmica intra-hospedeiro da SIDA, faz-se necessário entender os aspectos essenciais da resposta imunológica do VIH. A infecção pelo VIH está associada a destruição progressiva de linfócitos TCD4+ e o desenvolvimento de imunodeficiência que acabam levando à SIDA [9]. O vírus tem a capacidade de infectar os linfócitos TCD4+ através da interação da proteína de seus envelopes viral gp 120, com o receptor CD4 [2] e os coreceptores [6], CXCR4 [8] presentes na superfície da célula hospedeira.

O tratamento contínuo por antirretrovirais (ART) tem sido primordial para desacelerar a progressão da doença em pessoas com VIH positivas, diminuindo a disseminação da doença. Uma vez que o paciente chega a uma carga viral indetectável, o risco de transmissão do VIH passa a ser insignificante. Apesar do tratamento contínuo ter de fato melhorado a qualidade de vida dos pacientes, ocorreram também efeitos colaterais, como a resistência do vírus às drogas. Pensando nisso, o estudo [14], usou a estratégia de Interrupção de Tratamento Agendado (STI), segundo o qual usa-se um limitante para a contagem de células TCD4+. Se a contagem das células ultrapassa o

valor fixado, o tratamento contínuo é interrompido, voltando à aplicação dos antirretrovirais quando a contagem das células fica abaixo de um limitante.

Apesar do sucesso dos antirretrovirais e dos avanços em biologia em relação a VIH, ainda permanecem em aberto questões importantes como a determinação de protocolos ótimos de tratamento com antirretrovirais e, quando aplicável, se o antirretroviral é contínuo ou variável. Tais questões necessitam de melhor entendimento quantitativo e analítico, sendo os modelos matemáticos uma ferramenta de grande valia.

Abordaremos neste trabalho a modelagem matemática da dinâmica do VIH num indivíduo com tratamento antirretroviral. Nesta direção há diversos trabalhos, destacamos, por exemplo em que Ahmad Rizal [21], estuda modelos para dinâmica do VIH com tratamento antirretroviral e o efeito da apoptose de células T, obtendo a conclusão de que o VIH no corpo pode ser significativamente inibido se o tratamento TARV for administrado por um período mais curto; Attaullah e Muhammad Sohaib [5], usam sistemas de equações diferenciais e os métodos Galerkin Continuo Petrov e Wavelet de Legendre (LWCM) de simulações numéricas, para aproximar a solução do modelo matemático que descreve o comportamento das células TCD4+ saudáveis, células TCD4+ infectadas e partículas de VIH livres após a infecção e Hernán Darío Toro-Zapata et al [40], desenvolveram estudos de um modelo que descreve a infecção por VIH com ativação retardada de células TCD4+.

Frente à complexidade do VIH, a construção de modelos matemáticos da doença é pensada atualmente como um grande desafio. Diversas metodologias têm sido empregadas, sendo que, na matemática, destacam-se: equações diferenciais [36][8][9] e autômatos celulares [36]. Independentemente da abordagem adotada, certamente a associação entre teorias e experimentação provê melhores resultados [9], em que experimentos guiam teorias e teorias conduzem experimentos [11]

Na maioria dos modelos matemáticos com tratamento antirretrovirais é considerada a eficácia dos medicamentos como variável de controle, o que resulta em uma estratégia bastante difícil de ser usada na prática [7] [29]. Para contornar essa desvantagem, Mhawej MJ, Moog CH, Biafore F, et al, usaram, a farmacocinética e farmacodinâmicas



para poder relacionar a eficiência com a dosagem do medicamento [27]. Assim, no que diz respeito à modelagem do tratamento com antirretroviral, abordaremos a hipótese de Mhawej et al.

### 1.3 Dinâmica intra-hospedeiro: O papel do sistema imunológico.

O nosso corpo está sujeito a todo o momento à invasão de diversos microrganismos que podem causar doenças perigosas para nossa saúde. O sistema imunológico é um sistema de defesa notavelmente adaptável que evoluiu em vertebrados para protegê-los de patógenos [31]. Ele é capaz de gerar uma grande variedade de células e moléculas cuja função é a de reconhecer especificamente e eliminar uma variedade de invasores estranhos. O sistema imunológico é formado por partes através das quais o organismo se defende de diferentes agentes externos. Ele está constituído por barreiras físicas, órgãos, corrente sanguínea, células e proteínas.

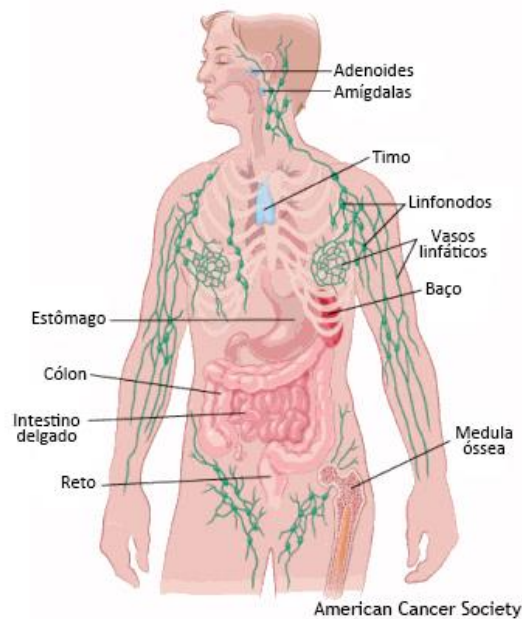


Figura 1: Tecido linfóide

Fonte: <https://www.Edisciplina.usp.br>

As respostas do sistema imunológico contra os agentes patogênicos podem ser divididas em dois tipos, a resposta imunológica inata e a resposta imunológica adaptativa. A primeira é um conjunto de mecanismos de resistência a doenças que não são específicas para um determinado patógeno [31].

A resposta imunológica adaptativa é encontrada somente nos vertebrados e é gerada principalmente pelas células B e T. A característica mais importante da resposta adaptativa é sua capacidade de responder a milhões de antígenos diferentes de uma maneira altamente específica [16].

O linfócito B, Bone marrow do inglês, é produzido na medula óssea. Quando uma célula infectada é reconhecida, os linfócitos B são ativados, eles então emitem anticorpos que marcam as células infectadas para que sejam eliminadas por outras células do sistema imunológico. Após se diferenciarem no timo (Figura 1), a partir de precursores vindos da medula óssea, as células T (Figura 2), TCD4+ e TCD8+, migram para a periferia e ficam circulando entre órgãos linfoides secundários. Quando reconhecem os antígenos derivados dos patógenos, através da interação com as células efectoras ou de memória, os linfócitos TCD4+, cuja função é auxiliar outros tipos celulares, podem se diferenciar em Th1, Th2 e Th3, cada um deles secretor de um conjunto particular de citocinas, poli peptídeos ou glicoproteínas produzidas por diversos tipos celulares e capazes de modular a resposta celular de diversas células, incluindo dela própria. Os linfócitos TCD8+ reconhecem antígenos intracitoplasmáticos apresentados por moléculas MHC de classe I, que são expressas por praticamente todas as células nucleadas. Células infectadas por vírus normalmente são reconhecidas e destruídas pelas TCD8+ [36].

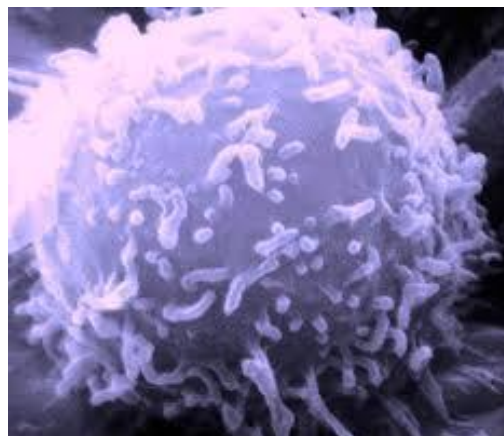


Figura 2: Linfócito T

Fonte: <https://www.Pt.wikipedia.org>

O VIH se aproveita do ambiente gerado pelos tecidos linfáticos para infectar suas

células alvos, (TCD4+) já que estas se encontram, durante maior parte do tempo, localizadas no tecido linfático, circulando no sangue e na linfa.

O VIH (Figura 3) é um retrovírus, o que significa que seu genoma é formado de RNA, o qual, depois de ser convertido em DNA viral é incorporado ao interior do DNA da célula durante o seu ciclo de vida.

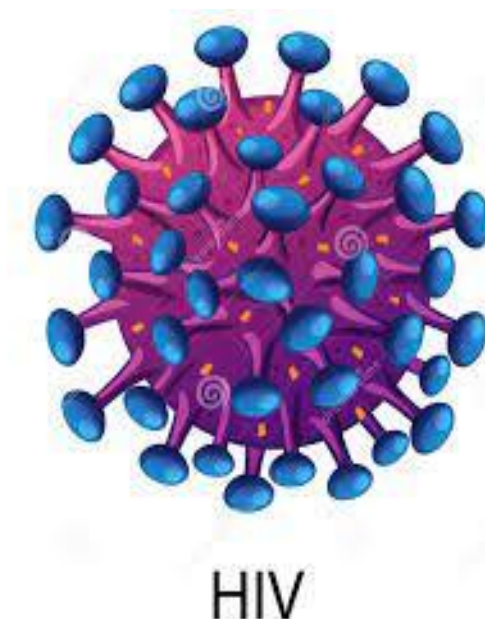


Figura 3: Vírus da Imunodeficiência Humana

Fonte: <https://www.Todamateria.com.br>

A infecção pelo VIH ocorre quando partículas virais no sangue ou outros fluidos corporais de um indivíduo se ligam a células de outros indivíduos [1]. Na primeira etapa da infecção o vírus se liga aos receptores que reconhecem os epítomos das células TCD4+, replica-se e o número de células TCD4+ diminui. As células infectadas perecem e muitas partículas virais novas emergem das membranas celulares [26].

Após a infecção de tempo inicial ou primária, caracterizada por um pico nos níveis da infecção por VIH em um intervalo de tempo da ordem de semanas, começa uma segunda etapa caracterizada por uma boa reação do sistema imunológico, conhecida como fase de latência. Nesta segunda fase a concentração do vírus permanece relativamente baixa, crescendo gradualmente acompanhada pela diminuição da população das células TCD4+, o que conduz a um comprometimento das funções

essenciais do sistema imunológico [41](Figura 4). No final desta fase a atividade imunológica se deteriora permitindo o desenvolvimento da SIDA e as pessoas raramente sobrevivem mais de dois anos. O sistema imunológico não é capaz de erradicar completamente o VIH.

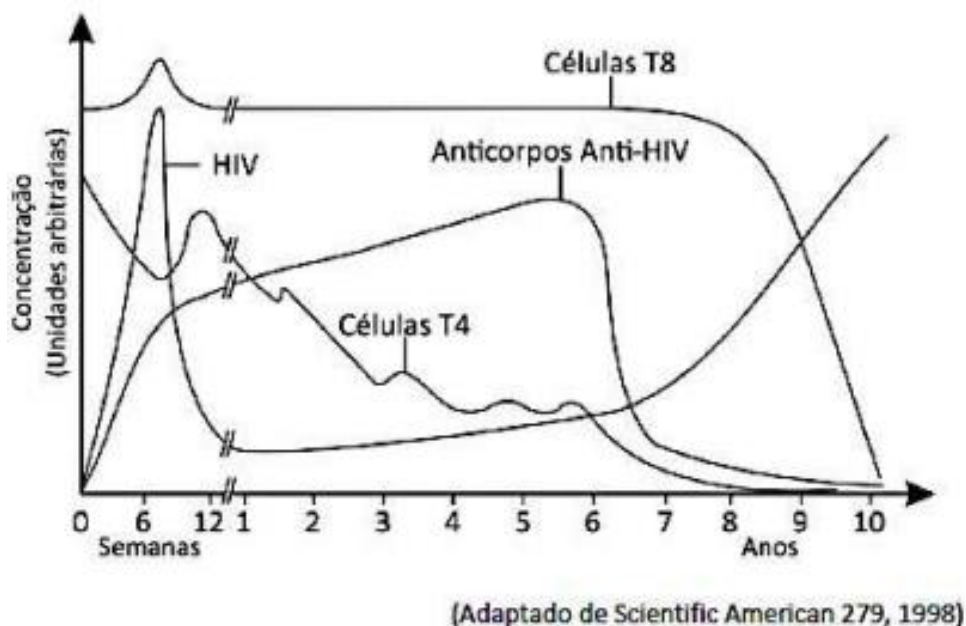


Figura 4: Curso típico da infecção do VIH

Fonte: <https://www.Conitec.gov.br>

#### 1.4 As terapias Antirretrovirais

A primeira droga para o tratamento de pacientes infectados com VIH foi a Zidovudina ou AZT, inicialmente desenvolvida para tratar pacientes com câncer. Muitos estudos tentaram desenvolver uma vacina contra a infecção, mas não lograram sucesso, por apresentarem baixa eficácia e por não garantirem segurança ao paciente [21].

Segundo o Ministério da Saúde [28], a administração de drogas antirretroviral em pessoas com VIH positivas deve incluir três classes, sendo duas delas conhecidas como ITRN (Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos), associada a outra classe de antirretrovirais, como ITRNN (Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo), ou IP (Inibidor de Protease). As drogas inibidoras da

transcriptase reversa, atuam sobre a enzima transcriptase reversa, tornando defeituosa a cadeia de DNA que o vírus VIH cria dentro das células de defesa do organismo, de modo a impedir que o vírus se reproduza. O outro tipo de droga é o inibidor de protease; essa droga tem a função de fazer com que a enzima da protease do VIH não clive a poliproteína do VIH em unidades funcionais, de modo que as células infectadas passem a produzir partículas de vírus imaturas que não são infecciosas.

Dependendo de cada paciente, no tratamento da infecção pelo VIH, são utilizados medicamentos que tem por objetivo reduzir a carga viral circulante no organismo, em muitos casos, a carga viral é tão baixa que, não é possível ser detectada, assim o portador do vírus, não infecta indivíduos suscetíveis. Os pacientes que fazem uso do tratamento antirretrovirais (ART), podem ter efeitos colaterais adversos (doença hepática, depressão, entre outros) [28].

## Capítulo 2

### 2.1 MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS

Neste trabalho, utilizaremos modelos de equações diferenciais com atraso temporal que levam em conta aspectos da dinâmica do vírus VIH apresentados no capítulo anterior, para representar as ações do sistema imunológico através das células TCD4+ e TCD8+ frente a infecção pelo VIH e o papel do tratamento antirretroviral.

#### 2.1.1 Modelo Intra-hospedeiro sem tratamento

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. 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 [25].

Considerando o modelo de quatro equações diferenciais com atraso temporal de Bacelar[8][9][23], que descreve a dinâmica de três estágios e as duas escalas de tempo observadas na infecção pelo VIH, (equações 1-4), onde as células suscetíveis  $h$ , são infectadas a uma taxa  $k_5$ , pelas células infectadas  $A$  e a uma taxa  $k_6$ , pelas células infectadas  $B$  (equação 1), sendo as células suscetíveis repostas a uma taxa  $k_3$ , que representa uma porcentagem, das células mortas,  $D$ . As células infectadas  $A$ , (equação 2), por sua vez são transformada em células infectadas  $B$ , após um tempo  $\tau$ , a uma taxa  $k_1$  e são repostas a uma taxa  $k_4$ , porcentagem da uma morta,  $D$ . As células infectadas  $B$ , (equação 3), são eliminadas pelo sistema imunológico a uma taxa  $k_3$  e as células mortas,  $D$ , (equação 4), representando um compartimento do tecido linfático, fazendo o papel de repositor das células suscetíveis.

$$\frac{dh}{dt} = k_3D(t) - k_5h(t)A^n(t) - k_6h(t)B^m(t) \quad (1)$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_1A(t)(t - \tau) + k_4D(t) + k_5h(t)A^n(t) + k_6h(t)B^m(t) \quad (2)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1A(t)(t - \tau) - k_2B(t) \quad (3)$$

$$\frac{dD}{dt} = -k_3D(t) - k_4D(t) + k_2B(t) \quad (4)$$

Propomos um modelo matemático intro-hospedeiro (equações 5-9), incluindo as células TCD8+, representadas por C, no modelo [8][9][23], para estudar a dinâmica das células infectadas com as células TCD8+, no que diz respeito à capacidade dessas células de defender o organismo quanto ao avanço da infecção, pelo fato de que a membrana das células TCD8+, (linfócitos T citotóxicos), possuem receptores do tipo CD8, cuja principal função está ligada ao reconhecimento de células infectadas, promovendo a lise celular pela destruição da membrana e por ser um marcador importante de diagnóstico no ciclo da infecção como a relação TCD4/TCD8 [13].

$$\frac{dh}{dt} = k_3D(t) - k_9h(t) - k_5h(t)A^n(t) - k_6h(t)B^m(t) \quad (5)$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_1A(t - \tau) + k_5h(t)A^n(t) + k_6h(t)B^m(t) \quad (6)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1A(t - \tau) - k_2B(t)C(t) \quad (7)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_{10}D(t) + k_7A(t)h(t) - k_8C(t) \quad (8)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_2B(t)C(t) + k_8C(t) + k_9h(t) - k_3D(t) - k_{10}D(t) - k_7A(t)h(t) \quad (9)$$

Em que, analogamente ao modelo [8], as variáveis  $h(t)$ ,  $A(t)$ ,  $B(t)$  e  $D(t)$ , são as células suscetível, células infectada não vista pelo sistema imunológico, células infectada vista pelo sistema imunológico e célula morta respectivamente. Os parâmetros e seus

valores são descritos na tabela 1.

	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>VALORES</b>
$k_1$	Taxa de evolução do estado infectado A para o estado infectado B	0.053
$k_2$	Taxa de morte das células infectadas B pelo sistema imunológico	0.676
$k_3$	Taxa em que as células do timo viram células saudáveis	0.202565
$k_5$	Taxa de evolução das células saudáveis para infectadas A	0.225
$k_6$	Taxa de evolução das células saudáveis para infectadas B	0.01
$k_7$	Taxa de ativação das células citotóxicas devido ao encontro das células saudáveis com as células infectadas A	0.02
$k_8$	Taxa de morte natural das células citotóxicas	0.025
$k_9$	Taxa de morte natural das células saudáveis	0.001
$k_{10}$	Taxa em que células do timo viram células citotóxicas	0.075
$\tau$	Tempo em que a célula infectada A passa a ser células infectada B, vista pelo sistema imunológico.	4 semanas

TABELA 1: Valores de Parâmetros associados aos modelos sem infecção, com infecção e sem tratamento e com infecção e com tratamento.



### 2.1.2 Submodelo Intra-hospedeiro com tratamento

Embora a terapia antirretroviral seja largamente empregada nos dias atuais e também tenha gerado avanços no tratamento da SIDA, quantitativamente, pouco se sabe sobre os efeitos da quantidade absorvida, excretada e da meia vida. Devido ao sistema imunológico não poder combater sozinho a infecção do vírus VIH, implementamos o tratamento no modelo intra-hospedeiro, (equações 10-15). A equação de tratamento é associado a uma função de saturação do tipo  $1 - \frac{W(t)}{W(t)+k_{12}}$ , com que  $k_{12}$ , representa a meia vida da droga. De forma especificado, a droga antirretroviral é representada por uma infusão contínua  $W(t)$ , com admissão a uma taxa constante  $k_{11}$  com uma perda linear em  $W(t)$  a uma taxa de excreção  $k_4$ , de modo que a absorção efetiva está relacionada com  $\frac{k_{11}}{k_4}$  e com a meia vida  $k_{12}$ .

$$\frac{dh}{dt} = k_3 D(t) - k_9 h(t) - \left(1 - \frac{w(t)}{w(t) + k_{12}}\right) k_5 h(t) A^n(t) - k_6 h(t) B^m(t) \quad (10)$$

$$\frac{dA}{dt} = -k_1 A(t - \tau) + \left(1 - \frac{w(t)}{w(t) + k_{12}}\right) k_5 h(t) A^n(t) + k_6 h(t) B^m(t) \quad (11)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1 A(t - \tau) - k_2 B(t) C(t) \quad (12)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_{10} D(t) + k_7 A(t) h(t) - k_8 C(t) \quad (13)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_2 B(t) C(t) + k_8 C(t) + k_9 h(t) - k_3 D(t) - k_{10} D(t) - k_7 A(t) h(t) \quad (14)$$

$$\frac{dw}{dt} = -k_4 w(t) + k_{11} \quad (15)$$

Complementando a tabela 1, os demais parâmetros são especificados na tabela 2.

	DESCRIÇÃO	VALORES
$k_4$	Taxa de excreção da droga antirretroviral	0.5
$k_{11}$	Taxa da infusão antirretroviral	0.95
$k_{12}$	meia vida da droga	0,5

TABELA 2: Valores de Parâmetros associados ao modelo com infecção e com tratamento

## Capítulo 3

### 3.1 RESULTADOS

Separamos os resultados em três cenários:

- (i) Primeiro cenário: Considera modelo matemático no qual um organismo não possui a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- (ii) Segundo cenário: Norte do modelo matemático no qual um organismo é infectado pelo HIV, sem nenhum tratamento com antirretroviral.
- (iii) Terceiro cenário: Inclui no modelo matemático a possibilidade do organismo infectado pelo VIH fazer tratamento antirretroviral.

#### 3.1.1 Primeiro cenário

Neste cenário, descreve a dinâmica do organismo ainda não infectado pelo VIH, ou seja, no organismo do indivíduo coexistem células saudáveis, as células citotóxicas e as células mortas, equações 16-18.

$$\frac{dh}{dt} = k_3d(t) - k_9h(t) \quad (16)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_{10}d(t) - k_8C(t) \quad (17)$$

$$\frac{dD}{dt} = k_8C(t) + k_9h(t) - k_3D(t) - k_{10}D(t) \quad (18)$$

Em que  $k_3 > 0, k_8 > 0, k_9 > 0, k_{10} > 0$ .

Vamos proceder à análise de estabilidade local das soluções de equilíbrio do modelo, equações 19-21.

- (i) SOLUÇÃO DE EQUILÍBRIO:  $P_0 = (h^*; C^*; T^*)$

$$h^* = \frac{k_3k_8}{k_3k_8 + k_9k_{10} + k_8k_9} \quad (19)$$

$$C^* = \frac{k_9 k_{10}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (20)$$

$$D^* = \frac{k_8 k_9}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (21)$$

(ii) AUTOVALORES

$$\lambda_1 = 0 \quad (22)$$

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2} \{ (k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) - \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)} \} \quad (23)$$

$$\lambda_3 = -\frac{1}{2} \{ (k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) + \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)} \} \quad (24)$$

O ponto  $P_0$  representa o estado de um indivíduo não infectado pelo vírus. Como encontramos os autovalores apenas dependentes dos parâmetros, concluímos que o ponto  $P_0$  é globalmente estável e assim confirmamos que o organismo é saudável do ponto de vista da infecção pelo VIH. A razão entre as células TCD4+ e TCD8+, representado por  $\alpha = 67.52$ , demonstrando assim que o organismo não é acometido da infecção pelo VIH.

### 3.1.3 Segundo cenário

Temos nesse cenário um modelo para o caso com infecção e sem tratamento dado pelas equações 5-9. Observamos duas soluções de equilíbrio,  $P_1$  livre de infecção e  $P_2$  em que coexistem as células infectadas e as células do sistema imunológico saudável (TCD4+ e TCD8+, e as mortas).

(i) SOLUÇÃO DE EQUILÍBRIO LIVRE DE INFECÇÃO

$$P_1 = (\hat{h}; \hat{A}; \hat{B}; \hat{C}; \hat{D})$$

$$\hat{h} = \frac{k_3 k_8}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (30)$$

$$\hat{A} = 0 \quad (31)$$

$$\hat{B} = 0 \quad (32)$$

$$\hat{C} = \frac{k_9 k_{10}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (33)$$

$$\hat{D} = \frac{k_9 k_8}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (34)$$

(ii) AUTOVALORES

$$\lambda_1 = 0 \quad (35)$$

$$\lambda_2 = \frac{-k_2 k_9 k_{10}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (36)$$

$$\lambda_3 = \frac{-k_1 k_3 k_8 + k_3 k_5 k_8 - k_1 k_9 k_{10} - k_1 k_8 k_9}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (37)$$

$$\lambda_4 = -\frac{1}{2}((k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) - \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)}) \quad (38)$$

$$\lambda_5 = -\frac{1}{2}((k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) + \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)}) \quad (39)$$

Para que o ponto  $P_1$  seja estável, temos que ter:

$$\lambda_3 < 0 \quad (40)$$

$$-k_1 k_3 k_8 + k_3 k_5 k_8 - k_1 k_9 k_{10} - k_1 k_8 k_9 < 0 \quad (41)$$

$$k_5 < \frac{k_1(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)}{k_3 k_8} \quad (42)$$

$$k_5 < k_{Limiar} \text{ onde } k_{Limiar} = k_1 \left( 1 + \frac{k_9}{k_3} \left( 1 + \frac{k_{10}}{k_8} \right) \right) \quad (43)$$

Podemos observar que dependendo do  $k_5$ , encontramos um conjunto de parâmetros para os quais obtemos uma solução assintoticamente estável. Mas sabemos que na maioria das pessoas com vírus VIH, na ausência de tratamento, as células infectadas

nunca são extintas. Então podemos supor que nesse sistema sem tratamento, obedecendo a condição (43), o ponto livre de doença pode representar um pequeno grupo de indivíduos infectados pelo VIH, que mantém níveis plasmáticos de células infectadas abaixo de nível de quantificação durante anos, sem uso de TARV. Esses indivíduos são frequentemente chamados de “controladores de elite” [26]. Na situação oposta, tal solução corresponde a um ponto de sela, o que se espera ocorrer para a maioria dos indivíduos.

(iii) SOLUÇÃO DE EQUILÍBRIO INTERIOR

$$P_2 = (\hat{h}, A, B, C, D)$$

$$\hat{h} = \frac{k_1(\mu - 2k_2k_9k_{10})}{k_2\xi} \quad (44)$$

$$\hat{A} = -\frac{\hat{B}\mu}{\nu} \quad (45)$$

$$\hat{C} = -\frac{k_1}{k_3k_5k_8} \left[ \frac{\hat{B}k_5k_{10}\mu}{\nu} + \frac{\hat{B}k_3k_7\mu}{\nu} + \frac{\hat{B}^4k_3k_6k_7\mu}{k_2\xi} + \frac{k_5k_9\mu}{k_2\xi} \right] \quad (46)$$

$$\hat{D} = -k_1\mu \frac{(\hat{B}^5k_2k_6k_7 + \hat{B}k_2k_9k_7 - k_5k_8k_9)}{\mu\xi} \quad (47)$$

Sendo

$$\mu = \hat{B}^4k_2k_6k_{10} - \hat{B}^4k_3k_6k_8 - k_2k_9k_{10}$$

$$\xi = B^4k_3k_6k_7 - k_5k_9k_{10}$$

$$\nu = \hat{B}k_2k_5k_{10} + \hat{B}k_2k_3k_7 - k_3k_5k_8$$

Usando a fórmula de vínculo  $h(t) + A(t) + B(t) + C(t) + D(t) = 1$  e utilizando os parâmetros exibidos na tabela 1, encontramos  $B = 0.081597$ , em que a solução de equilíbrio  $P_2$  ficou:

Encontramos  $B = 0.081597$ , em que a solução de equilíbrio  $P_2$  ficou:

$$P_2 = (0.207842; 0.3119252; 0.081597; 0.306751; 0.0845562)$$

O ponto  $P_2$  é um ponto interior, ou seja, um ponto em que coexistem células saudáveis, citotóxicas, infectadas e mortas. Com a razão entre os quantitativos das células TCD4+

e TCD8+, representado aqui por  $\alpha$ , temos  $\alpha = 0.678$

Utilizando os valores dos parâmetros acima, podemos encontrar a matriz jacobiana da solução de equilíbrio  $P_2$  cujos autovalores para o exemplo considerado segue abaixo:

(IV) AUTOVALORES

$$\lambda_1 = -0.331061$$

$$\lambda_2 = -0.113712 - 0.062994i$$

$$\lambda_3 = -0.113712 + 0.062994i$$

$$\lambda_4 = -0.0338538$$

$$\lambda_5 = 1.935 \times 10^{-17} \cong 0$$

Assim, podemos classificar a solução de equilíbrio, obtida para este conjunto de parâmetros  $P_2$  como assintoticamente estável, ou seja, esse ponto representa um estado de infecção do organismo sem tratamento.

### 3.1.4 Terceiro cenário

Esse cenário consiste, em um organismo infectado, mas fazendo uso de um tratamento antirretroviral [20]. A quantidade da droga infundida é representado no sistema de equações (10-15) pela variável  $W(t)$ .

Vejamos suas soluções de equilíbrio com os respectivos autovalores.

(i) SOLUÇÕES DE EQUILÍBRIO LIVRE INFECÇÃO

Podemos agora, através do sistema infectado, com tratamento, encontrar um ponto livre da infecção.

$$P_3 = (\bar{h}; \bar{A}; \bar{B}; \bar{C}; \bar{D})$$

$$\bar{h} = \frac{k_3 k_8}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (54)$$

$$\bar{A} = 0 \quad (55)$$

$$\bar{B} = 0 \quad (56)$$

$$\bar{C} = \frac{k_9 k_{10}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (57)$$

$$\bar{D} = \frac{k_9 k_8}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (58)$$

## (i) AUTOVALORES

$$\lambda_1 = 0 \quad (59)$$

$$\lambda_2 = -k_4 \quad (60)$$

$$\lambda_3 = \frac{-k_2 k_9 k_{10}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} \quad (61)$$

$$\lambda_4 = -\frac{1}{2} \{ (k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) - \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)} \} \quad (62)$$

$$\lambda_5 = -\frac{1}{2} \{ (k_3 + k_8 + k_9 + k_{10}) + \sqrt{(k_3 + k_8 + k_9 + k_{10})^2 - 4(k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)} \} \quad (63)$$

$$\lambda_6 = \frac{-k_{12}}{k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9} (k_3 [k_1 + k_5 k_8] + k_1 (k_9 k_{10} - k_8 k_9)) - \frac{k_1 k_{11}}{k_4} \quad (64)$$

Para que o ponto  $P_3$  seja assintoticamente estável, devemos ter  $\lambda_6 < 0$ :

$$k_5 < k_{limiar} \text{ onde } k_{limiar} = k_1 \left( 1 + \frac{k_9}{k_3} \left( 1 + \frac{k_{10}}{k_8} \right) + \frac{k_{11}}{k_4 k_{12}} \left( 1 + \frac{k_9}{k_3} + \frac{k_{10}}{k_8} \right) \right) \quad (65)$$

Usando os valores de parâmetros, na tabela 1 e 2, podemos encontrar o ponto livre de doença.

$$0 < k_5 < 0.8606$$

Ou seja, para valores de  $k_5$  menores que 0.8606, teremos para o ponto  $P_3$  estável, e podemos afirmar que o individuo poderá sobreviver à infecção pelo vírus VIH.

É importante também, para sabermos a eficiência da droga antirretroviral que tenhamos um parâmetro de análise da sua eficiência e assim vamos determinar que a eficiência do remédio é dada por  $\frac{k_4 k_{12}}{k_{11}}$ , que para a estabilidade do sistema com tratamento, temos que essa eficiência tem que ser menor que:

$$\frac{k_{11}}{k_4 k_{12}} > E_{fc} \text{ onde } E_{fc} = \frac{k_3 k_5 k_8 - k_1 (k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)}{k_1 (k_3 k_8 + k_9 k_{10} + k_8 k_9)} \quad (66)$$

E usando o conjunto de valores dos parâmetros da tabela 1, temos:

$$\frac{k_{11}}{k_4 k_{12}} > 3,72 \quad (67)$$

Ou seja, há um valor limiar que acima do qual o ARV leva o sistema para o estado livre de infecção.

## (ii) SOLUÇÃO DE EQUILÍBRIO INTERIOR

$$P_4 = (\tilde{h}; \tilde{A}; \tilde{B}; \tilde{C}; \tilde{D}; \tilde{W})$$

Devido a dificuldades de manipulação das equações geradas e utilizando os valores dos parâmetros da tabela 1 e 2, encontramos a solução de equilíbrio  $P_4$ .

$$\tilde{h} = 0.623523 \quad (65)$$

$$\tilde{A} = 0.120427 \quad (66)$$

$$\tilde{B} = 0.057631 \quad (67)$$

$$\tilde{C} = 0.163833 \quad (68)$$

$$\tilde{D} = 0.034587 \quad (69)$$

$$\tilde{W} = 1 \quad (70)$$

Em que a razão entre TCD4+ e TCD8+ é de  $\alpha = 3,805$

## (i) AUTOVALORES

$$\lambda_1 = -0.5 \quad (71)$$

$$\lambda_2 = -0.300440 \quad (72)$$

$$\lambda_3 = -0.086402 \quad (73)$$

$$\lambda_4 = -0.026337 + 0.0101449i \quad (74)$$

$$\lambda_5 = -0.026337 - 0.0101449i \quad (75)$$



$$\lambda_6 = -4.53 \times 10^{-18} \cong 0 \quad (76)$$

Assim podemos observar que para  $P_4$  é assintoticamente estável, confirmando que o ponto interior existe, apesar do tratamento.

Também é de fundamental importância que o resultado da ação do tratamento,  $\frac{k_{11}}{k_4}$ , dividido pelo parâmetro  $k_{12}$ , associado à meia vida da droga.

## Capítulo 4

### 4.1 SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Nesta seção, serão apresentadas as simulações numéricas dos cenários apresentados no capítulo 3 referentes aos modelos descritos no capítulo 2, de modo a descrever a evolução temporal da resposta imunológica à presença do VIH sem tratamento e com tratamento. Partindo de um cenário inicial de um organismo sem a infecção até um cenário do organismo com a infecção e com tratamento, mostraremos a evolução temporal até atingir as soluções de equilíbrio livre da infecção e as soluções interiores, assim como a bifurcação e alguns padrões com as variações do atraso temporal.

#### 4.1.1- Primeiro cenário

Nesse cenário existe apenas uma solução de equilíbrio que representa um indivíduo sem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e com apenas células do sistema imunológico. As simulações, Figura 5, corroboram com a literatura, em que um indivíduo sem infecção possui quantidades de células TCD4+ maiores que  $500 \text{ cél/mm}^3$  [31]. Os parâmetros das simulações são os encontrados da tabela 1.

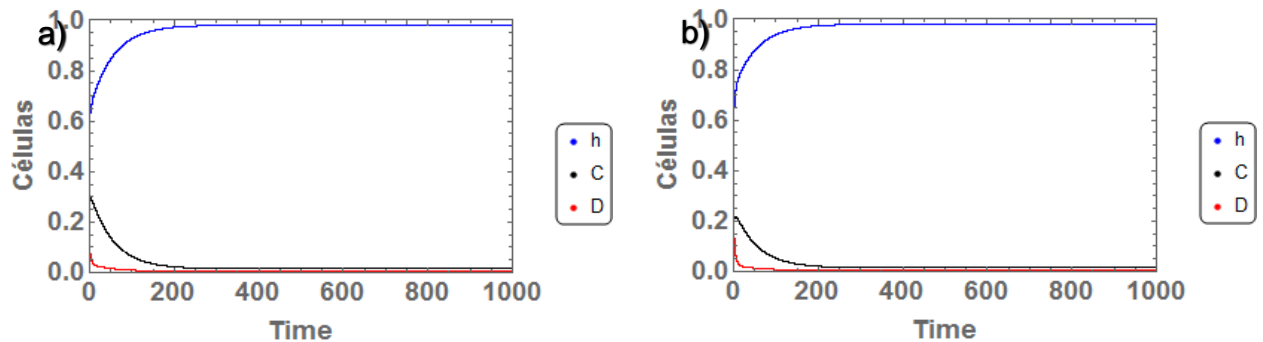


Figura 5: Modelo sem infecção: Trajetórias para as condições iniciais a)  $h(0)=0.60$ ,  $C(0)=0.20$ ,  $D(0)=0.20$ , e b)  $h(0)=0.60$ ,  $C(0)=0.30$ ,  $D(0)=0.10$  para os valores de parâmetros listados na tabela 1.

#### 4.1.2- Segundo cenário

O modelo aqui apresentado contém um número muito grande de parâmetros, o que abre a possibilidade de encontrar um número também muito grande de possíveis situações. 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 das situações clinicamente observadas

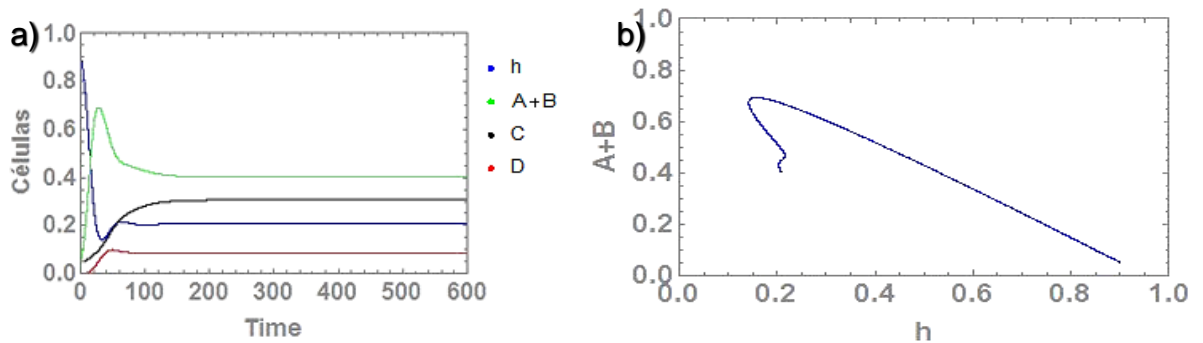


Figura 6: Modelo com infecção e sem tratamento:  $\tau=0$  a) Trajetórias para as condições iniciais  $h(0)=0,90, A(0)=0,05, B(0)=0,0, C(0)=0,05, D(0)=0,0$  e valores dos parâmetros iguais a tabela 1 e b) Orbita no espaço de o de fase

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 valores dos parâmetro, as curvas possuem formas parecidas com a Figura 6, podendo as curvas  $A(t) + B(t)$  (células infectadas),  $h(t)$  (células suscetíveis) e  $D(t)$  (células mortas) se apresentarem mais próximas ou afastadas, com a variação dos parâmetros. Sem o atraso temporal, a infecção evolui muito rapidamente para SIDA sem dar conta dos primeiros estágios da doença, a fase primária e a latência.

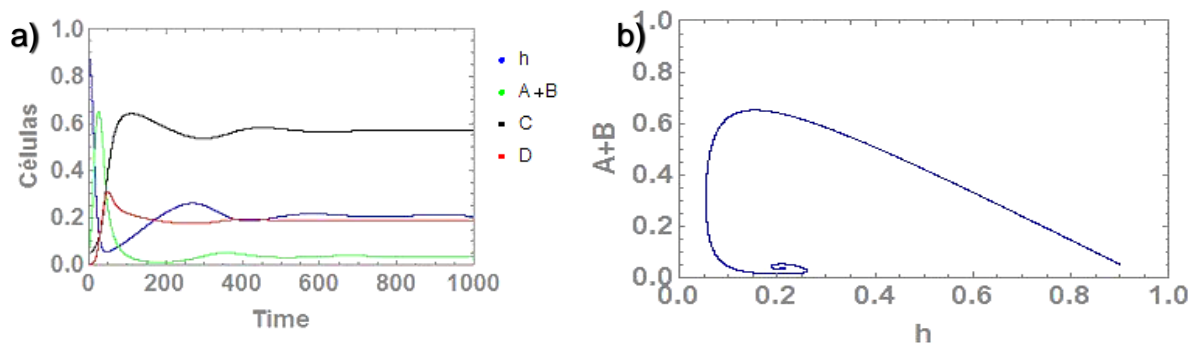


Figura 7: Modelo com infecção e sem tratamento:  $\tau=0$  a) Trajetórias oscilatório para as condições iniciais  $h(0)=0,90, A(0)=0,05, B(0)=0,0, C(0)=0,05, D(0)=0,0$  e com  $k_3=0,01$  e os demais valores dos parâmetros iguais a tabela 1 b) Orbita no espaço de o de fase

Observa-se 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, o mesmo adotado no trabalho de Bacelar[8][9][23]. Observamos na Figura 7, que ao variar o parâmetro  $k_3$ , mantendo os demais parâmetros da tabela 1 fixos, podemos observar oscilações sem o retardo temporal e o ponto fixo continua estável. A medida que esse parâmetro é alterado, as células mortas ultrapassam as células suscetíveis, evidenciando que essa região de parâmetros não corresponde a um estado possível do organismo.

Como observado, na ausência de retardo temporal, não se obtém a representação da dinâmica de infecção pelo VIH com suas três fases (primária, latência e SIDA) e duas escalas temporais. Contudo, introduzindo um retardo de quatro semanas para os mesmos valores de parâmetros da Figura 6, 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 8.

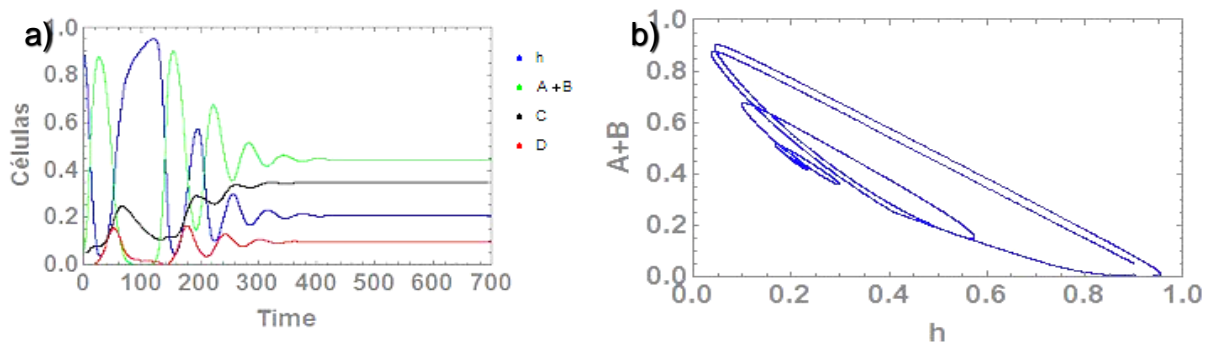


Figura 8: Modelo com infecção e sem tratamento: a) Dinâmica da infecção pelo VIH, com as três fases da doença para as condições iniciais iguais aos da Figura 7, com  $\tau=4$  b) Orbita no espaço de fase

Na orbita no espaço de fase da Figura 8, observa-se a dinâmica lenta no trânsito próximo ao ponto  $P_1$ , representando o período de latência e o decaimento assintótico para o ponto fixo  $P_2$ . Variando apenas o parâmetro  $k_5$ , parâmetro da evolução da taxa de infecção das células saudáveis, podemos observar a dinâmica das células infectadas no organismo, Figuras 9-10.

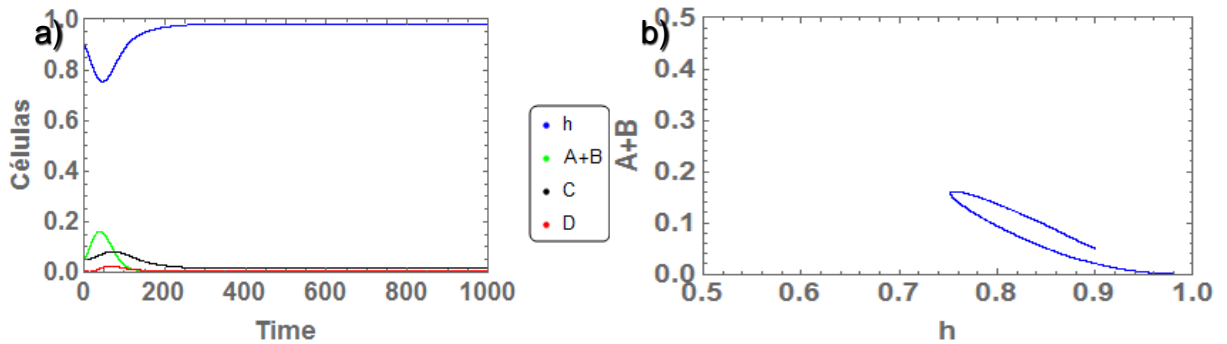


Figura 9: Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para  $k_5=0.054$  e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Orbita no espaço de o de fase.

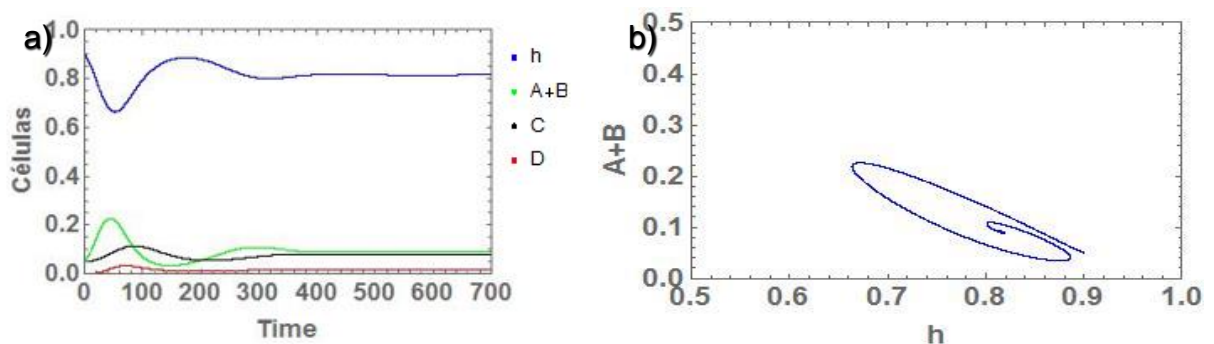


Figura 10: Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para  $k_5=0.065$  e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Orbita no espaço de o de fase

Com a diminuição do valor para,  $k_5 = 0.054$ , observamos que a dinâmica do VIH com o sistema imunológico é direcionado para um ponto livre da infecção, tornando o organismo livre da infecção, como se vê na Figura 9.

Quanto ao atraso temporal, vimos sua importância na Figura 8, em que as três fases da infecção aparecem com um atraso de quatro semanas  $\tau = 4$ . Quando esse atraso é de 3 semanas, temos uma rápida evolução das células infectadas e a infecção vai direto para a SIDA Figuras 11.

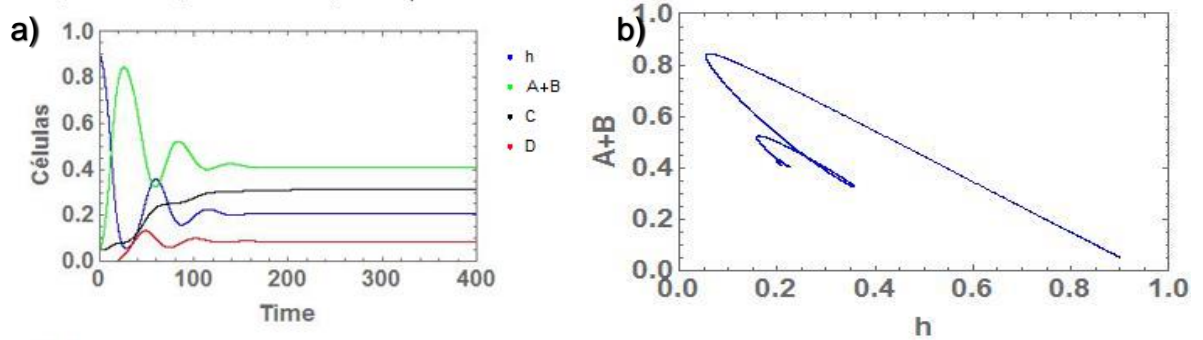


Figura 11: Modelo com infecção e sem tratamento: a) Trajetória com retardo de temporal (em semanas)  $\tau = 3$ , com demais valores de parâmetros iguais ao da Figura 8 b) Orbita no espaço de o de fase

Outro fato observado é a da importância do retardo em conduzir as trajetórias para o ponto fixo  $P_1$ , caracterizada por um trânsito bastante lento. Sem esse direcionamento, o sistema é rapidamente direcionado para SIDA.

Outro parâmetro que é de grande importância para o nosso estudo é o  $k_8$ , que determina a taxa de morte das células TCD8+. Essas células, após um tempo e por razões até o momento desconhecidas, sofrem apoptose, tendo uma grande diminuição na corrente sanguínea, podendo comprometer o organismo e favorecer a infecção. Ao variar o seu valor, observamos que em um determinado momento existe um combate efetivo dessas células, tendo como resultados a diminuição das células infectadas, Figura 12.

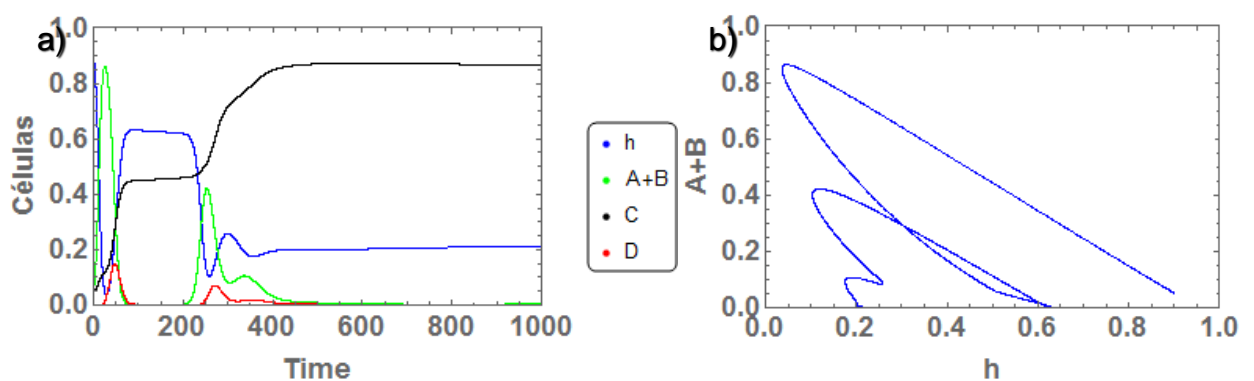


Figura 12: Modelo com infecção e sem tratamento: a) trajetória para  $k_8=0.002$  e condições iniciais iguais ao da Figura 8 com valores dos parâmetros iguais ao da tabela 1, b) Orbita no espaço de o de fase

### 4.1.3 Terceiro cenário

Nesse cenário, efetuamos a introdução do tratamento com um antirretroviral contínuo, e podemos perceber nas figuras 13, a dinâmica das células infectadas quando variamos o parâmetro  $k_5$ , para valores menores que o valor limiar  $k'_{limiar} = 0.86$ , como verificado na equação (65). Notamos que o indivíduo sai do estado de infecção. Nesse cenário, em que o tratamento é implementado, temos um valor, que chamamos de eficiência crítica do medicamento que é calculado através da equação (67) e o valor dessa eficiência para os parâmetros da tabela 1 e 2 é de  $\frac{k_{11}}{k_4 k_{12}} = 3,72$ . Para os valores de parâmetros das tabelas 1 e 2, observamos nas Figura 14-15, as trajetórias para valores maiores e menores que a eficiência crítica, fazendo variar  $k_{11}$  e obtendo como resultados os estados de livre da infecção e a infecção, respectivamente..

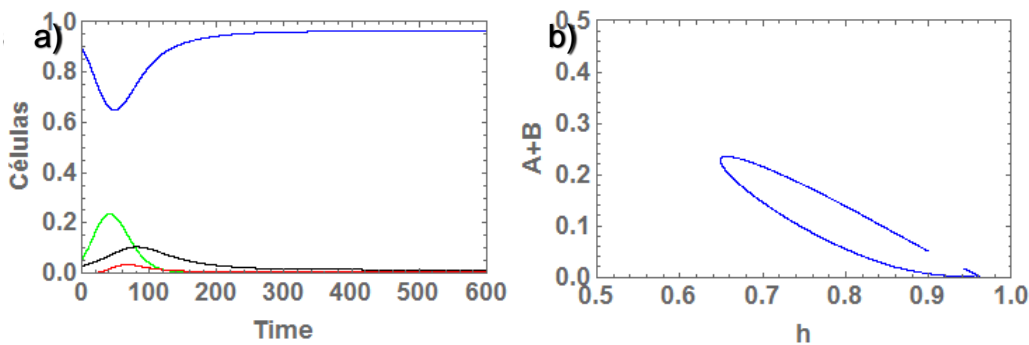


Figura 13: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_5 = 0.3$  com condições iniciais  $h(0)=0.90$ ,  $A(0)=0.05$ ,  $B(0)=0.0$ ,  $C(0)=0.05$ ,  $D(0)=0.0$  e demais valores de parâmetros iguais a tabela 1 e 2. b) Orbita no espaço de o de fase

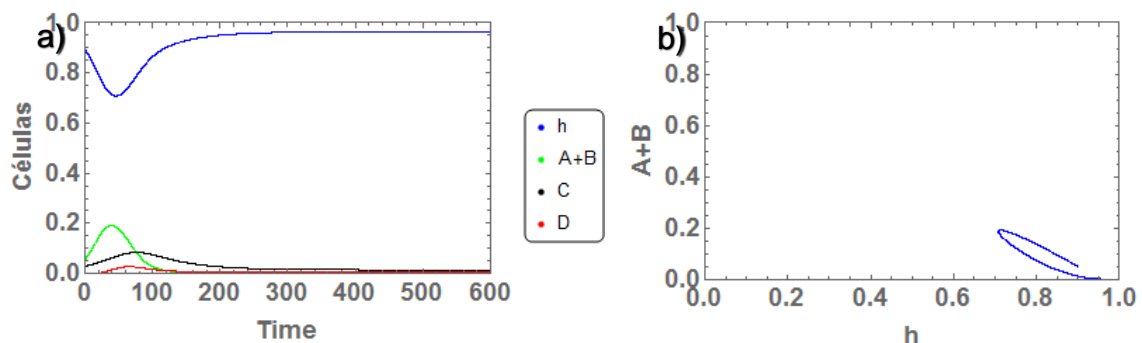


Figura 14: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias para valores das tabelas 1 e 2, evidenciando o estado livre de infecção com  $k_{11} = 0.95$  b) Orbita no espaço de o de fase

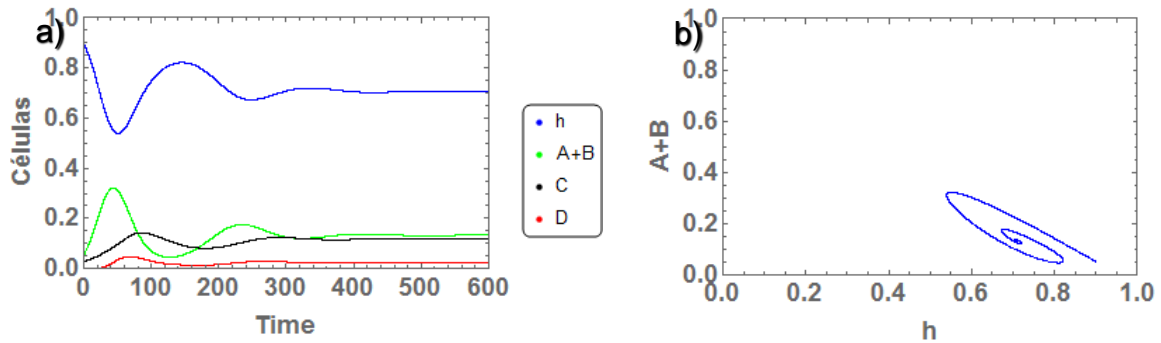


Figura 15: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias para valores das tabelas 1 e 2, evidenciando o estado de infecção para  $k_{11} = 0.6$  b) Orbita no espaço de o de fase

Variando apenas o valor do parâmetro da excreção do medicamento, figura 16-17, podemos verificar que quanto menor é a absorção do medicamento, mas a infecção se intensifica.

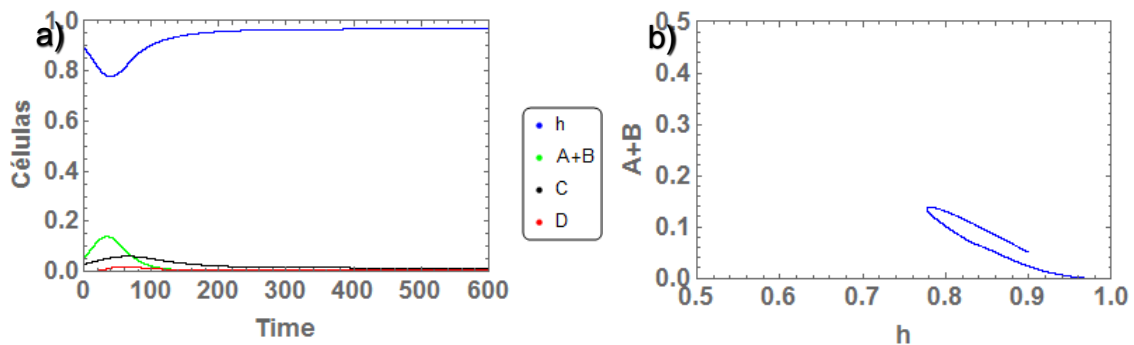


Figura 16: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_4 = 0.4$  com demais valores de parâmetros iguais aos da tabela 1 e 2, evidenciando o estado de livre infecção b) Orbita no espaço de o de fase

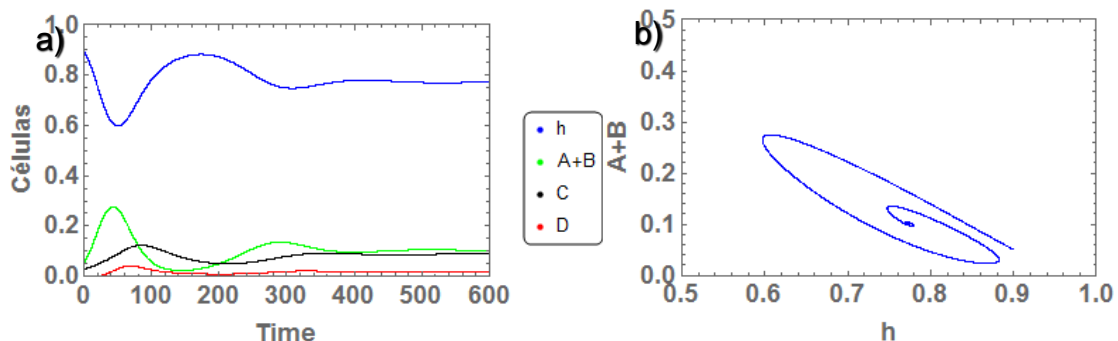


Figura 17: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_4 = 0.7$  com demais valores de parâmetros iguais aos da tabela 1 e 2, evidenciando o estado de infecção b) Orbita no espaço de o de



fase

A meia vida do antirretroviral, também tem forte intervenção na infecção quando é variada. Podemos observar através das figuras 18-19, a evolução da infecção tão quanto o seu decrescimento para determinados valores da meia vida.

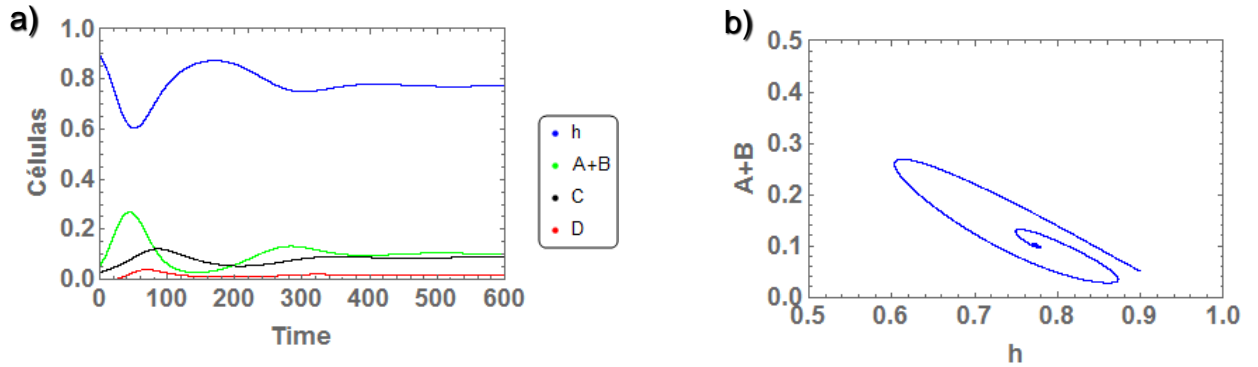


Figura 18: : Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_{12}= 0.7$  com demais valores de parâmetros iguais aos da tabela 1 e2, evidenciando o estado de infecção b) Orbita no espaço de o de fase

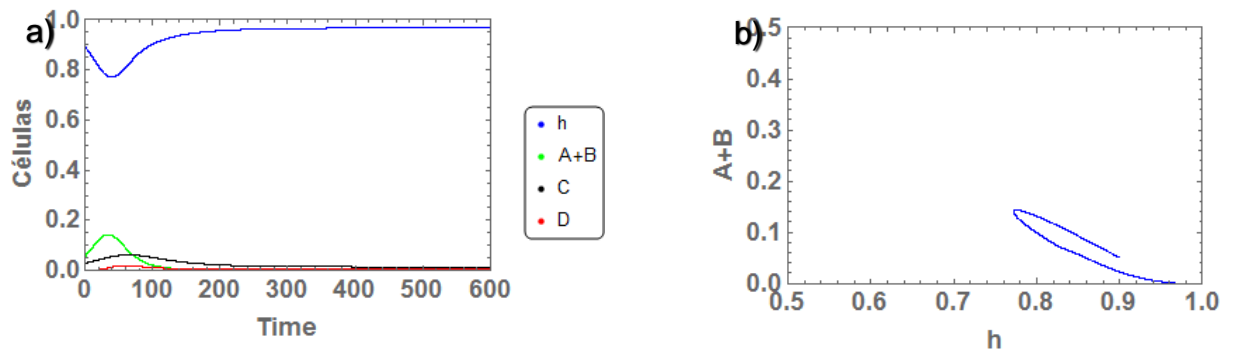


Figura 19: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_{12}= 0.4$  com demais valores de parâmetros iguais aos da tabela 1 e2, evidenciando o estado de livre infecção b) Orbita no espaço de o de fase

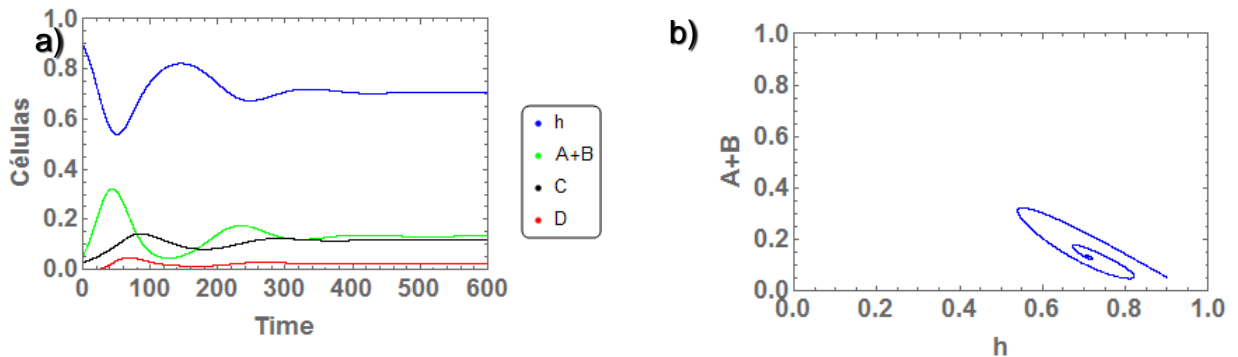


Figura 20: Modelo com infecção e com tratamento: a) Trajetórias com  $k_{11}= 0.6$  com demais valores de parâmetros iguais aos da tabela 1 e2, evidenciando o estado de infecção b) Orbita no espaço de o de fase.

## Capítulo 5

### 5.1 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A modelagem matemática, através de equações diferenciais funcionais, é uma ferramenta muito poderosa para se analisar dinâmicas de qualquer agente infeccioso contra o sistema imunológico. O modelo matemático da dinâmica do VIH com tratamento, proposto nessa dissertação, partiu de um trabalho já existente, oferecido por Bacelar [8][9][23], tendo sido acrescentado uma variável  $C(t)$ , que representa as células TCD8+, com o objetivo de verificar a sua eficiência frente ao combate das células infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, o causador da síndrome da imunodeficiência adquirida, e um tratamento com drogas antirretrovirais, para conter a infecção.

Para alcançar esses objetivos, propusemos um modelo matemático de equações diferenciais com retardo temporal, para descrever a dinâmica intra-hospedeiro, em que 3 (três) cenários foram examinados de modo a observar as variações no curso da infecção: um sem infecção; o outro com infecção e sem tratamento; e por fim com infecção e tratamento antirretroviral respectivamente. Em todos os cenários, foram feitos estudos analíticos, encontrando seus pontos de equilíbrio e seus respectivos autovalores, bem como as simulações numéricas. Ressaltaremos nesta discussão a coerência entre estas análises para cada um dos cenários.

#### A) Primeiro Cenário:

Na ausência de infecção, a única solução de equilíbrio do sistema de equações (19-21) é um ponto interior, globalmente estável, pois não existem autovalores positivos a ele associado. Os parâmetros da simulação numérica, na figura 5, foram escolhidos de forma que, não estando o indivíduo infectado pelo VIH, as células TCD4+ se encontram em quantidades normais para um organismo sem infecção, acima de 500 e o indicador de infecção, razão das células TCD4+ e TCD8+ maior que 1, sendo seu ponto  $P_0$  para onde as trajetórias convergem dado por  $(h^*; C^*; D^*) = (0.9806; 0.0145; 0.0049)$  para ambas figuras (5a)

e (5b) que partiram de diferentes condições iniciais.

#### B) Segundo Cenário:

Já para o modelo intra-hospedeiro com infecção e sem tratamento dado pelo sistema de equações (5-9), encontramos os pontos de equilíbrio  $P_1$  e  $P_2$ . O ponto de equilíbrio livre da infecção  $P_1$  é localmente assintoticamente estável quando  $k_5$  é menor do que um valor limiar, sendo o ponto de equilíbrio interior  $P_2$  - instável; do contrário, ocorre a mudança de estabilidade dos dois pontos de equilíbrio. Nesse cenário, pudemos observar, portanto, -uma bifurcação transcítica, quando variamos o parâmetro  $k_5$ , associado à taxa de infecção das células saudáveis, de modo que ela ocorre quando  $k_5 = 0.054$  -assume o valor crítico  $k_{limiar}$  -dado pela equação (43), que depende, também, dos parâmetros associados às taxas de nascimento e morte das células TCD4+ e TCD8+, além de depender de  $k_1$ . Neste sentido, o modelo aqui apresentado agrega o papel relevante das células TCD8+ aumentando o valor limiar de  $k_5$ , que era dado apenas por  $k_1$  no modelo anteriormente proposto por Bacelar [11][12][18], o qual não considerava as células TCD8+. Para a escolha dos valores dos parâmetros das simulações numéricas exibidas nas figuras 9 e 10, obtém-se que  $k_{limiar} = 0.05404$ , determinando a mudança da estabilidade dos pontos de equilíbrio  $P_1$  e  $P_2$  dados pelas equações (30-34) e (44-17), constituindo uma bifurcação transcítica.

Ainda para o segundo cenário, analisamos através das simulações numéricas a fase transiente do sistema que evidencia -o papel do atraso temporal  $\tau$  que a célula TCD4+ infectada leva para ser reconhecida pelo sistema imunológico gerando as três fases da doença (primária, latência e SIDA) até atingir a fase estacionária como se pode ver na figura 8. Sem atraso temporal, nas figuras 6 e 7, verificamos uma rápida evolução para a SIDA do organismo infectado. Assim como no modelo preliminar estudado em [8][9][23], a presença do atraso é responsável pela exibição das três fases da doença e das duas escalas temporais, apesar de observar pouca variação da fase de latência com a manipulação dos parâmetros.

#### C) Terceiro Cenário:

Quanto ao cenário com infecção e com tratamento, também encontramos 2

(dois) pontos estacionários  $P_3$  e  $P_4$ , sendo que  $P_3$  é o ponto livre de infecção e  $P_4$ , o ponto interior. No entanto, o valor limiar associado à taxa de infecção, que chamamos de  $k'_{limiar}$  correspondente à equação (65), assume valor mais alto do que  $k_{limiar}$ , devido à ação do tratamento, ou seja  $k'_{limiar} > k_{limiar}$  de modo que a bifurcação transcítica passa a ocorrer em valor mais alto de  $k_5$ , indicando o efeito do tratamento manifesto através de seus parâmetros no termo adicional presente na equação (65) em relação à equação (43). Para as simulações numéricas exibida na figura 13, em que  $k_5 = 0.3$  assume valor menor, respectivamente, do que o valor crítico, em que ocorre a bifurcação transcítica correspondente à  $k'_{limiar} = 0.8606$ . Revisitando a equação (65), buscamos o valor crítico da eficiência limiar, o qual ocorre a bifurcação com base nos parâmetros do tratamento de acordo com a equação (66) que define o  $E_{fc}$  para  $\frac{k_{11}}{k_4 k_{12}}$ , lembrando que o numerador está associado à taxa de admissão da droga e o denominador a sua taxa de excreção e a sua meia vida. Para as simulações numéricas do terceiro cenário o  $E_{fc} = 3.72$  considerada a escolha dos valores dos parâmetros das tabelas 1 e 2 como pode ser visto nas figuras 14 e 15, em que o sistema evolui para a solução livre de infecção  $P_3$ . A mudança de estabilidade dos pontos  $P_3$  dado pela equação (54-58), e  $P_4$  pode ocorrer, por exemplo, variando separadamente os valores de  $k_{11}$  (figura 20),  $k_4$  (figura 16 a e 17b) e  $k_{12}$  (figura 18 a e 19 b) com valores tais que  $\frac{k_{11}}{k_4 k_{12}}$  fique acima do valor da eficiência crítica do tratamento  $E_{fc}$ .

Um dos indicadores da infecção pelo VIH é a razão entre as células TCD4 e TCD8, a qual pudemos observar sua oscilação nos cenários, sem infecção ( $\alpha = 67.52$ ), com infecção e sem tratamento  $\alpha = 0.68$ , e com infecção e tratamento  $\alpha = 48.02$ , corroborando com a literatura, sobre a transição das várias fases da infecção.

Nossos resultados indicam que as células citotóxicas (TCD8+) sozinhas muito raramente poderiam conter a infecção, dado que isto ocorre somente para valores muito baixos da taxa de infecção, que não são realistas clinicamente. Entretanto, com a ação do tratamento, a solução livre de infecção passa a ser uma realidade dado que

ela é atingida mesmo para taxas de infecção mais altas.

Sattentau [30] revelou no seu trabalho, que a infecção pelo HIV pode ocorrer por transferência de vírus através do contato direto entre células infectadas e células não infectadas, mediante certas estruturas, como manotubos de membranas denominados sinapses virológicas. Durante esta transmissão célula a célula, muitas partículas virais podem ser transferidas simultaneamente de células TCD4+ infectadas para células não infectadas. Nesse sentido o nosso trabalho corrobora com Sattentau, demonstrando que, no segundo cenário, a taxa de transmissão entre células infectadas e células saudáveis é alta, levando o organismo ao estágio da SIDA.

Preet et. Al. [6] propôs um modelo em que as células citotóxicas, assim como o modelo apresentado na pesquisa, ajuda a reduzir a carga viral, mais não elimina por total a infecção, e ao introduzir a terapia antiretroviral, observa-se uma redução da carga viral, aumentando a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo VIH.

O modelo proposto por Wang et al.[39], também traz as células TCD4+ infectadas como parte do sistema de equações, diferenciando do modelo proposto, por não participar das infecções das células saudáveis, sendo os responsáveis por isso o vírus explicitamente. Observamos que no nosso modelo, terceiro cenário, as células infectadas, carga viral implicitamente, diminui rapidamente para um nível mais baixo do que o estado estacionário em comparação ao modelo de Wang et al.[39]. Todavia, as células citotóxicas permanecem por algum tempo constante, e depois diminuem lentamente. Isso mostra que as células citotóxicas desempenham um papel importante no controle da replicação viral e retarda a progressão da doença.

No trabalho de Rossi e Lopes [32], as simulações matemáticas mostram os 3 (três) estágios da infecção viral, a perturbação do equilíbrio inicial, a fase assintomática e a fase na qual a proliferação viral leva ao esgotamento do sistema imunológico, sendo que a fase de latência encontrada no nosso trabalho é mais nítida. A população das células citotóxicas no trabalho de Rossi, também não é suficiente para erradicar a presença do vírus ou a propagação da infecção, seja por causa de mecanismos de escape viral ou sinalização de depleção de citocinas no sistema de resposta imunológico.

Um dos mecanismos de controle para a infecção pelo vírus VIH é a razão matemática entre as quantidades de células TCD4+ e TCD8+, em que Hladik [17] delimita entre

1,85 e 2,67. O nosso trabalho obteve para o terceiro cenário o valor de 2,75 dessa razão e observamos que as células saudáveis estavam em um valor maior que  $500\text{cel}/\text{mm}^3$ .

Vale observar que, apesar das escolhas dos valores dos parâmetros não terem sido baseados, na sua completa totalidade, em critérios biológicos, para o que seria necessário um estudo mais aprofundado da literatura, procuramos assumir valores cumprindo desigualdades clinicamente plausíveis, tais como taxas de conversão de células no timo maiores do que taxas de morte das respectivas células, taxa de admissão da droga maior do que taxa de excreção da droga, de modo a validar o modelo estudado.

Assim, através do modelo apresentado, recuperamos a identificação das três fases da doença, primária, latência e SIDA, concluímos que apesar das células TCD8+ auxiliarem no combate à infecção, não se consegue extingui-la sem a ajuda dos antirretrovirais considerando taxas de infecção compatíveis com a realidade clínica. Contudo, em presença do tratamento, o organismo sai do estado da SIDA e vai para um estado de infecção com valores de células infectadas indetectáveis, proporcionando uma recuperação do sistema imunológico, com quantidades de células TCD4+, superiores a 500 de células no organismo, indicando, assim que o tratamento é uma alternativa promissora.

Desta forma, os resultados analíticos e numéricos obtidos nessa pesquisa possibilitam deslumbrar a prospecção de diversos estudos, a exemplo dos protocolos de tratamento com a ARV e a possível introdução dos vírus explicitamente no sistema de equações, para observar os efeitos das drogas inibidoras contra sua replicação.

## 6 REFERÊNCIAS

- [1] ABUL K., Abbas; ANDREW, H. Lichtman and JORDAN S. Pober. *Cellular and Molecular Immunology*. W. B. Saunders Company, 1994.
- [2] ALKHATIB G., COMBADIERI C., BRODER C.C., FENG Y., KENNEDY PE., MURPHY PM, et al. CCR5: a RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$  receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 272 p.1955-1958, 1996.
- [3] ANAWORANCH, J.; GAYET-AGERNON, A.; LE BRAZ, M. *CD4 Guided Scheduled Treatment Interruption Compared to Continuous Therapy*: Randomized Controlled Trial. 368, p. 459-465, 2006.
- [4] AHMAD, R.; BEVINA, D. H; DIPO, A.. *Mathematical Models for The Dynamics of The HIV with Antiretroviral Treatment Interventions and The Effect of Apoptosis on T-cells*. v. 2264, 2020. Disponível em: <https://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/5.0023444> Acesso em: 20 Set. 2021.
- [5] ATTAULLH, A.; SOHAIB, M. *Mathematical modeling and numerical simulation of HIV infection model*. Elsevier.v.7, 2020.
- [6] Dubey P. et al. *Modeling the role of acquired immune response and antiretroviral therapy in the dynamics of HIV infection*, *Mathematic and computers in Simulation*,144(2018)120-137
- [7] LIU,J.,WANG, Y., ZHAO, T., *A Stochastic HIV Infection Model with Latent Infection and Antiretroviral Therapy*, 2018.
- [8] BACELAR, F.S et al; *The dynamics of HIV infection: a time-day differential equation approach*. arXiv p.1003.5992. v.2, 2010.

- [9] BACELAR, F. S.; *Um modelo de equações diferenciais funcionais com retardo temporal para a dinâmica de infecção pelo VIH*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia, 2004.
- [10] BASS, H., NISHANIAN, P., HARDY, WD., MITSUYASU, RT., ESMAIL, E., CUMBERLAND, W, et al.. Immune changes in HIV-1 infection: significant correlations and differences in serum markers and lymphoid phenotypic antigens. *Clin, Immunopathol.* 64 p.63-70, 1992.
- [11] BYRNE, H. M.; ALARCON, T.; OWEN, M. R.; WEBB, S. D.; MAIN, P. K. *Modelling aspects of cancer dynamics: a review*. Phil Trans R Soc A, v.364, p.1563–1578, 2006.
- [12] CHENGJIE X.. *Research on countermeasures for controlling Infectious Diseases in public health* [J]. China Health Industry, 014(025) p. 35-36, 2017.
- [13] DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA, prevenção e controle das IST, do HIV/AIDS e das hepatites virais. *O que é sistema imunológico*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publicogeral/o-que-e-hiv/o-que-e-sistema-imunologico>. Acesso: 09 set. 2020.
- [14] DOUEK H, STEBBING J, PATTERSON S.. *Antigen presentation and the role of dendritic cells in HIV*. Curr Opin Infect Dis.17:1-6, 2004.
- [15] FERREIRA Jr., WILSON. C.. Comportamento individual e dispersão social. *Proceedings Congresso Latino Americano de Biomatemática, X ALAB – V ELAEM*, 2010.
- [16] HALLAN, S.S.. *Tuberculose: estudo da formação de padrões na eliminação, contenção e disseminação do bacilo de Koch*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, 2007.
- [17] Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, Lentz G, Fialkow M et al. (2007) Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus



type-1. *Immunity* 26, DOI: 10.1016/j.immuni.2007.01.007

[18] HOGAN, C., HAMER, S.. Host determinants in HIV infection and disease. *Ann. Intern. Med.* 134 p.761-76, 2001.

[19] HSIAO, Y.W. et al.; Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- $\beta$ 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. *Journal of Immunology*, Baltimore. v.172, p.1508-1514., 2004.

[20] KOMAROVA, N. L.; *Mathematical modeling of tumorigenesis: mission possible.* *Curr Opin Oncol*, v.17, n.1, p.39–43, 2005.

[21] LIMA, A. L. M., KIFFER, C. R.; UIP, D.; OLIVEIRA, M. S.; LEITE, O. M.. *Perguntas e Respostas HIV/AIDS.* São Paulo: Atheneu, p.351, 1996.

[22] Lai X, Zou X, *Modeling HIV-1 Virus Dynamics With Both Virus-To-Cell Infection And Cell-To-Cell Transmission* 74, DOI:10.1137/130930145

[23] MARINHO, E.B.S. ; BACELAR, F ; ANDRADE, R.F.S. *A model of partial differential equations for HIV propagation in lymph nodes.* *Physica. A (Print)*, v. 391, p.132-141, 2012.

[24] N. L. Komarova, D. N. Levy, and D. Wodarz, Synaptic transmission and the susceptibility of HIV infection to anti-viral drugs, *Sci. Rep.*, 3 (2013), pp. 1–8

[25] PABLO, S. et al. *Mathematical Modeling of HIV Dynamics After Antiretroviral Therapy Initiation: A Review*, 2014.

[26] MARTIN A.; NOWAK et. al.; *Virus Dynamics - mathematical principles of immunology and virology.* Oxford University Press, May. 2000.

- [27] MHAWEJ, M.; MOOG, C.; BIAFORE F, et al. Control of the HIV infection and drug dosage. *Biomedical Signal Processing and Control*; 5:45–52, 2010.
- [28] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: v-2018d. p. 416, 2018.
- [29] MOBISA, B.; LAWI.; G. O.; NTHIRI, J. K.. In Vivo HIV Dynamics under Combined Antiretroviral Treatment. *Journal of applied Mathematics*.v-2018, 11, 2018.
- [30] Q. Sattentau, The direct passage of animal viruses between cells, *Curr. Opin. Virol.*, 1 (2011), pp. 396–402
- [31] RITCHARD A. G.; THOMAS J.; KINDT, B. A. O.; *Immunology*. W.H. Freeman and Company, 1999.
- [32] Rossi M, Lopes L. Modelling of immune cells as vectors of HIV spread inside a patient human body, arXiv:1601.04193v1[q-bio.PE]2016.01
- [33] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016.Ministério da Saúde, v.48, n.1, p.1 - 52, 2017.
- [34] TINGTING, Y.; A class of infectious disease models with prevention and control, *Journal of Changsha University of Aeronautics and Astronautics*, 018(001):82-84, 2018.
- [35] UNAIDS. Informações Básicas sobre HIV e a AIDS. January 10, 2019. Disponível em: <https://unaids.org.br/informacoesbasicas/> Acesso em: 10 Fev. 2021.
- [36] UNAIDS. *Informações Básicas sobre HIV e a AIDS*. January 10, 2019. Disponível em: <https://unaids.org.br/informacoesbasicas/> Acesso em: 15 Mar, 2021.
- [37] WHO; World Health Organization. Implementing HIV Viral Load Testing. p.28, 2014.

- [38] YIFEN, Li.; Study and optimization of infectious disease transmission model, *Journal of Tonghua Normal University*, v.8, n.1, p.2 2019.
- [39] Y. Wang, Y. Zhou, F. Brauer, J. M. Heffernan, Viral dynamic model with CTL immune response incorporating antirretroviral therapy, *J. Math.Biol.* 67(4)(2013)901-934.
- [40] ZAPATA, H. D. T., SALAZAR C. A. T.,MAYORGA E. M. C.. *Mathematical model describing HIV infection with time-delayed CD4 T-cell activation*. Preprints 3, 2020.
- [41] ZDENEK, H,; JERRY, R. M.; JIRI, M,;. HIV infection: first battledecides the war. *Trends in Immunology*, 27(6):274–280, 2006.
- [42] ZHIXIANG, L. Overview of emerging infectious diseases., *Journal of Applied Medicine*, 027(010):950-952, 2010.
- [43] ZORZENON, S. R. M.; COUTINHO, S. G,,: Dynamics of HIV infection: A Cellular Automata Approach. *Phys. Rev. Lett.* 87(16), 168102-1/168102-4, 2001.