



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE TECNOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA



KAREN HANNA SCHOABA

**Análise da influência de medicamentos antirretrovirais nas
dinâmicas da infecção pelo vírus HIV-1 e do sistema imunológico**

Manaus

2022

KAREN HANNA SCHOABA

**Análise da influência de medicamentos antirretrovirais nas
dinâmicas da infecção pelo vírus HIV-1 e do sistema imunológico**

Versão Original

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Tecnologia da Universidade Federal do Amazonas como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Engenharia Mecânica.

Orientador: Prof. Dr. Danilo de Santana Chui

Manaus

2022

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

S363a Schoaba, Karen Hanna
Análise da influência de medicamentos antirretrovirais nas
dinâmicas da infecção pelo vírus HIV-1 e do sistema imunológico /
Karen Hanna Schoaba . 2022
61 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Danilo de Santana Chui
TCC de Graduação (Engenharia Mecânica) - Universidade
Federal do Amazonas.

1. Modelo matemático. 2. HIV-1 - Vírus da Imunodeficiência
Humana. 3. Controle de sistemas dinâmicos. 4. ART - Terapia
Antirretroviral. I. Chui, Danilo de Santana. II. Universidade Federal
do Amazonas III. Título



Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica

DECISÃO DA BANCA EXAMINADORA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

A **BANCA EXAMINADORA DE TCC**, nomeada pela Portaria nº 07/2022-FT/UFAM (0842539), em reunião realizada em 26 de janeiro de 2022, após a sessão de apresentação oral perante a Faculdade de Tecnologia/UFAM, conforme Resolução nº 02/2013 do Colegiado do Curso de Engenharia Mecânica, **APROVOU**, por unanimidade, o TCC do aluno **KAREN HANNA SCHOABA**, com o título "**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS NAS DINÂMICAS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV-1 E DO SISTEMA IMUNOLÓGICO**".

Prof. Dr. Danilo de Santana Chui
Orientador (DEMEC/UFAM)

Prof. Dr. Gustavo Cunha da Silva Neto
Membro (DEMEC/UFAM)

Prof. MSc. Junout Martins Louzada Neto
Membro (DEMEC/UFAM)

Em Manaus, 06 de fevereiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Danilo de Santana Chui, Professor do Magistério Superior**, em 06/02/2022, às 13:05, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Cunha da Silva Neto, Professor do Magistério Superior**, em 06/02/2022, às 22:59, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Junout Martins Louzada Neto, Professor do Magistério Superior**, em 07/02/2022, às 08:22, conforme horário oficial de Manaus, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufam.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0862789** e o código CRC **753740CE**.

Av. Octávio Hamilton Botelho Mourão - Bairro Coroado 1 Campus Universitário Senador Arthur Virgílio Filho, Setor Norte - Telefone: (92) 3305-1181
CEP 69080-900, Manaus/AM, cmecanica@ufam.edu.br

Para Lucas.

AGRADECIMENTOS

A minha família por sempre ter me apoiado nas minhas decisões e ter me dado todo o suporte possível nessa caminhada.

Ao meu avô, Osvaldo, por sempre lembrar de mim com tanto carinho.

Ao meu tio Vagner que me deu meios para que eu concluísse o curso.

Aos meus Mecamigos, Bianca D., Bianca O., Caio, Emanuel, Guilherme, Lucas M., que sempre estiveram presentes desde que eu cheguei em Manaus, e em especial à Myrna e ao Daniel, além da Kamilla. Sem vocês, eu não teria chegado até aqui.

À Thalita Luz, pelas longas horas de conversas sobre política que guiaram nossa jornada.

A José Leonardo e sua família, por terem me acompanhado durante a maior parte desse caminho.

Aos amigos que o estágio me proporcionou, Aline, Lucas M., Patrícia, Pedro e Ramon, por sempre embarcarem nas minhas viagens e estarem comigo, pelos incentivos e pelas horas que passamos juntos. Amo vocês.

Ao Lucas J. por ser a pessoa que mais acredita em mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Danilo Chui, pela orientação, paciência e confiança depositados em mim para realização desse trabalho, sei que não fui sempre fácil. Agradeço a todos os conselhos e apoio, dentro e fora da sala de aula, para a minha formação como profissional.

À Universidade Federal do Amazonas, por possibilitar a realização deste curso.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

“Há todo um velho mundo ainda por destruir e todo um novo mundo a construir. Mas nós conseguiremos, jovens amigos, não é verdade?”

(Rosa Luxemburgo)

RESUMO

SCHOABA, Karen Hanna. **Análise da influência de medicamentos antirretrovirais nas dinâmicas da infecção pelo vírus HIV-1 e do sistema imunológico. 2022. 61f.** Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Mecânica) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2022.

O presente trabalho tem como objetivo analisar diferentes modelos matemáticos que descrevem a dinâmica do comportamento do HIV-1 no organismo humano e sua interação com o sistema imunológico. Para a análise foram estudados modelos de terceira e quarta ordens que consideram células T-CD4+ saudáveis, células T-CD4+ infectadas e carga viral, além do estudo de modelos que consideram ação de terapia antirretroviral (ART) e realizadas simulações dos modelos em malha aberta através do software MATLAB utilizando método numérico Runge-Kutta de quarta ordem. Com parâmetros definidos na literatura existente, foram analisadas as respostas dinâmicas dos modelos e apontadas as diferenças entre eles. A partir das simulações foi definido um modelo alternativo que explique as fases de infecção do vírus para utilização em pesquisas de desenvolvimento de métodos de controle para infecção.

Palavras-chave: modelo matemático, HIV-1, controle de sistemas dinâmicos, ART.

ABSTRACT

SCHOABA, Karen Hanna. **Analysis of the influence of antiretroviral drugs on the dynamics of HIV-1 virus infection and on the immune system. 2022. 66f.** Undergraduate thesis (Mechanical Engineering) - Federal University of Amazonas, Manaus, 2022.

The present work aims to analyze different mathematical models that describe the dynamics of HIV-1 behavior in the human body and its interaction with the immune system. For analysis, third and fourth order models that consider healthy CD4+ T-cells, infected CD4+ T-cells and viral load were studied, in addition to the study of models that consider the action of antiretroviral therapy (ART) and simulations of the models performed in open loop through MATLAB software using fourth-order Runge-Kutta numerical method. With parameters defined in the existing literature, the dynamic responses of the models were analyzed and the differences between them were pointed out. From the simulations, an alternative model that explains the infection phases was defined for use in research for the development of infection control methods.

Keywords: mathematical model, HIV-1, ART, control of dynamic systems.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Interação entre HIV e células T-CD4+ segundo Perelson (1989).	24
2	Interação entre HIV e células T-CD4+ segundo modelo de McLean et al. (1991).	26
3	Interação entre HIV, células T-CD4+ saudáveis, células T-CD4+ infectadas e linfócitos T-CD8+.	28
4	Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T segundo modelo de Souza (1999).	30
5	Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T-CD8+ segundo modelo de Craig, Xia e Venter (2004).	31
6	Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T-CD8+ segundo modelo de Poli e Yang (2006).	33
7	Células T-CD4+ saudáveis de Perelson (1989).	37
8	Células T-CD4+ infectadas latentes de Perelson (1989).	38
9	Células T-CD4+ infectadas ativas de Perelson (1989).	39
10	Carga viral de Perelson (1989).	39
11	Resposta do modelo de Perelson (1989) considerando k_2 de ordem 10^{-2}	40
12	Resposta do modelo de Perelson (1989) considerando k_2 de ordem 10^{-3}	41
13	Células T-CD4+ saudáveis de Nowak e Bangham (1996).	42
14	Células T-CD4+ infectadas de Nowak e Bangham (1996).	43
15	Células T-CD8+/CTL de Nowak e Bangham (1996).	43
16	Carga viral de Nowak e Bangham (1996).	44
17	Células T-CD4+ saudáveis de Craig, Xia e Venter (2004).	45
18	Células T-CD4+ infectadas de Craig, Xia e Venter (2004).	46
19	Carga viral de Craig, Xia e Venter (2004).	46

20	Células T-CD4+ saudáveis de Poli e Yang (2006).	48
21	Células T-CD4+ infectadas de Poli e Yang (2006).	48
22	Carga viral do modelo de Poli e Yang (2006).	48
23	Resposta do modelo de Poli e Yang (2006) considerando γ de ordem 10^{-4}	49
24	Resposta do modelo de Poli e Yang (2006) considerando γ de ordem 10^{-5}	49
25	Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico forte e ação de terapia antirretroviral.	52
26	Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico fraco e ação de terapia antirretroviral.	52
27	Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico fraco com ação de terapia antirretroviral com 30% de eficácia.	54
28	Resposta dinâmica para sistema imunológico forte com ação de ART com início após 50 dias de exposição ao vírus.	55
29	Resposta dinâmica para sistema imunológico fraco com ação de ART com início após 50 dias de exposição ao vírus.	56
30	Resposta dinâmica para sistema imunológico forte utilizando Profilaxia Pós-Exposição.	57
31	Resposta dinâmica para sistema imunológico fraco utilizando Profilaxia Pós-Exposição.	57

LISTA DE TABELAS

1	Variáveis utilizadas nos modelos dinâmicos.	23
2	Parâmetros utilizados para simulação dos modelos dinâmicos em ma- lha aberta.	35
3	Variáveis de estado utilizadas em cada modelo.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ART	Terapia Antirretroviral
AZT	Zidovudine
CTL	Linfócitos T Citóxicos, T-CD8+
DEMEC	Departamento de Engenharia Mecânica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FT	Faculdade de Tecnologia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PI	Inibidores de Protease
RNA	Ácido Ribonucleico
RTI	Inibidores de Transcriptase Reversa
SI	Sistema Imunológico
UFAM	Universidade Federal do Amazonas

LISTA DE SÍMBOLOS

a	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ infectadas
b	Taxa de mortalidade de CTL/T-CD8+
c	Taxa de proliferação de CTL/T-CD8+ ao entrar em contato com HIV
d	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ saudáveis
e	Taxa de replicação de HIV ao encontrar com células saudáveis, similar à β
f	Taxa de mortalidade de HIV ao encontrar CTL
h	Taxa de mortalidade do HIV
k	Taxa de proliferação de HIV a partir de células infectadas
k_2	Taxa de ativação das células T-CD4+ latentes em ativas
m	Taxa de infecção de células T-CD4+ saudáveis em latentes
N	População viral dentro da células CD4+ antes de morrer
p	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ infectadas por ação de CTL
r	Taxa de crescimento de T-CD4+ considerando limite do organismo
s	Taxa de diminuição de precursores de T-CD4+
U	Ação medicamentosa para controle do HIV
u_1	Ação de RTI
u_2	Ação de PI
v	Carga viral
w	Células T-CD4+ infectadas latentes
x	Células T-CD4+ saudáveis/não-infectadas
y	Células T-CD4+ infectadas, em modelos que fazem distinção entre latentes e ativas, essa variável representa células infectadas ativas
z	Células T-CD8+/CTL do sistema imunológico.
β	Taxa de proliferação de células T-CD4+ infectadas

- γ Taxa de mortalidade do HIV por ação de células B
- λ Taxa de proliferação de células T-CD4+ saudáveis
- λ_2 Taxa de proliferação de células T-CD4+ saudáveis, considerando infecção pelo HIV

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	Sistema Imunológico	19
2.2	HIV/AIDS	20
2.3	HIV/AIDS no Brasil	22
2.4	Modelos Dinâmicos da Infecção do HIV	23
2.4.1	Modelo desenvolvido por Perelson (1989)	23
2.4.2	Modelo desenvolvido por McLean et al. (1991)	25
2.4.3	Modelo desenvolvido por Nowak e Bangham (1996)	27
2.4.4	Modelo desenvolvido por Souza (1999)	29
2.4.5	Modelo desenvolvido por Craig, Xia e Venter (2004)	31
2.4.6	Modelo desenvolvido por Poli e Yang (2006)	32
3	MATERIAIS E MÉTODOS	34
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
4.1	Simulação do modelo proposto por Perelson (1989)	37
4.2	Simulação do modelo proposto por Nowak e Bangham (1996)	41
4.3	Simulação do modelo proposto por Craig, Xia e Venter (2004)	45
4.4	Simulação do modelo proposto por Poli e Yang (2006)	47
4.5	Modelo da infecção por HIV com ação de medicamentos PI e RTI	51
5	CONCLUSÕES	58
5.1	Sugestões para trabalhos futuros	59

1 INTRODUÇÃO

Desde o começo da epidemia no início da década de 1980, 76 milhões de pessoas foram infectadas com o vírus da imunodeficiência humana e cerca de 33 milhões morreram de causa básica AIDS, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, fase mais avançada da infecção pelo HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). No Brasil, o número de casos de AIDS, desde a década de 80 foi de pouco mais de um milhão e o número de óbitos de causa básica AIDS foi de 360 mil. Nos últimos cinco anos, o número de casos de AIDS tem diminuído no Brasil, tendo maior incidência nas regiões Sudeste e Sul (MELO; MAKSUD; AGOSTINI, 2018; OMS, 2020; BRASIL, 2020).

Em 2020, de acordo com a UNAIDS (2021a), o número de pessoas estimadas que vivem com HIV era cerca de 37,6 milhões ao redor do mundo, com um crescimento de 1,7 milhões de novos casos neste ano e cerca de 690 mil óbitos decorrente de causa básica AIDS. Já no Brasil, cerca de 920 mil pessoas vivem com o HIV atualmente, e em 2019 foram diagnosticados quase 42 mil novos casos da infecção, segundo o Ministério da Saúde do BRASIL (2020).

O principal responsável pela infecção no Brasil é o HIV-1, uma vez que existem dois tipos de HIV: HIV-1 e HIV-2. O primeiro se estende globalmente, enquanto o segundo tipo é encontrado principalmente na África Ocidental, tendo menor transmissibilidade e probabilidade de evolução para AIDS. O HIV do tipo 1 é o responsável pela epidemia mundial, motivo pelo qual as pesquisas acerca do comportamento imunológico são mais abundantes acerca desse tipo. (NYAMWEYA et al., 2013).

Rachid e Schechter (2017) afirmam que o HIV foi identificado em 1983, e é um retrovírus, ou seja, é um vírus RNA que se replica em um processo de transcrição reversa, pela enzima transcriptase reversa, permitindo a transcrição de RNA em DNA, integrando-se à célula do hospedeiro. A OMS (2020), Organização Mundial da Saúde, complementa que esse vírus tem como alvo o sistema imunológico, enfraquecendo os sistemas de defesa dos indivíduos, o que tornou sua infecção de difícil controle no

começo da epidemia, quando ainda não havia tantos estudos a respeito. Além disso, o vírus possui a enzima protease que quebra proteínas em moléculas menores e garante replicação viral (MURI, 2014).

Com o passar dos anos, foram desenvolvidos diversos mecanismos a fim de se controlar a infecção e garantir qualidade de vida às pessoas vivendo com HIV. O principal deles é a criação de medicamentos para manter o nível de carga viral baixo no organismo. Craig, Xia e Venter (2004) afirmam que dois principais tipos de medicamentos foram desenvolvidos, os inibidores de transcriptase reversa (RTI) e inibidores de protease (PI). Esses medicamentos compõem a terapia antirretroviral e são os principais agentes de controle da infecção.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde - SUS, fornece o tratamento antirretroviral gratuitamente às pessoas vivendo com HIV no país independente da carga viral. Apesar disto, a taxa de aderência ao tratamento é de 73% e um dos principais preditores de não-aderência foi o número de pílulas combinado ao tempo de tratamento, que é a vida toda (NEMES; CARVALHO; SOUZA, 2004). Além disso, o SUS também fornece uma medida de prevenção que pode ser utilizada em caso de suspeita de exposição ao vírus, a Profilaxia Pós-Exposição (PEP), que consiste na utilização de medicamentos antirretrovirais em até 72h da exposição ao vírus e com duração de 28 dias (AIDS.GOV, 2021a). Esses mecanismos de controle da infecção são responsáveis pela não-infecção do indivíduo ao ser exposto ao vírus e pela diminuição da carga viral no organismo, e serão estudados para verificar a sua influência no comportamento da infecção.

A fim de estudar o comportamento da infecção, propõe-se o estudo de um sistema dinâmico da infecção por HIV em um indivíduo, considerando as células saudáveis e anticorpos do organismo e verificando o comportamento das variáveis, além de considerar ação medicamentosa como possível controle da infecção. Por ser o causador da epidemia mundial, neste trabalho será estudado o HIV-1 e será analisada a influência dos métodos de controle inibidor de protease (PI) e inibidor de transcriptase reversa (RTI).

O objetivo do presente trabalho é comparar modelos matemáticos da dinâmica do HIV encontrados na literatura de forma a explicar a evolução da doença e ação de medicamentos existentes para seu tratamento e controle, através de uma abordagem por modelagem de sistemas dinâmicos e teoria de controle. Além disso, será proposto um

modelo dinâmico que abrange parâmetros que não foram utilizados previamente em um único modelo. O estudo é baseado em revisão da literatura existente acerca de modelos matemáticos que expliquem o comportamento do HIV em um indivíduo. Os diferentes modelos existentes são analisados de acordo com sua resposta dinâmica e possuem seu comportamento descrito de modo a comparar os resultados e explicar os pontos de relevância biológica e propor um modelo que incorpore diferentes características dos modelos avaliados.

O trabalho está organizado da seguinte maneira: após a presente Introdução, o Capítulo 2 traz a revisão da literatura acerca da situação da infecção por HIV no Brasil, bem como definições sobre o sistema imunológico e o comportamento viral. O Capítulo 3 apresenta a metodologia utilizada para o desenvolvimento do trabalho e o Capítulo 4 apresenta a resposta dinâmica de diferentes modelos desenvolvidos encontrados na literatura e os resultados das análises para a simulação do modelo desenvolvido baseado na análise dos modelos já existentes. Por fim, no Capítulo 5, as conclusões são trazidas juntamente com as perspectivas e sugestões para trabalhos futuros.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistema Imunológico

O sistema imunológico é definido como o conjunto de células e moléculas intermediárias na resistência às infecções e possui como função fisiológica prevenir as infecções e eliminar as infecções já estabelecidas, além de exibir uma resposta imunológica ao atuar contra essas infecções por substâncias estranhas (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Abbas e Lichtman (2007) afirmam ainda que o sistema imune é dividido em dois tipos de imunidade, sendo essas a imunidade inata (ou natural) e a imunidade adquirida. O primeiro tipo consiste em mecanismos de defesa que já existem no organismo antes da infecção e possuem resposta rápida a infecções. A imunidade natural é composta por barreiras físicas e químicas, células fagocitárias (leucócitos que protegem a partir de ingestão), células dendríticas (capturam o invasor e apresentam antígenos), células assassinas naturais, proteínas do sangue e citocinas (proteínas secretadas por células que afetam o comportamento das demais células). Já a imunidade adquirida é estimulada pela exposição a agentes infecciosos e é chamada também de imunidade adaptativa, pois se adapta à infecção. Essa imunidade é caracterizada pela capacidade de reconhecer e responder à agentes microbianos e não microbianos, e de guardar informações sobre eles para reagir mais intensamente ao ser exposto à mesma infecção repetidamente.

A imunidade adquirida é composta por linfócitos, que são células que reconhecem e respondem a antígenos, e divide-se em imunidade humoral e imunidade celular. A imunidade humoral apresenta moléculas, chamadas de anticorpos, produzidas pelos linfócitos B, também chamados de células B. Tais anticorpos reconhecem antígenos, neutralizam a capacidade de infecção e os eliminam por mecanismos efetores. Já a imunidade celular é interposta por linfócitos T, que agem destruindo os micro-

organismos intracelulares ou as células infectadas para que não haja mais reservatórios de infecções (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

Segundo Abbas e Lichtman (2007), os dois principais subgrupos dos linfócitos T são as células T-CD4+ e os linfócitos T citotóxicos CD8+, que possuem receptores de antígenos e são mediadores da imunidade celular. As células T-CD4+ agem ao serem ativadas por um antígeno e secretarem uma citocina que estimula a proliferação de células T, que podem diferenciar-se em células efectoras e realizar múltiplas funções. Ainda, algumas células T-CD4+ estimulam respostas das células B ao permanecerem em órgãos linfoides após agir em infecções. Por sua vez, os linfócitos T-CD8+ se proliferam e se diferenciam em linfócitos citotóxicos, isto é, capazes de matar células que possuem micro-organismos em seu interior, por isso também chamados de CTL – linfócitos T citotóxicos.

2.2 HIV/AIDS

O HIV é o vírus da imunodeficiência humana, causador da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). O HIV é dividido em dois tipos, HIV-1 e HIV-2, o primeiro sendo o causador da epidemia mundial e mais patogênico, o segundo encontrado endemicamente na África Ocidental e com menor probabilidade de evolução para AIDS e menor transmissibilidade (NYAMWEYA et al., 2013).

Por ser um micro-organismo de rápida mutação, o HIV-1 é dividido em três grupos: M, N e O, sendo o grupo M o causador da epidemia mundial, como afirmam os pesquisadores Poli e Yang (2006). No Brasil, 90% das pessoas que vivem com HIV possuem HIV-1 do grupo M, subtipo B. (REIS et al, 2021)

Como o HIV é um retrovírus, isto é, é um vírus RNA que possui capacidade infecciosa ao transcrever seu RNA em DNA através da enzima transcriptase reversa, o vírus se integra ao genoma da célula do hospedeiro. Além disso, o HIV apresenta também a enzima protease, capaz de quebrar proteína em moléculas menores, facilitando a infecção. (RACHID; SCHECHTER, 2017)

Ao entrar no organismo, o vírus ataca as células T-CD4+ por ser reconhecido como substância estranha. Por sua vez, ao se deparar com essas células T-CD4+, o vírus as infecta de forma predominante. Como explicado por Abbas e Lichtman (2007), as T-CD4+ podem ativar as células B que produzem anticorpos, e uma vez que o HIV

infecta e prejudica as células T-CD4+, ele também prejudica a produção de anticorpos para o combate de micro-organismos, tanto o próprio vírus, como outros agentes causadores de doenças oportunistas (PERELSON, 1989). Ademais, as células T-CD4+ também auxiliam na ativação das células T-CD8+, dificultando ainda mais a resposta imune ao HIV, uma vez que com a diminuição da quantidade de células T-CD4+ suscetíveis no organismo, há menor ativação das células T-CD8+. (POLI; YANG, 2006)

A infecção evolui em fases características nos indivíduos. A fase de incubação, dura de três a seis semanas e os anticorpos começam a ser produzidos entre 8 e 12 semanas após a exposição ao vírus. Essa fase, também conhecida como infecção aguda, pode apresentar sintomas como os de uma gripe forte em alguns pacientes. Após isso, há um período de alta carga viral no organismo e dura em torno de seis meses. Após, há a fase latente do vírus, que é assintomática e apresenta alta interação entre o vírus e o sistema imune. Com essa interação ao longo dos anos, ocorre mutação viral em que os vírus se tornam mais resistentes que o sistema imune, caracterizando a fase sintomática inicial, em que os linfócitos T-CD4+ reduzem drasticamente e há o surgimento de sintomas como febre, diarreia, suores noturnos e emagrecimento. A última fase é caracterizada pelo desenvolvimento da AIDS, quando o HIV se sobrepõe ao sistema imune, com uma drástica redução da quantidade de células T-CD4+ do organismo (POLI; YANG, 2006; SAVI; SOUZA, 1999; AIDS.GOV, 2021b).

Com o passar dos anos, diversos medicamentos foram desenvolvidos para inibir a replicação do HIV, conhecidos como terapia antirretroviral (ART), uma vez que HIV são retrovírus. Os medicamentos desenvolvidos compreendem principalmente duas classes, inibidores de transcriptase reversa (RTI) e inibidores de protease (PI), as duas enzimas que fazem com que HIV seja tão infeccioso. Os RTI previnem a infecção de novas células, enquanto os PIs interferem na produção de novas infecções pelas células já infectadas (WODARZ; NOWAK, 2000).

De acordo com Carneiro e Elias (2018), além da aderência à terapia antirretroviral, há ainda uma medida de prevenção à infecção logo após a exposição ao vírus que é a Profilaxia Pós-Exposição (PEP). Como o vírus demora um tempo para iniciar a disseminação, pois inicialmente ele se replica nas células dendríticas da pele e mucosas para só depois atingir os vasos linfáticos, utiliza-se medicamentos antirretrovirais para impedir a replicação viral nesse intervalo e assim evitar a infecção.

A UNAIDS (2021b) estima que em 2020 havia 37,6 milhões de pessoas vivendo

com HIV no mundo todo, com maior quantidade de infecções na África e Ásia. No ano de 2020 houve diagnóstico de 1,5 milhão de novas infecções por HIV, o que representa uma queda de 30% de infecções em relação a 2010.

Além disso, em 2020 aproximadamente 690 mil pessoas morreram de causa básica AIDS, e a mortalidade relacionada à AIDS diminuiu em 42% desde 2010. Em relação ao acesso à terapia antirretroviral, 73% das pessoas vivendo com HIV tinham acesso ao tratamento em 2020, mais de 27 milhões de pessoas. (UNAIDS, 2021b)

2.3 HIV/AIDS no Brasil

O Ministério da Saúde do BRASIL (2020) estima que cerca de 920 mil pessoas vivem com HIV no país atualmente, com maior incidência nas regiões Sudeste e Sul, representando aproximadamente 65% dos casos da infecção no país. No ano de 2019 houve diagnóstico de quase 42 mil novos casos de infecção por HIV e pouco mais de 37 mil casos de AIDS, a fase mais avançada da infecção.

A infecção por HIV-1 no Brasil acomete mais pessoas do sexo masculino, com 69,4% dos casos, com uma razão de 26 homens vivendo com HIV para cada dez mulheres. O maior grupo etário de pessoas com infecção pelo HIV é a faixa de 20 a 34 anos com 52,7% dos casos (BRASIL, 2020).

De acordo com BRASIL (2020), as principais vias de infecção do HIV são as vias sexual, transmissão via drogas injetáveis, transfusão sanguínea e transmissão vertical, quando a mãe transmite o vírus para o recém-nascido no parto. Dessas, a via sexual foi a que mais transmitiu a infecção em homens e mulheres, representando 79,3% e 87,3% respectivamente.

A taxa de mortalidade padronizada no país é de 4,1 óbitos por 100 mil habitantes devido à causa-básica AIDS. O país registrou pouco mais de 349 mil óbitos por causa-básica AIDS desde o começo da epidemia, porém de 2009 a 2019 houve queda de 29,3% de mortalidade. Uma das causas da queda de mortalidade pode ser atribuída à distribuição gratuita de medicamentos antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1996 e garantindo tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV desde 2013 (BRASIL, 2020; OMS, 2020).

2.4 Modelos Dinâmicos da Infecção do HIV

Muitos sistemas podem ser representados através de modelos matemáticos, em que o comportamento do sistema é descrito na forma de equações diferenciais, funções de transferência e espaço de estados (NISE; SILVA, 2002).

Há mais de duas décadas pesquisadores desenvolvem modelos matemáticos para explicar e prever o comportamento do HIV no organismo e sua interação com o sistema imunológico. Primeiro apresenta-se os modelos de quarta ordem por um fator cronológico: foram os primeiro modelos desenvolvidos. Os modelos de terceira ordem são desenvolvidos a partir de simplificações dos modelos de quarta ordem.

Neste capítulo são apresentados modelos matemáticos desenvolvidos para descrever o comportamento viral e interação com sistema imunológico em alguns casos, e também interação com medicamentos. Os estudos mais recentes analisam o comportamento de modelos matemáticos baseados nos modelos apresentados nesse capítulo, motivo pelo qual são apresentados modelos de artigos anteriores a 2010. Em geral, os modelos do HIV e sistema imune são não-lineares pois possuem termos com multiplicação cruzada entre as variáveis de estado, descritas na tabela 1.

Símbolo	Descrição
x	Células T-CD4+ saudáveis/não-infectadas
y	Células T-CD4+ infectadas (em modelos que fazem distinção entre latentes e ativas, essa variável representa células infectadas ativas)
w	Células T-CD4+ infectadas latentes
v	Carga viral
z	Células T-CD8+/CTL do sistema imunológico

Tabela 1: Variáveis utilizadas nos modelos dinâmicos.

2.4.1 Modelo desenvolvido por Perelson (1989)

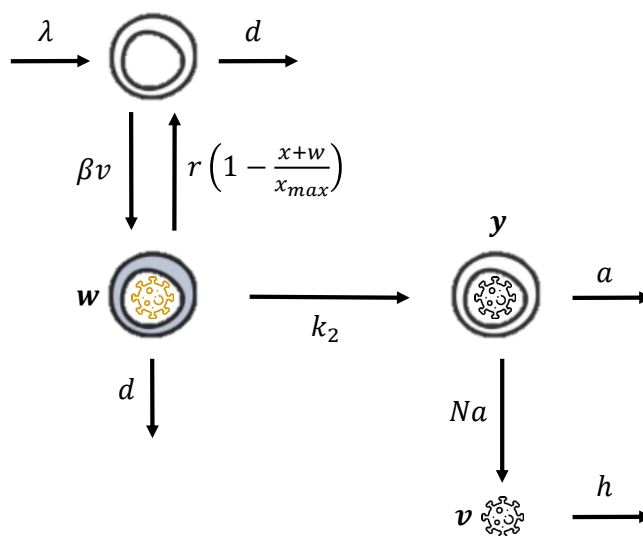
Um dos primeiros modelos dinâmicos propostos foi o modelo geral de Perelson (1989), em que ele estuda a interação do vírus com elementos do sistema imunológico. O autor propõe um modelo geral, em que há células T-CD4+, monócitos e macrófagos, sincícios, o próprio vírus e antígenos. Como Loreto e Azevedo-Pereira (2012) explicam, sincícios são células gigantes que resultam da fusão de células T-CD4+ não-infectadas com uma única célula infectada. Abbas e Lichtman (2007) explicam que

monócitos são células do sistema imune que defendem o organismo e são um tipo de leucócitos, enquanto os macrófagos derivam dos monócitos e possuem capacidade de fazer fagocitose e assim eliminar células estranhas ao organismo. Porém, o autor simplifica o modelo para um modelo de quarta ordem considerando apenas células saudáveis, latentes, infectadas ativas e população viral.

Esse modelo expandido que considera monócitos, macrófagos, sincícios e antígenos é simplificado para um modelo que considera apenas células T-CD4+ e vírus, uma vez que os monócitos e macrófagos são células que se fundem com sincícios que se apresentam em população muito menor que a de células saudáveis e latentes. E os antígenos e sua interação com o organismo podem ser representadas pelo próprio HIV que também são antígenos do organismo. (PERELSON, 1989)

A Figura 1 apresenta esquema da interação entre HIV e células T-CD4+ do modelo proposto por Perelson (1989).

Figura 1: Interação entre HIV e células T-CD4+ segundo Perelson (1989).



Fonte: Elaborado pela autora.

Esse modelo considera que as células saudáveis crescem à uma taxa constante (λ), morrem à uma taxa de mortalidade natural (d), possuem fator logístico que as impedem de crescer além do limite biológico ($rx(1 - \frac{x+w}{x_{max}})$) e possui uma taxa pela qual ela é infectada por vírus (βxv).

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv + rx \left(1 - \frac{x+w}{x_{max}} \right) \quad (2.1)$$

A partir da infecção pelo vírus, a célula pode virar latente (w) que igualmente varia com o tempo e apresenta também taxa de mortalidade (d) e taxa pela qual se tornam contaminantes (k_2).

$$\frac{dw}{dt} = \beta xv - dw - k_2 y \quad (2.2)$$

Ao se tornarem contaminantes, as células infecciosas agora também apresentam sua taxa de mortalidade natural (a).

$$\frac{dy}{dt} = k_2 w - ay \quad (2.3)$$

Por fim, a equação dinâmica do vírus considera que as células T-CD4+ infecciosas liberam vírus que estavam em seu interior (Nay), considera que o vírus possui mortalidade natural (h) e que infectam vírus saudáveis (βxv). Onde N representa a quantidade de vírus existentes dentro da célula T-CD4+.

$$\frac{dv}{dt} = \beta xv - hv + Nay \quad (2.4)$$

Então, o modelo dinâmico proposto por Perelson (1989) é descrito pelo sistema (2.5).

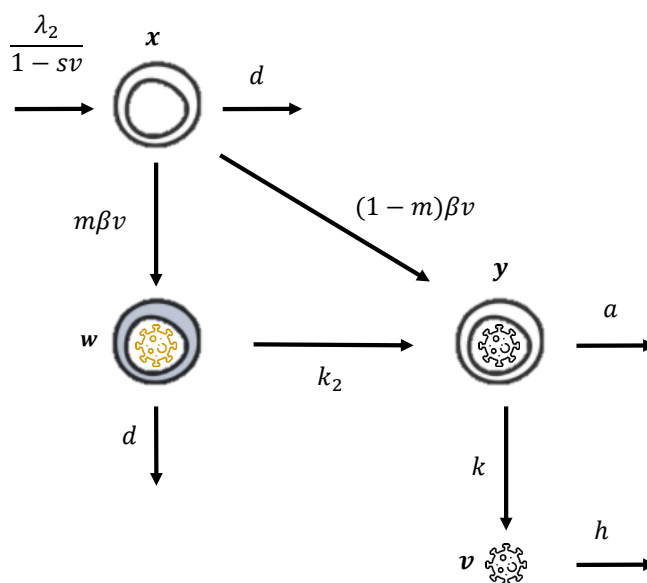
$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv + rx(1 - \frac{x+w}{x_{max}}) \\ \dot{w} &= \beta xv - dw - k_2 w \\ \dot{y} &= k_2 w - ay \\ \dot{v} &= Nay - \beta xv - hv \end{cases} \quad (2.5)$$

2.4.2 Modelo desenvolvido por McLean et al. (1991)

Após o desenvolvimento do modelo de Perelson (1989), os pesquisadores McLean et al. (1991) propuseram um modelo que descreve a interação da população viral, com as células receptoras T-CD4+ para estudar comportamento após o tratamento com o zidovudine (AZT), que é um dos principais medicamentos utilizados no tratamento da infecção do HIV, sendo um medicamento RTI que impede a infecção de novas células. O AZT não é apresentado no modelo como uma variável e sim estudado pelos autores através de variações dos parâmetros de taxa de mortalidade e taxa de infecção do modelo proposto.

Aqui, os autores desenvolvem um modelo similar ao modelo de Perelson (1989), tomando como variáveis células T-CD4+ saudáveis, infectadas latentes e infectadas contagiosas, além da população viral. A Figura 2 mostra o esquema do modelo proposto.

Figura 2: Interação entre HIV e células T-CD4+ segundo modelo de McLean et al. (1991).



Fonte: Alterado de McLean et al. (1991)

A população de células saudáveis cresce à uma taxa que leva em consideração o crescimento populacional de vírus, ou seja, a taxa de crescimento das células T-CD4+, que nos modelos anteriores era constante, aqui é afetada pela multiplicação vírus, o que faz com que essa taxa diminua em função do vírus ($\frac{\lambda_2}{1-sv}$); decresce com sua taxa de mortalidade (d) e à medida que são infectadas (βxv).

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\lambda_2}{1-sv} - dx - \beta xv \quad (2.6)$$

As células infectadas latentes, ou seja, as células recém-infectadas que ainda não produzem vírus, crescem à medida que são infectadas e viram latentes à uma taxa m , possuem igualmente a taxa de mortalidade das células saudáveis (d) e podem se

transformar em células infectadas ativas em uma taxa k_2 .

$$\frac{dw}{dt} = m\beta xv - dw - k_2w \quad (2.7)$$

As células infectadas ativas variam com a infecção de células saudáveis que podem virar ativas diretamente, porém é uma taxa muito menor pois a maioria vira latente $((1 - m)\beta xv)$, crescem com a ativação de células latentes (k_2w) e decrescem de acordo com sua taxa de mortalidade (a) .

$$\frac{dy}{dt} = (1 - m)\beta xv - ay + k_2w \quad (2.8)$$

Já a população viral cresce de acordo com as células infectadas ativas ao morrerem (ky) e decresce com a taxa de mortalidade dos vírus (hv) .

$$\frac{dv}{dt} = ky - hv \quad (2.9)$$

A partir das equações dinâmicas de cada variável, obtém-se o sistema dinâmico abaixo.

$$\begin{cases} \dot{x} &= \frac{\lambda_2}{1-sv} - dx - \beta xv \\ \dot{w} &= m\beta xv - dw - k_2w \\ \dot{y} &= (1 - m)\beta xv - ay + k_2w \\ \dot{v} &= ky - hv \end{cases} \quad (2.10)$$

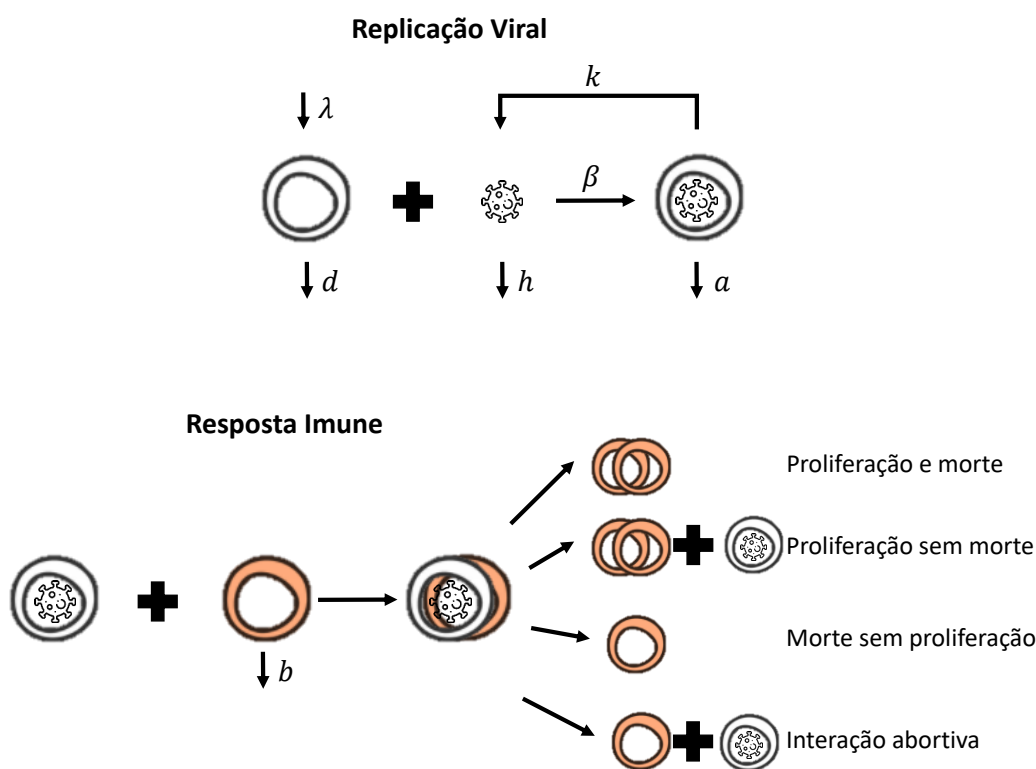
As diferenças entre o modelo estudado por McLean et al. (1991) e Perelson (1989) consistem basicamente na taxa de crescimento de células saudáveis e na taxa em que as células latentes podem se tornar ativas. Além disso, ao contrário de Perelson (1989), os autores estudam a influência de tratamento quimioterápico nos primeiros seis meses da doença, enquanto Perelson modela apenas a relação do vírus com as células receptoras sem considerar agentes externos (AZT). Embora esse o modelo não apresente variável indicando tratamento, os autores estudaram a ação medicamentosa através da simulação com a variações dos parâmetros do modelo, como aumentar e diminuir valores das taxas de mortalidade e taxas de infecção.

2.4.3 Modelo desenvolvido por Nowak e Bangham (1996)

O modelo de Nowak e Bangham (1996) é um dos modelos referência e utilizado atualmente para o estudo do comportamento do HIV e resposta imune do organismo.

Neste modelo, os autores consideram células T-CD4+ saudáveis e infectadas, população viral e resposta imune pelos linfócitos T-CD8+. A Figura 3 representa o esquema do modelo matemático desenvolvido pelos autores.

Figura 3: Interação entre HIV, células T-CD4+ saudáveis, células T-CD4+ infectadas e linfócitos T-CD8+.



Fonte: Alterado de Nowak e Bangham (1996).

Nesse modelo, a quantidade de células T-CD4+ varia de acordo com sua taxa de proliferação natural no organismo (λ), decresce com sua taxa de mortalidade (d) e também à medida que são infectadas ao entrar em contato com o vírus (βxv).

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta xv \quad (2.11)$$

As células infectadas, unificadas aqui sem distinção entre latentes e contagiosas, variam com a mesma taxa com que as saudáveis se tornam infectadas (βxv), decrescem de acordo com a taxa de mortalidade natural (a) e à medida que são atacadas pelas células T-CD8+ de defesa (pyz).

$$\frac{dy}{dt} = \beta xv - ay - pyz \quad (2.12)$$

A população de vírus livre no tempo aumenta a partir de células infectadas (k) e

decrece de acordo com sua taxa de mortalidade natural (h).

$$\frac{dv}{dt} = ky - hv \quad (2.13)$$

Já a resposta imune, representada pela ação de células T-CD8+, varia de acordo com a sua proliferação em resposta ao antígeno (cyz) e com sua taxa de mortalidade (b).

$$\frac{dz}{dt} = cyz - bz \quad (2.14)$$

Com essas definições, o modelo proposto por Nowak e Bangham (1996) é formado pelo modelo abaixo.

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - \alpha y - pyz \\ \dot{v} = ky - hv \\ \dot{z} = cyz - bz \end{cases} \quad (2.15)$$

2.4.4 Modelo desenvolvido por Souza (1999)

Souza (1999) desenvolveu um modelo matemático que explica a interação entre as células T-CD4+, as células T-CD8+ e a população viral. A Figura 4 mostra o esquema proposto pelo pesquisador.

Para a variação das células T-CD4+, o autor considera uma taxa de mortalidade dessas células (d), uma taxa pela qual as células T-CD4+ são infectadas (βxv) e a taxa de crescimento das células sem a presença de vírus, que ele considera sendo o simétrico da taxa de mortalidade.

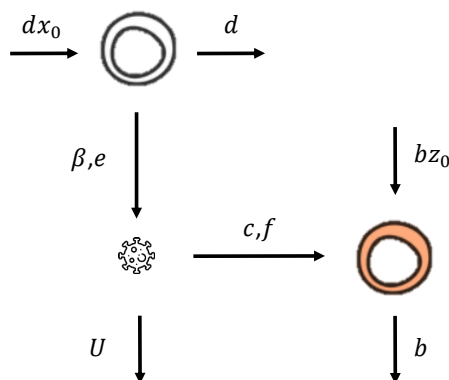
$$\frac{dx}{dt} = -dx - \beta xv + dx_0 \quad (2.16)$$

As células T-CD8+ possuem basicamente a mesma dinâmica que as células T-CD4+, possuindo uma taxa de mortalidade (b), uma taxa de proliferação ao encontrar-se com HIV (czv) - a mesma taxa c considerada para o modelo de Nowak e Bangham (1996), e taxa de crescimento das células sem ter contato com HIV (bz_0).

$$\frac{dz}{dt} = -bz + czv + bz_0 \quad (2.17)$$

Por fim, a dinâmica da população viral varia à medida que HIV infecta células T-CD4+ e assim libera mais vírus no organismo (exv) e à medida com que as células

Figura 4: Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T segundo modelo de Souza (1999).



Fonte: Elaborado pela autora.

T atacam as partículas virais encontradas (fzv). Um fator importante é que o modelo considera uma entrada de medicamento (U), o que faz com que o processo de destruição de vírus seja intensificado. O medicamento é simulado de forma para que diminua o crescimento viral.

$$\frac{dv}{dt} = exv - fzv - U \quad (2.18)$$

Assim, o sistema proposto por Souza (1999) é composto pelas três equações acima.

$$\begin{cases} \dot{x} = -dx - \beta xv + dx_0 \\ \dot{z} = -bz + czv + bz_0 \\ \dot{v} = exv - fzv - U \end{cases} \quad (2.19)$$

A simulação desse sistema sem a ação de medicamentos mostra que o comportamento das células T-CD4+ e das células T-CD8+ são oscilatórios com fases opostas entre si. Mostra também que o comportamento da população viral é cíclico com um formato de pulso, e mostra um comportamento parecido com a realidade, elevada viremia no começo da infecção e uma fase latente que dura alguns anos (SOUZA, 1999).

Os autores Ge, Tian e Lee (2005) também estudaram o comportamento de medicamento RTI (AZT) para tratamento de HIV segundo o modelo desenvolvido por Souza

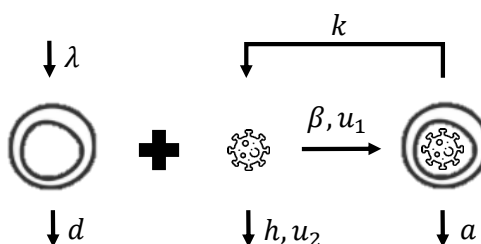
(1999). As simulações realizadas pelos autores mostraram a estabilidade do sistema em malha fechada e que à medida que a carga viral vai diminuindo, é possível diminuir a energia de controle, isto é, a redução de medicamentos.

2.4.5 Modelo desenvolvido por Craig, Xia e Venter (2004)

Craig, Xia e Venter (2004) propuseram um modelo com referência no modelo desenvolvido por Nowak e Bangham (1996). Esse modelo considera células T-CD4+ saudáveis, infectadas e população viral, porém não apresenta resposta das células T-CD8+. Ao contrário de Nowak e Bangham (1996), aqui apresenta-se ação medicamentosa através de PI e RTI como variáveis do modelo.

Para a população de células saudáveis e de vírus, a equação é a mesma proposta por Nowak e Bangham (1996). Porém para a população de células infectadas, leva em consideração a taxa pela qual as células se tornam infectadas e sua taxa de mortalidade natural. O esquema é parecido com o de Nowak e Bangham (1996) sem a resposta imune, conforme Figura 5.

Figura 5: Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T-CD8+ segundo modelo de Craig, Xia e Venter (2004).



Fonte: Alterado de Nowak e Bangham (1996)

Porém, aqui os autores introduzem a utilização de medicamentos PI e RTI, onde os medicamentos RTI agem aumentando a taxa de células saudáveis e diminuindo a taxa de células infectadas. Já os PI são utilizados diretamente na redução da população viral ao diminuir a taxa com que as células infectadas liberam vírus para o organismo.

Craig, Xia e Venter (2004) acrescentam o parâmetro $u_1\beta xv$ nas equações (2.11) e

(2.12) indicando ação de RTI. A equação (2.12) é alterada de forma que o termo pyz não apareça, pois o modelo não considera T-CD8+. Além disso, o autor acrescenta o termo u_2ky na equação (2.13) para modelar ação de PI.

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv + u_1\beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - u_1\beta xv \\ \dot{v} = ky - hv - u_2ky \end{cases} \quad (2.20)$$

A ação de medicamentos RTI e PI, representada pelas variáveis de entrada u_1 e u_2 respectivamente, variam de 0 a 1 representando a eficácia dos medicamentos. Para a simulação do modelo, é considerado o valor de 0,25 indicando uma eficácia de 25%, de acordo com os valores adotados por Craig, Xia e Venter (2004).

2.4.6 Modelo desenvolvido por Poli e Yang (2006)

Poli e Yang (2006) desenvolveram um sistema dinâmico de terceira ordem que considera as células saudáveis, as células infectadas T-CD4+ e a população viral.

Os autores descrevem a taxa de variação das células saudáveis da mesma forma que Nowak e Bangham (1996), na equação (2.11).

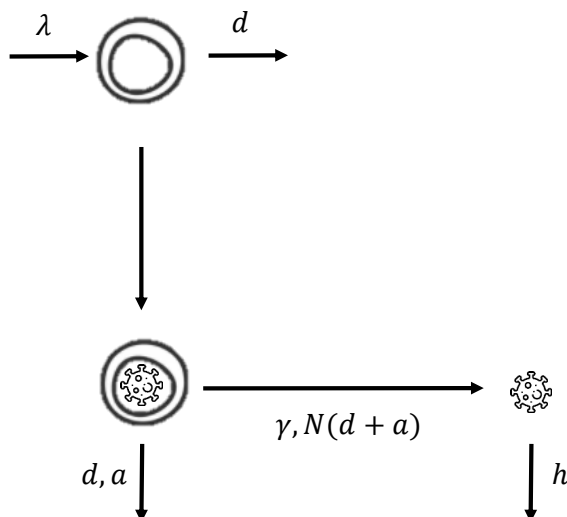
As células já infectadas crescem à medida que células suscetíveis são infectadas (βxv) e decrescem com uma mesma taxa de mortalidade das células suscetíveis (d) e com um adicional por serem infectadas e receptoras de vírus que as usam para se proliferar (a).

$$\frac{dy}{dt} = \beta xv - dy - ay \quad (2.21)$$

A taxa de variação da população viral cresce de acordo com a liberação de vírus pelas células infectadas ($N(d + a)y$), decresce de acordo com sua taxa de mortalidade natural (h) e com a taxa de anticorpos produzidos pelas células B que são ativadas pelas células T-CD4+ (γ). Da mesma forma que no modelo proposto por Perelson (1989), o N representa a quantidade de vírus existente no interior da célula T-CD4+ antes da liberação.

$$\frac{dv}{dt} = N(d + a)y - \gamma yv - hv \quad (2.22)$$

Figura 6: Interação entre HIV, células saudáveis e linfócitos T-CD8+ segundo modelo de Poli e Yang (2006).



Fonte: Elaborado pela autora.

Assim, o modelo proposto é como segue em 2.23

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - dy \\ \dot{v} = N(d+a)y - \gamma yv - hv \end{cases} \quad (2.23)$$

Aqui, uma diferença em relação aos outros modelos, é que apesar dos autores não considerarem a ação do sistema imune como uma variável, eles consideram a resposta que as próprias células receptoras ajudam a ter via ativação de células B, através da variável γ .

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A partir do estudo dos modelos desenvolvidos por diversos autores ao longo dos anos são realizadas simulações em malha aberta dos modelos a fim de comparar e analisar suas respostas de acordo com variações nos parâmetros.

A metodologia do trabalho seguirá os seguintes passos:

1. Examinar diferentes modelos matemáticos existentes da dinâmica do HIV;
2. Examinar modelos com variáveis que representam ação de medicamentos;
3. Simular cenários para comportamento dinâmico;
4. Comparar os modelos indicando vantagens e desvantagens de cada um;
5. Propor um modelo que agregue diferentes características dos modelos estudados e explique as fases da infecção.

Para a simulação dos modelos matemáticos é utilizada aproximação Runge-Kutta de 4ª ordem, um método utilizado para solução numérica de equações diferenciais ordinárias. Os modelos consideram valor inicial de células T-CD4+ saudáveis como sendo λ/d e carga viral inicial de 1 cópia/mm³, indicando o início da infecção no organismo. Para células infectadas, o valor inicial é sempre nulo, indicando que o indivíduo estava saudável e o comportamento analisado é após a infecção. As demais variáveis utilizadas são discutidas nos diferentes modelos.

O valor considerado de λ/d para condição inicial de células T-CD4+ é baseado no ponto de equilíbrio trivial do modelo de Nowak e Bangham (1996), isto é, a condição em que o indivíduo ainda não foi exposto ao vírus. Já a condição inicial para carga viral de 1 cópia/mm³ foi utilizada para fins de simulação.

A Tabela 2 descreve os parâmetros utilizados nos modelos e os valores utilizados para sua simulação.

Tabela 2: Parâmetros utilizados para simulação dos modelos dinâmicos em malha aberta.

Símbolo	Significado	Valor atribuído	Referência do valor atribuído
λ	Taxa de proliferação de células T-CD4+ saudáveis	10mm ³ /dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
d	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ saudáveis	0,02/dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
β	Taxa de proliferação de células T-CD4+ infectadas	mm ³ /cópia*dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
a	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ infectadas	0,24/dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
p	Taxa de mortalidade de células T-CD4+ infectadas por ação de CTL	1 mm ³ /cópia*dia	(NOWAK; BANGHAM, 1996))
k	Taxa de proliferação de HIV a partir de células infectadas	100 cópias/célula*dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
u	Taxa de mortalidade do HIV	2,4/dia	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
c	Taxa de proliferação de CTL/T-CD8+ ao entrar em contato com HIV	0,02mm ³ /células*dia	(NOWAK; BANGHAM, 1996)
b	Taxa de mortalidade de CTL/T-CD8+	0,05/dia	(NOWAK; BANGHAM, 1996)
r	Taxa de crescimento de T-CD4+ considerando limite do organismo	0,108/dia	(MCLEAN et al., 1991)
k_2	Taxa de ativação das células T-CD4+ latentes em ativas	1,2*10 ⁻⁴ células/dia	(MCLEAN et al., 1991)
N	População viral dentro da células T-CD4+ antes de morrer	700 cópias	(PERELSON, 1989)
m	Taxa de infecção de células T-CD4+ saudáveis em latentes	0,9/dia	(MCLEAN et al., 1991)
e	Taxa de replicação de HIV ao encontrar com células saudáveis, similar à	0,01/ano	(SOUZA, 1999)
f	Taxa de mortalidade de HIV ao encontrar CTL	0,045/ano	(SOUZA, 1999)
U	Ação medicamentosa para controle do HIV		
γ	Taxa de mortalidade do HIV por ação de células B	2,410 ⁻⁵ - 2,410 ⁻⁷ /ano	
u_1	Ação de RTI	0-1	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
u_2	Ação de PI	0-1	(CRAIG; XIA; VENTER, 2004)
λ_2	Taxa de proliferação de células T-CD4+ saudáveis, considerando infecção pelo HIV	2,86 10 ⁻⁷ células/mm ³ *dia	(MCLEAN et al., 1991)
s	Taxa de diminuição de precursores de T-CD4+	6,1610 ⁻⁷ /dia	(MCLEAN et al., 1991)

Fonte: Elaborado pela autora.

Para as simulações do modelo proposto por Perelson (1989), foi considerado um cenário em que há variação da taxa de ativação das células latentes (k_2), para identificar a influência desse parâmetro na resposta dinâmica.

Para as simulações do modelo proposto por Nowak e Bangham (1996), há a variação da taxa de proliferação de células T-CD8+ do sistema imunológico ao encontrar com cópias de HIV (c). Para o caso em que não há ação de CTL, utiliza-se $c = 0$, já para os casos onde há ação de CTL, considera-se $c = 0,02$ para uma resposta fraca do sistema imunológico enquanto $c = 0,04$ é considerado para uma resposta forte do sistema imunológico, baseado nas considerações de Nowak e Bangham (1996).

No modelo proposto por Craig, Xia e Venter (2004), são simulados cenários para diferentes métodos de controle de terapia antirretroviral. São simulados os casos sem ação de medicamentos, com ação de somente um tipo de medicamento (RTI ou PI) da terapia, e ação de medicamentos combinados para avaliar a influência da ação medicamentosa no controle da infecção. Nesse caso, considera-se ação de medicamentos a partir do quinquagésimo dia, adicionando uma entrada em degrau dos medicamentos RTI (u_1) e PI (u_2).

Já para o modelo de Poli e Yang (2006), varia-se o parâmetro γ , que representa a taxa de mortalidade de vírus com ação de células B da imunidade celular.

A Tabela 3 apresenta as variáveis de estado utilizadas nos diferentes modelos propostos pelos autores.

Tabela 3: Variáveis de estado utilizadas em cada modelo.

		Perelson (1989)	Nowak e Bangham (1996)	Craig et. al (2004)	Poli e Yang (2006)
x	T-CD4+ Saudáveis	Sim	Sim	Sim	Sim
w	T-CD4+ Infectadas Latentes	Sim	Não	Não	Não
y	T-CD4+ Infectadas Ativas	Sim	Sim	Sim	Sim
z	T-CD8+ (CTL)	Não	Sim	Não	Não
v	HIV	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: Elaborado pela autora.

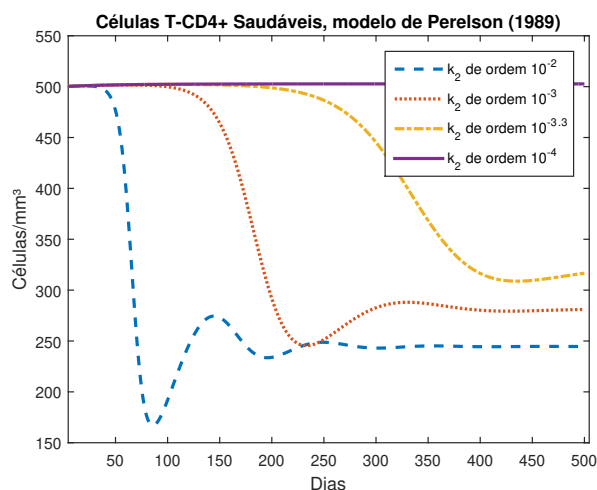
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Simulação do modelo proposto por Perelson (1989)

As figuras 7 a 12 mostram o comportamento dinâmico das células T-CD4+ saudáveis, latentes, infectadas ativas e população viral de acordo com o modelo proposto por Perelson (1989). Nessas simulações utiliza-se número máximo de células T-CD4+ como 750 células/mm³, que cresce entre 50% e 100% da população inicial como explicado por Perelson (1989).

A Figura 7 representa o comportamento das células T-CD4+ não infectadas para diferentes valores de taxa de ativação das células latentes em infectadas (k_2). O gráfico mostra que quanto menor k_2 , o número de células T-CD4+ saudáveis estabiliza em uma quantidade maior que quando a taxa de ativação das células latentes é maior. Isso indica que para um paciente saudável, é melhor que a taxa de ativação das células latentes seja menor, o que faz sentido, pois se as células infectadas demoram mais para se tornarem ativas, elas demoram mais para iniciar a infecção de outras células.

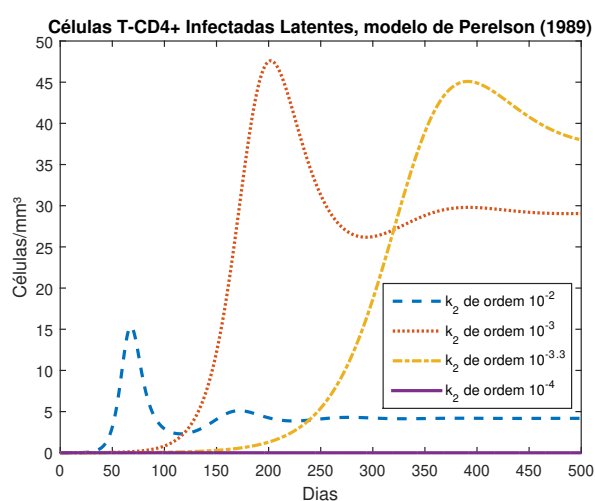
Figura 7: Células T-CD4+ saudáveis de Perelson (1989).



Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 8 representa o comportamento dinâmico das células T-CD4+ recém-infectadas, que apresentam um comportamento latente. A simulação não apresenta um comportamento padrão das células T-CD4+ infectadas latentes. Para o maior valor simulado de k_2 , o pico de células latentes ocorre mais cedo e tem amplitude menor do que para o caso de k_2 de ordem 10^{-3} . Isso ocorre pois o caso em que a taxa de ativação das células latentes é menor, o vírus demora mais para começar a infecção, justamente porque as células T-CD4+ ao serem infectadas, possuem uma capacidade menor de se tornarem ativas e infectarem outras células.

Figura 8: Células T-CD4+ infectadas latentes de Perelson (1989).



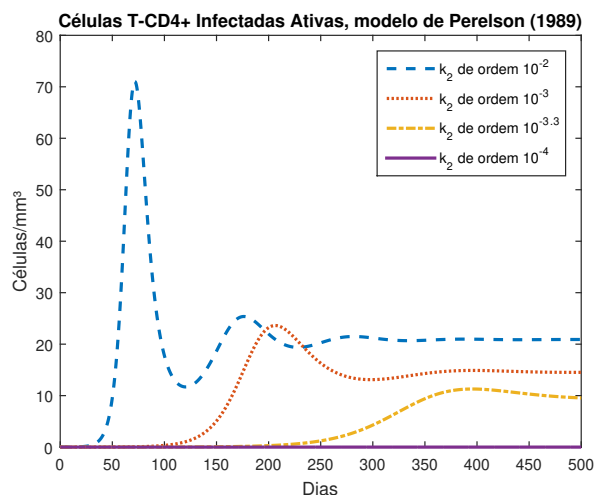
Fonte: Elaborado pela autora.

Para o maior valor de k_2 , as células latentes tiveram um pico em torno de 50 dias e estabilizaram em menos de 5 células/mm³. Com relação ao tempo de pico, o valor é condizente com a realidade, uma vez que é em torno de sete semanas que ocorre a infecção aguda, porém sem ação de medicamentos, dificilmente o valor de carga viral estabilizaria em valores tão baixos a ponto de serem indetectáveis. O maior valor de células latentes foi encontrado com o valor intermediário de k_2 , pois nesse caso o valor de células infectadas latentes é maior que o de células ativas, porque a taxa de ativação é menor e as células passam mais tempo como latentes não infectando outras células.

As células infectadas ativas têm seu comportamento mostrado na Figura 9. Quanto maior a taxa de ativação das células latentes, as células ativas possuem um tempo de pico mais rápido e estabilizam em valores maiores também, como é de se esperar. Para valores de k_2 abaixo de ordem 10^{-4} , o número de células ativas/mm³ é nulo.

O comportamento viral, como mostra a Figura 10, é semelhante ao de células in-

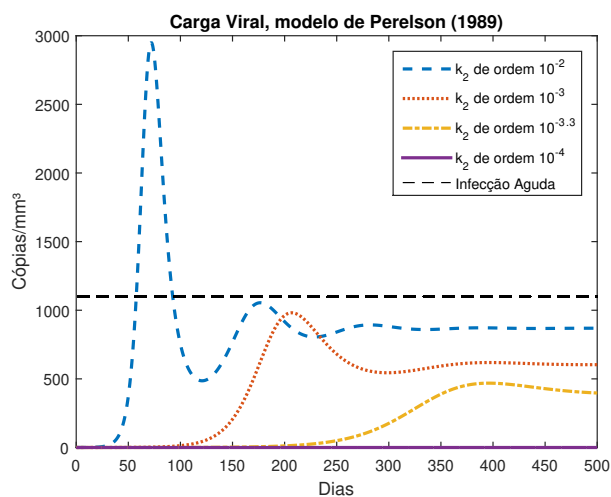
Figura 9: Células T-CD4+ infectadas ativas de Perelson (1989).



Fonte: Elaborado pela autora.

fectadas ativas. As Figuras 11 e 12 mostram a resposta dinâmicas das quatro variáveis no mesmo gráfico. À medida em que as células saudáveis são infectadas, o número de vírus sobe até atingir seu pico, quando o número de células saudáveis atinge seu menor valor. Após esse pico, época em que o paciente está sujeito a passar pela fase de infecção aguda, os valores de células T-CD4+ e HIV livres no tempo estabilizam. De acordo com Cyrino et al. (2021), a pessoa vivendo com HIV apresenta sintomas entre duas e seis semanas após a infecção, ou seja, pouco antes dos quinquagésimo dia após a infecção. Como os parâmetros dos modelos adotados são estimativas dos autores dos artigos (Tabela 2), o tempo de pico que indicaria a infecção aguda está defasado em cerca de 30 dias, porém o modelo consegue indicar a fase aguda da infecção pelo HIV.

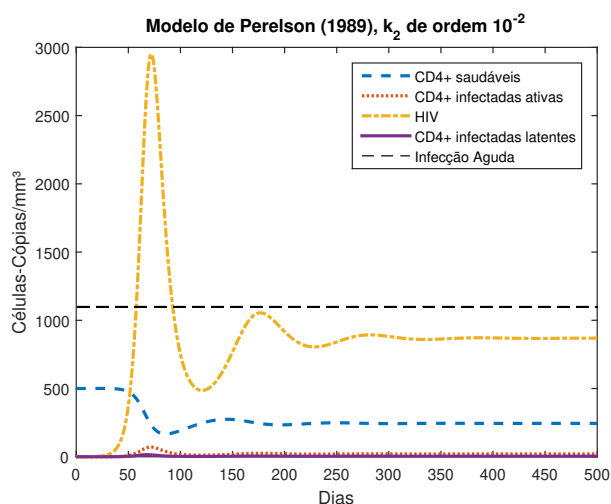
Figura 10: Carga viral de Perelson (1989).



Fonte: Elaborado pela autora.

O modelo mostra que a população viral estabiliza em valores maiores à medida que a taxa de ativação das células infectadas é maior, enquanto a população de células saudáveis estabiliza em valores menores, o que faz sentido, uma vez que as células estão se tornando mais infecciosas.

Figura 11: Resposta do modelo de Perelson (1989) considerando k_2 de ordem 10^{-2} .



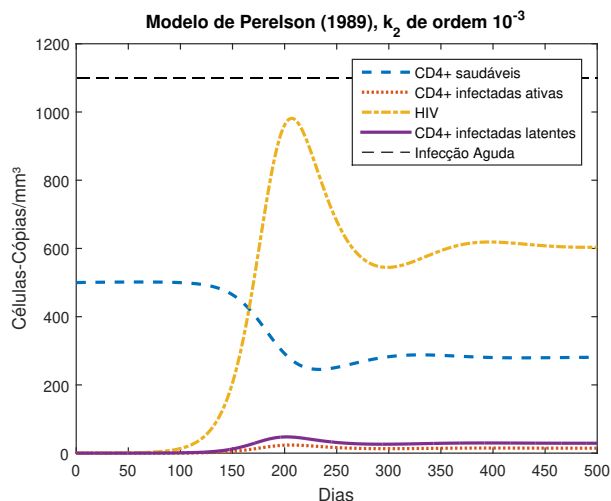
Fonte: Elaborado pela autora.

Com a maior taxa de ativação das células latentes (k_2 de ordem 10^{-2}), o primeiro pico de viremia que coincide com o menor valor de células saudáveis representa a infecção aguda dos pacientes. Aqui, a infecção aguda está representada pela linha pontilhada, indicando que ao ultrapassar esse limite de carga viral, há presença de sintomas. O valor definido para o limite da infecção aguda é de 1100 cópias/ml, esse valor foi escolhido como um valor arbitrário entre k_2 de ordem 10^{-2} e k_2 de ordem 10^{-3} . Esses valores de taxa de ativação podem representar sistema imunológico fraco e forte, e assim esse modelo compensa a falta de modelagem da variável para sistema imunológico com o parâmetro k_2 . Após esta etapa, o modelo estabiliza para valores de HIV maiores que os de células saudáveis, indicando que o paciente desenvolveria AIDS logo após a infecção aguda, pulando a fase assintomática que ocorre nos pacientes. Isto ocorre pois o modelo desenvolvido por Perelson (1989) não considera a ação do sistema imunológico por células citotóxicas T-CD8+ que agem contra a infecção viral.

Com uma taxa de ativação menor, k_2 de ordem 10^{-3} , o pico de carga viral demora o dobro de tempo para acontecer e ele é muito menor, indicando que o paciente não desenvolveria sintomas, não enfrentando a fase de infecção aguda. Porém, somente a taxa de ativação menor não é o suficiente para o organismo controlar a infecção, pois

a carga viral permanece em maior quantidade que as células T-CD4+ saudáveis, como mostra a Figura 12.

Figura 12: Resposta do modelo de Perelson (1989) considerando k_2 de ordem 10^{-3} .



Fonte: Elaborado pela autora.

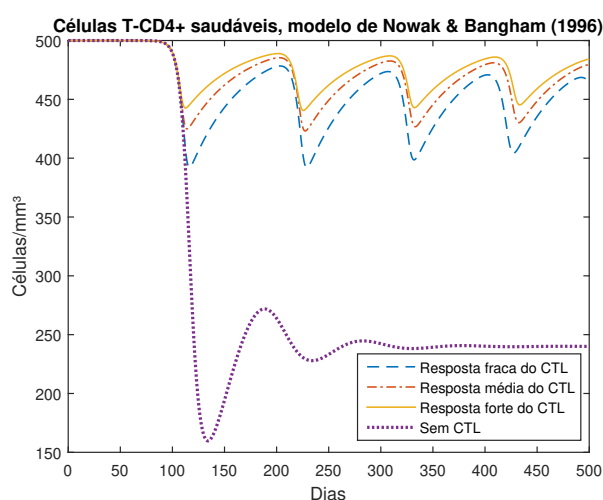
Em suma, quanto maior a taxa de ativação de células latentes em infecciosas ativas, o modelo apresenta um pico de viremia mais elevado, o que faz sentido uma vez que as células infectadas se tornam mais ativas e infectam mais células. Para o menor valor de k_2 simulado, o modelo não apresenta um alto pico de viremia e as células T-CD4+ saudáveis são estáveis em seu valor de entrada, indicando que quanto menor a taxa de ativação das células infectadas, melhor para o paciente. Inclusive, medicamentos desenvolvidos para o controle da infecção agem impedindo que as células infectadas infectem mais células, e assim controle o número de vírus, como é o caso dos inibidores de protease.

4.2 Simulação do modelo proposto por Nowak e Bangham (1996)

O modelo proposto por Nowak e Bangham (1996) é simulado para quatro casos: onde não há presença de CTL, isto é, células T-CD8+ do sistema imunológico, em que o valor inicial de CTL é nulo; e com a presença de CTL em diferentes níveis, quando o modelo considera valor inicial de 1 célula/mm³ para quantidade de células T-CD8+. Considera-se uma resposta do sistema imunológico fraco $c = 0,02$, médio como $c = 0,03$ e forte como $c = 0,04$ nas simulações.

A Figura 13 apresenta o comportamento das células T-CD4+ saudáveis para o caso com e sem ação das células citotóxicas T-CD8+. Quando não há resposta imunológica por CTL (T-CD8+), o número de células ativas decresce de uma forma mais rápida e estabiliza em valores menores. Com a ação de CTL, o comportamento de células saudáveis é cíclico com duração de pouco mais de 100 dias cada ciclo, apresentando quedas de no máximo 20% de seu valor inicial. Quanto mais forte é a resposta do sistema imunológico, maiores as quantidades de células saudáveis, o que faz sentido uma vez que o sistema imune inibe novas infecções.

Figura 13: Células T-CD4+ saudáveis de Nowak e Bangham (1996).



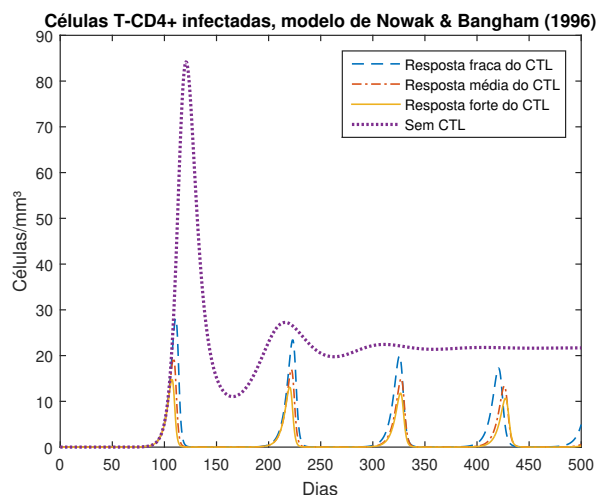
Fonte: Elaborado pela autora.

As células infectadas possuem comportamento contrário ao das células saudáveis, o que é de se esperar, uma vez que a população de células saudáveis cai à medida que as células tornam-se infectadas, como mostra a Figura 14.

A Figura 15 mostra que as células T-CD8+ ou linfócitos T citotóxicos, CTL, apresentam também comportamento cíclico e são ativados à medida que o número de células saudáveis decresce e o de infectadas e vírus sobe, justamente para combater a infecção e proteger o hospedeiro.

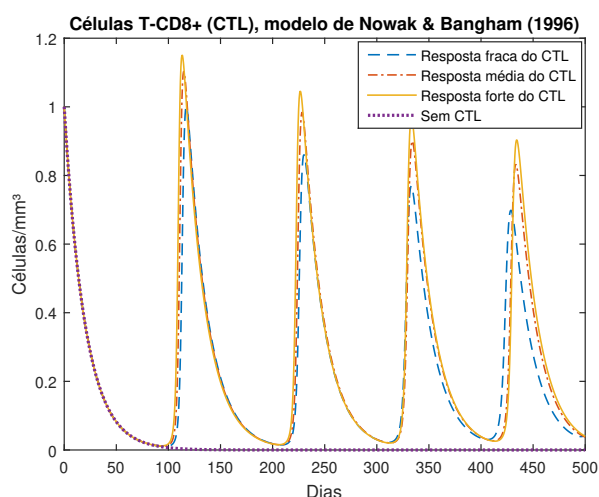
A carga viral, de acordo com a Figura 16, sem a presença de CTL possui seu pico de viremia em torno de 50 dias de infecção, e por ter um valor alto, que ultrapassa muito a quantidade de células T-CD4+ saudáveis, indica a fase de infecção aguda. Com a presença das CTLs, o valor de pico da carga viral é em torno de 30% do valor de pico sem CTL, o que indica a importância da resposta imunológica forte do organismo. A infecção aguda ocorre para o caso em que não há resposta imunológica

Figura 14: Células T-CD4+ infectadas de Nowak e Bangham (1996).



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 15: Células T-CD8+/CTL de Nowak e Bangham (1996).



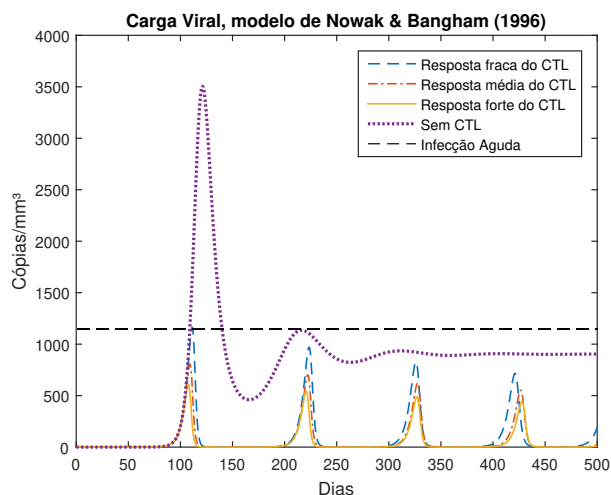
Fonte: Elaborado pela autora.

do organismo ou com uma resposta imunológica fraca. Se o indivíduo possui uma resposta imunológica maior, ele nem enfrenta infecção aguda e a fase inicial passa despercebida.

Para o caso sem ação do sistema imunológico, o pico de viremia ocorre mais cedo e é muito maior, como já falado anteriormente. Nesse caso, é como se após a fase de infecção aguda, a infecção evoluísse direto para a fase de AIDS, uma vez que o valor da carga viral estabiliza em valores muito maiores que o valor de células saudáveis, semelhante ao que ocorre em Perelson (1989).

Com a ação do sistema imune através de CTL, a carga viral possui picos muito

Figura 16: Carga viral de Nowak e Bangham (1996).



Fonte: Elaborado pela autora.

menores enquanto as células saudáveis possuem valores maiores em relação ao caso sem sistema imunológico. Para o caso com sistema imunológico fraco, o indivíduo apresenta infecção aguda na fase inicial, enquanto pessoas com sistema imune médio e altos não apresentam infecção aguda e a exposição ao vírus passa despercebida pelos indivíduos. A carga viral diminui com o passar do tempo pela ação constante das células T-CD8+ e a quantidade de células saudáveis nunca é menor que 30% do valor do pico de viremia.

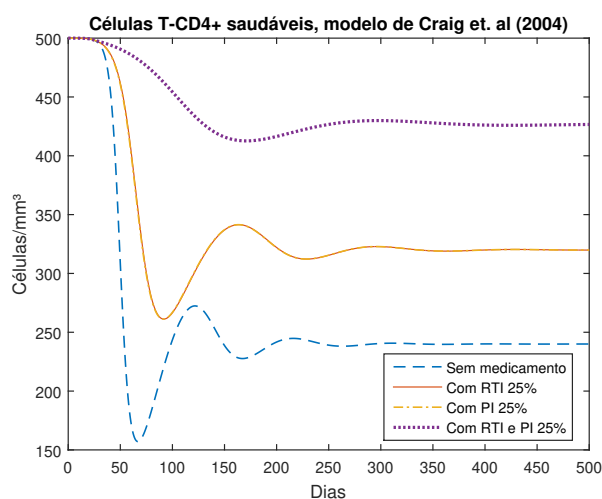
O comportamento dinâmico indica que a interação entre SI e o HIV possui forma cíclica, de forma que durante a maior parte do tempo, a carga viral é menor que a quantidade de células saudáveis livres no organismo. De tempos em tempos, a carga viral ultrapassa a quantidade de células saudáveis, mas o sistema imunológico ativa as células T-CD8+ que controlam a infecção e fazem com que a carga viral diminua.

É importante perceber que à medida que a resposta do sistema imunológico é maior, o pico de carga viral é menor e a quantidade de células saudáveis se torna sempre maior que a quantidade de vírus mais rápido, ou seja, o próprio organismo consegue contornar a infecção e impedir evolução para AIDS. Mas, se isso acontece, por que as pessoas evoluem para AIDS ainda assim? Uma hipótese é a de que com o passar do tempo, as pessoas se expõem a outras infecções, como uma gripe, que debilitam o sistema imunológico e o HIV se aproveita da oportunidade para se proliferar de forma que o sistema imunológico não consiga controlá-lo.

4.3 Simulação do modelo proposto por Craig, Xia e Venter (2004)

O modelo proposto por Craig, Xia e Venter (2004) considera ação de medicamentos RTI e PI. A Figura 17 mostra o comportamento das células T-CD4+ saudáveis com diferentes aplicações dos medicamentos. Quando não há ação de medicamentos, isto é u_1 e u_2 são zero, o comportamento das células saudáveis é igual ao do modelo de Nowak e Bangham (1996). Os autores utilizam 25% de eficácia para a simulação dos medicamentos, motivo pelo qual as simulações são com esses valores. Considera-se aplicação de medicamento a partir do quinquagésimo dia, pois é nesse período em que pode ocorrer sintomas da infecção aguda. Com aplicação de RTI com 25% de eficácia e PI nulo a ação é quase igual ao inverso, isto é, PI com 25% de eficácia e sem dosagem de RTI, com a quantidade de células saudáveis estabilizando em um número mais alto do que sem medicamento. Quando há ação de medicamentos combinados, ambos com 25% de eficácia, a quantidade de células saudáveis cai 50% de seu valor inicial e estabiliza em valores muito maiores do que as simulações anteriores. Já as células infectadas, possuem o comportamento contrário ao das células suscetíveis, como é de se esperar, apresentado na Figura 18.

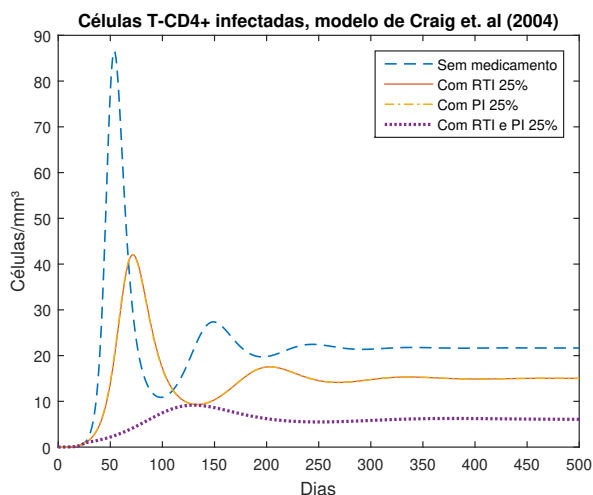
Figura 17: Células T-CD4+ saudáveis de Craig, Xia e Venter (2004).



Fonte: Elaborado pela autora.

Semelhante ao comportamento das células infectadas, a Figura 19 mostra a carga viral. Esta apresenta seu maior pico quando não há utilização de medicamentos. Nesse caso, como a carga viral é muito superior ao número de células saudáveis, há infecção aguda e presença de sintomas. À medida que se aplica doses combinadas, o pico de

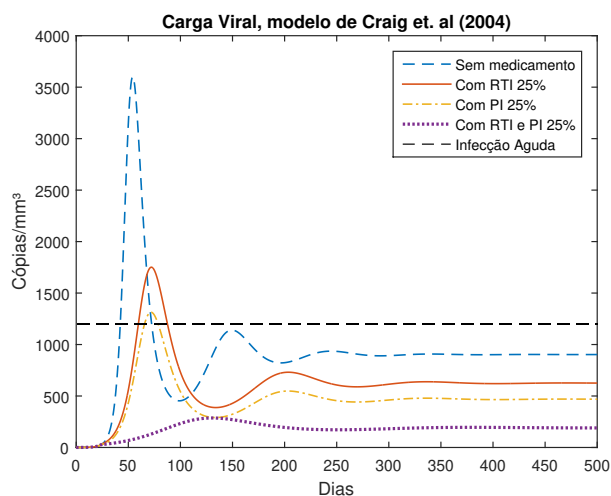
Figura 18: Células T-CD4+ infectadas de Craig, Xia e Venter (2004).



Fonte: Elaborado pela autora.

viremia é menor e o valor da carga viral estabiliza em valores menores ao da quantidade de células saudáveis, o que indica que os medicamentos conseguem controlar a infecção de modo que não há ocorrência de sintomas nem evolução para AIDS. Isso indica a importância de se descobrir cedo a infecção e começar o tratamento o quanto antes para que a infecção não evolua e o paciente se mantenha saudável com carga viral controlada. Porém, como nem todos os pacientes apresentam sintomas devido uma resposta mais forte do sistema imunológico, algumas pessoas vivendo com HIV só irão descobrir o seu diagnóstico após anos, quando o já se passou a fase latente da infecção e se inicia o estágio de AIDS.

Figura 19: Carga viral de Craig, Xia e Venter (2004).



Fonte: Elaborado pela autora.

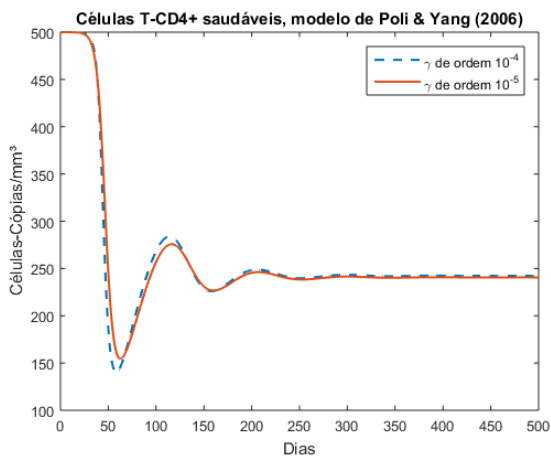
A principal diferença do modelo proposto por Craig, Xia e Venter (2004) em relação aos outros é justamente a consideração de medicação em doses constantes. Aqui, percebe-se que com a utilização de um tipo de medicamento apenas já há uma brusca redução no pico de viremia, apesar da pessoa vivendo com HIV ainda presenciar sintomas da fase aguda. Porém, ao fazer uso da terapia antirretroviral com medicamento combinado, o indivíduo não passa pela infecção aguda e seu nível de células T-CD4+ saudáveis e quantidade de vírus no organismo indica um controle da infecção de forma que não evolua para AIDS com o tratamento constante.

4.4 Simulação do modelo proposto por Poli e Yang (2006)

Poli e Yang (2006) propõem um modelo de terceira ordem, considerando apenas células T-CD4+ saudáveis, infectadas e carga viral.

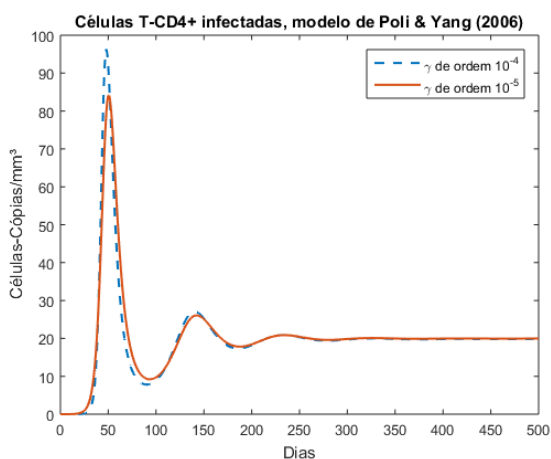
A Figura 20 mostra o comportamento das células saudáveis e indica que o menor valor ocorre perto dos 50 dias e estabiliza em torno de 250 células/mm³. Já o número de células infectadas, mostrado na Figura 21, indica que o pico de células infectadas se dá no mesmo momento de menor quantidade de células saudáveis, e o número de células infectadas estabiliza em menos de 10% do valor de células saudáveis. Já a Figura 22 mostra o comportamento da quantidade de vírus no organismo com a variação de γ (taxa de mortalidade por ação de células B), nela obtém-se que com a menor taxa de mortalidade do HIV pela ação de células B, a carga viral possui um pico menor, mas estabiliza em valores muito próximos. Para os valores de γ simulados, o indivíduo com a infecção enfrentaria sintomas na infecção aguda.

Figura 20: Células T-CD4+ saudáveis de Poli e Yang (2006).



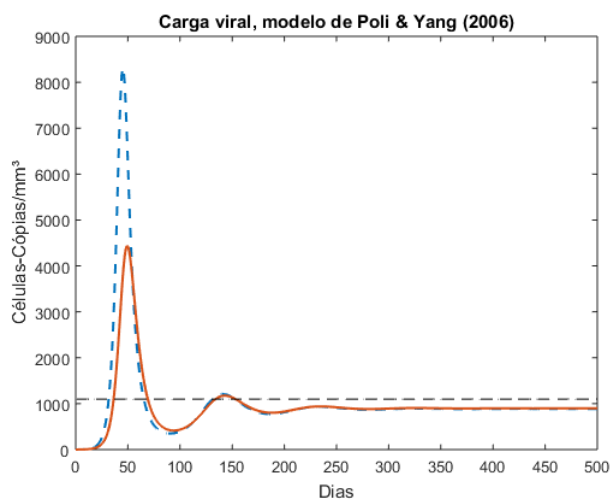
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 21: Células T-CD4+ infectadas de Poli e Yang (2006).



Fonte: Elaborado pela autora.

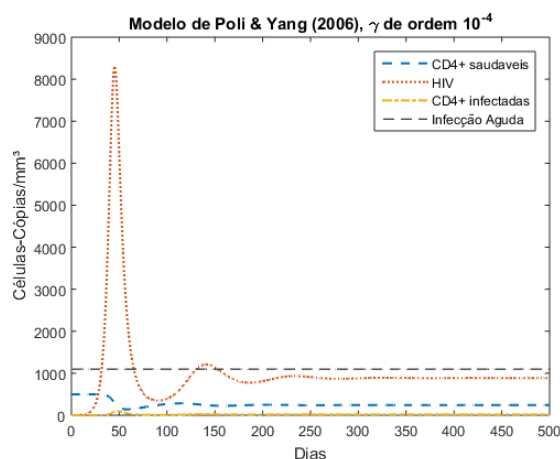
Figura 22: Carga viral do modelo de Poli e Yang (2006).



Fonte: Elaborado pela autora.

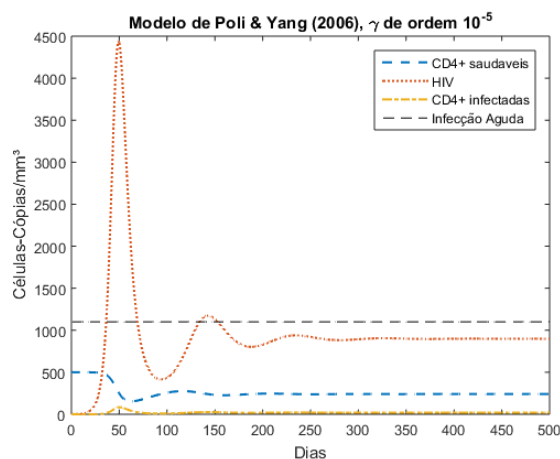
As Figuras 23 e 24 apresentam o comportamento da carga viral, quantidade de células T-CD4+ infectadas e saudáveis a partir de valores diferentes da taxa de mortalidade da população viral através das células B. A resposta do modelo apresentado indica que quando a taxa de mortalidade γ é maior, o pico da carga viral é muito maior que com menores índices de γ . E para valores de ordem maior que 10^{-4} , o sistema apresenta resposta de carga viral negativa, indicando que biologicamente, não existe essa configuração imunológica, ou seja, o organismo do indivíduo não suporta tal quantidade de células B em seu sistema imunológico. A pequena variação na estabilização dos valores dos parâmetros ao final de um ano indica que a ação imunológica pelas células B não influencia tanto no combate à infecção, uma das causas do foco das pesquisas da diminuição da carga viral do HIV serem as células T-CD8+ citotóxicas.

Figura 23: Resposta do modelo de Poli e Yang (2006) considerando γ de ordem 10^{-4} .



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 24: Resposta do modelo de Poli e Yang (2006) considerando γ de ordem 10^{-5} .



Fonte: Elaborado pela autora.

Em resumo, os diferentes modelos desenvolvidos com o decorrer do tempo possuem algumas particularidades que os diferem, de acordo com a listagem abaixo.

- Modelo de Perelson (1989):
 - Infecção Aguda: Explicada pela elevada viremia para maior taxa de ativação das células latentes.
 - Fase Latente: Não explica.
 - Controle da Infecção pelo SI: Não apresenta.
 - Controle da Infecção por medicamentos: Não apresenta.
- Modelo de Nowak e Bangham (1996):
 - Infecção Aguda: Explica pela elevada viremia quanto menor a resposta de ação de T-CD8+.
 - Fase Latente: Interação entre vírus e células T-CD8+ apresenta um comportamento cíclico em que há períodos de baixa carga viral e alta carga viral.
 - Controle da Infecção pelo SI: Variação da taxa de proliferação de T-CD8+ ao encontrar cópias de HIV - menores taxas indicam SI mais fraco.
 - Controle da Infecção por medicamentos: Não apresenta.
- Modelo de Craig, Xia e Venter (2004):
 - Infecção Aguda: Explicada pela elevada viremia para o caso sem medicamento.
 - Fase Latente: Não explica.
 - Controle da Infecção pelo SI: Não apresenta.
 - Controle da Infecção por medicamentos: Ação de RTI e PI, quanto maior quantidade de medicamento, menor quantidade de cópias de HIV.
- Modelo de Poli e Yang (2006):
 - Infecção Aguda: Explicada pela alta viremia inicial.
 - Fase Latente: Não explica.
 - Controle da Infecção pelo SI: Ação de células B, porém capacidade de neutralização baixa.
 - Controle da Infecção por medicamentos: Não apresenta.

4.5 Modelo da infecção por HIV com ação de medicamentos PI e RTI

A partir da análise das respostas dos modelos desenvolvidos pelos autores descritos previamente, propõe-se o estudo do comportamento dinâmico do HIV e sua interação com sistema imunológico de acordo com o sistema (4.1).

O modelo proposto considera a taxa de variação de células T-CD4+ (\dot{x}) composta por uma taxa de proliferação natural dessas células (λ), uma taxa de mortalidade natural (dx), uma taxa pela qual as células saudáveis são infectadas pelo HIV (βxv) e uma entrada de medicamento RTI ($u_1\beta xv$) que influencia a taxa de infecção de novas células.

Para a variação das células T-CD4+ infectadas (\dot{y}) há uma taxa de proliferação quando o vírus infecta células saudáveis (βxv), uma taxa de mortalidade natural (αy), taxa de mortalidade adicional quando as células T-CD8+ encontram as células infectadas (pyz) e também entrada de medicamento que diminui a infecção de novas células.

A carga viral (\dot{v}) possui uma taxa de proliferação ao causar a morte de células infectadas e liberar os vírus do interior dessas células (ky), uma taxa de mortalidade natural (hv) e uma entrada de medicamento PI que diminui a quantidade de novas infecções a partir de células infectadas (u_2ky).

Por fim, as células T-CD8+ ou CTL do sistema imunológico (z) variam de acordo com uma taxa de proliferação ao entrar em contato com células infectadas (cyz) e diminuem com sua taxa de mortalidade natural (bz).

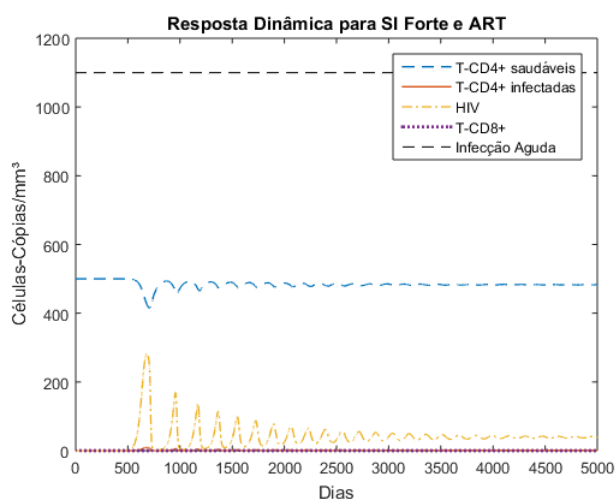
$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv + u_1\beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - \alpha y - pyz - u_1\beta xv \\ \dot{v} = ky - hv - u_2ky \\ \dot{z} = cyz - bz \end{cases} \quad (4.1)$$

Esse sistema é baseado no modelo de Nowak e Bangham (1996) e Craig, Xia e Venter (2004), pois considera células T-CD4+ saudáveis e infectadas, população viral e células T-CD8+ do sistema imunológico como variáveis, além de considerar ação de medicamentos antirretrovirais para combate à infecção, assim se assemelhando mais aos organismos e casos reais.

Com a análise dos modelos desenvolvidos ao longo dos anos, verificou-se que a ação das células B não apresenta relevância no combate à infecção, com isso não foi levada em conta a variável de taxa de mortalidade do HIV por estas células.

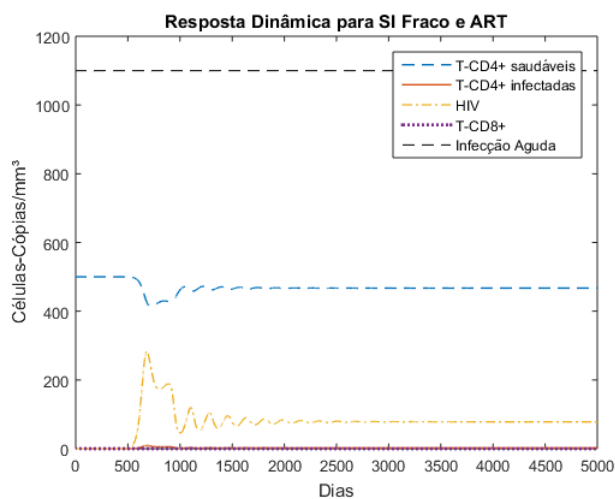
A resposta encontrada para a simulação em malha aberta do modelo proposto está mostrada nas Figuras 25 e 26, para os casos com ação de medicamentos da terapia antirretroviral e para o caso em que o sistema imunológico é forte ou fraco, com a variação da taxa de proliferação das células T-CD8+ ao encontrar o antígeno, no caso, o vírus.

Figura 25: Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico forte e ação de terapia antirretroviral.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 26: Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico fraco e ação de terapia antirretroviral.



Fonte: Elaborado pela autora.

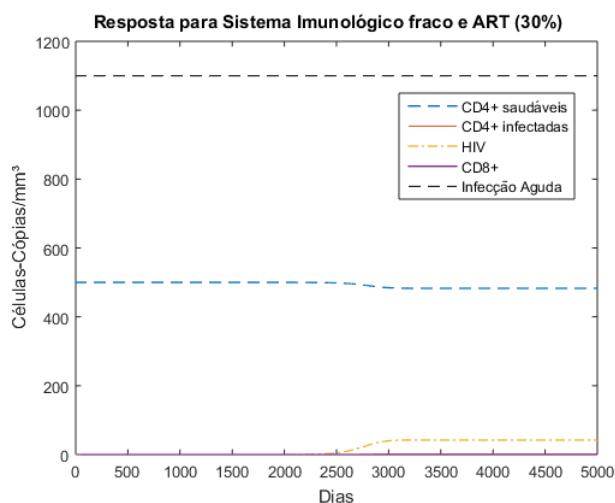
A Figura 25 mostra a resposta dinâmica para o caso em que o sistema imunológico é forte, $c = 0,04$, e considerando ação de terapia antirretroviral com medicamentos PI e RTI, ambos com 25% de eficácia, iniciando no dia zero. O gráfico indica que para este caso, o menor valor de células saudáveis reduz apenas 20% do seu valor inicial no pico de viremia, que ocorre após um ano de infecção e atinge um valor que representa menos da metade do valor no pico para o caso sem terapia antirretroviral. O resultado obtido indica que para tratamento contínuo com os medicamentos, a pessoa vivendo com HIV viveria sempre em uma fase latente, onde não há sintomas, a carga viral nunca ultrapassaria o valor de células saudáveis e a infecção seria controlada, de forma a nunca evoluir para AIDS.

De forma semelhante ocorre com o indivíduo com sistema imunológico fraco ($c = 0,02$) e que aderiu ao tratamento com medicamento de dose contínua. Há duas principais diferenças entre esta resposta, mostrada na Figura 26, e a resposta para o sistema imunológico forte. A primeira diferença observada é que o segundo maior pico de viremia que possui valor mais elevado de quantidade de vírus e menor quantidade de células saudáveis que o primeiro caso. Entretanto, para o tratamento contínuo, isso não se torna tão relevante, uma vez que o tratamento é suficiente para controlar a infecção. Além disso, para o caso com sistema imunológico fraco, o valor de quantidade de vírus no organismo estabiliza em um valor maior que para o sistema imune forte, o que é compreensível, uma vez que com uma taxa proliferação menor de CTL é razoável entender que há mais vírus circulante no organismo devido a uma menor mortalidade pelas células do sistema imune.

É importante notar, que para o caso com sistema imunológico forte ($c = 0,04$) e tratamento antirretroviral com 25% de eficácia, a pessoa vivendo com HIV, com o passar do tempo de aderência à terapia, atinge níveis indetectáveis de HIV nos testes, o que, de acordo com Lazzarotto, Deresz e Sprinz (2010), corresponde à níveis abaixo de 50 cópias/ml de sangue. Isso indica que a pessoa vivendo com HIV com SI forte e fazendo uso correto dos medicamentos não transmitem o vírus para outras pessoas, pois é consenso entre a comunidade científica que para a carga viral de HIV, indetectável torna a pessoa intransmissível (UNAIDS, 2021b). O mesmo não ocorre para o caso de sistema imunológico fraco e mesma eficácia dos medicamentos da ART, pois os valores de carga viral são pouco maiores que 50 cópias/ml de sangue, o que é suficiente para não evoluir à AIDS, mas não o suficiente para deixar a pessoa com carga viral indetectável, ou seja, ela continua com potencial para transmitir o vírus para ou-

tras pessoas. Porém, com o aumento da eficácia dos medicamentos em 0,05%, ou seja, eficácia de 0,30%, o indivíduo possui carga viral indetectável, como mostra a Figura 27. Esta figura mostra também que a carga viral não possui um pico inicial, sendo que seu valor máximo é atingido no seu valor de estabilidade, perto de 40 cópias/ml de sangue, sendo atingido após oito anos desde a infecção. Aqui, é importante ressaltar que trabalha-se com valores baixos de eficácia de medicamento indicando que uma quantidade menor de comprimidos diários são necessários, indicando maior possibilidade de aderência ao tratamento e menor possibilidade de desistência da terapia com o passar do tempo.

Figura 27: Resposta dinâmica para caso com sistema imunológico fraco com ação de terapia antirretroviral com 30% de eficácia.



Fonte: Elaborado pela autora.

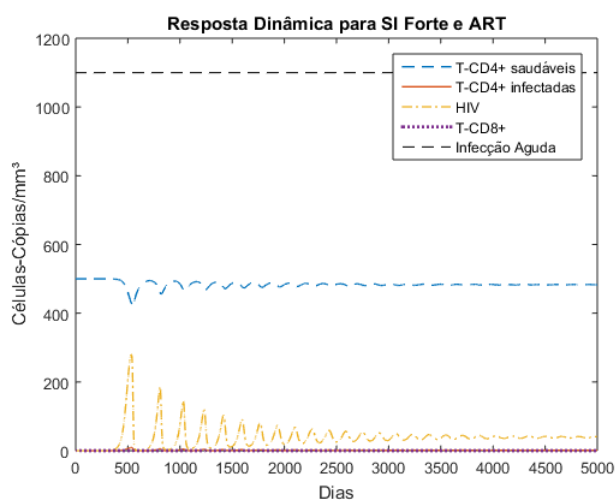
Os resultados para o caso em que o modelo não considera ação medicamentosa são iguais à resposta do modelo desenvolvido por Nowak e Bangham (1996), uma vez que este modelo não considera mecanismo externo para controle da infecção. Como é de se esperar, sem ART, o indivíduo com sistema imunológico fraco passa pela fase de infecção aguda e apresenta sintomas como os de uma gripe pesada, pois a Figura 15 apresenta o primeiro pico de carga viral ultrapassando o limiar de infecção aguda. Já para uma pessoa com sistema imunológico forte, a resposta indica que não há infecção aguda, uma vez que o pico de viremia é muito inferior ao limiar da infecção aguda.

Além disso, os gráficos sugerem que, com o passar do tempo, a quantidade de vírus no organismo estabiliza, sendo que para o SI fraco essa estabilização acontece bem mais rápido que para o SI forte. Como o comportamento é cíclico, entre os picos de viremia o indivíduo passa por períodos com baixa carga viral e maior quantidade de

células T-CD4+ saudáveis, indicando a fase latente da infecção, onde não há sintomas. Com a estabilização dos valores de carga viral, a pessoa vivendo com HIV pode evoluir para AIDS, uma vez que o sistema imunológico está debilitado com o passar do tempo, e o indivíduo está suscetível a adquirir infecções oportunistas que debilitam ainda mais o SI.

A Figuras 28 e 29 mostram o comportamento dinâmico da interação entre SI e carga viral para tratamento com medicamento antirretroviral combinado com início após 50 dias de exposição ao vírus, uma vez que é após esse período (sete semanas) que há o aparecimento dos sintomas da infecção aguda e é quando a pessoa infectada possivelmente procura um diagnóstico devido aos sintomas. As imagens mostram que para o início do tratamento mais tardiamente, o pico de viremia ocorre mais cedo. Ou seja, se a pessoa vivendo com HIV toma medicamento imediatamente após a exposição à infecção (Figuras 25 e 26), ela possui picos de carga viral mais tarde do que a pessoa que começa a fazer tratamento após sete semanas (tempo utilizado de acordo com sintomas da infecção aguda). Isso faz sentido, pois a dosagem comparada dos medicamentos é a mesma, a diferença é o instante de tempo em que o tratamento começa: se o tratamento começa antes, é razoável imaginar que os vírus vão levar mais tempo para atingir seu pico de número de cópias pois os medicamentos começaram a fazer efeito mais cedo, reduzindo a multiplicação viral.

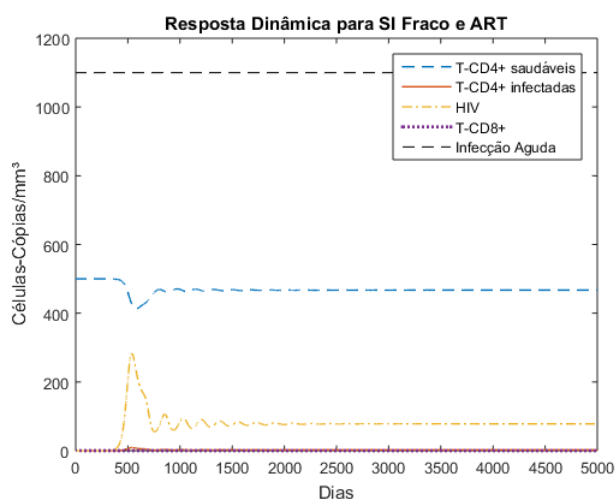
Figura 28: Resposta dinâmica para sistema imunológico forte com ação de ART com início após 50 dias de exposição ao vírus.



Fonte: Elaborado pela autora.

As Figuras 30 e 31 mostram o comportamento da infecção para os casos em que há utilização da profilaxia pós-exposição (PEP), com a ação de medicamentos da ART

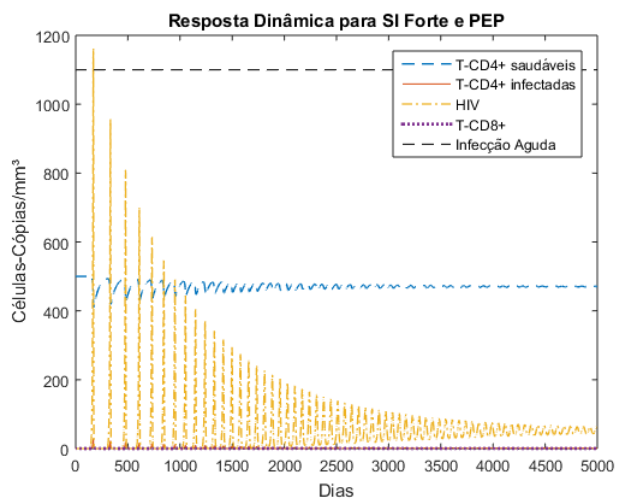
Figura 29: Resposta dinâmica para sistema imunológico fraco com ação de ART com início após 50 dias de exposição ao vírus.



Fonte: Elaborado pela autora.

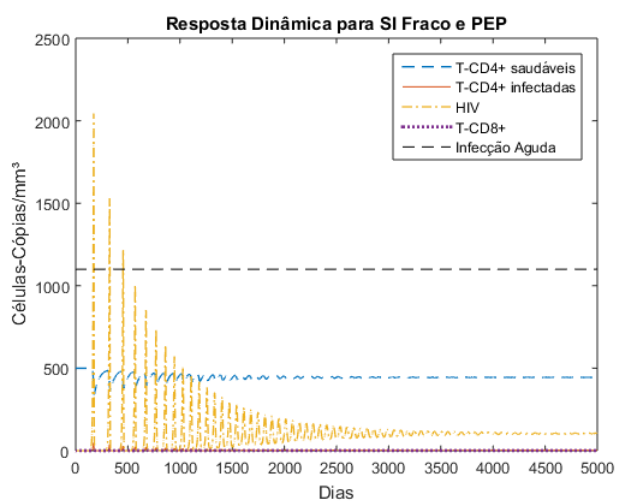
com 100% de eficácia por 28 dias, desde o primeiro dia de infecção. Para essa simulação, considera-se uma entrada em degrau da quantidade de medicamentos (u_1 e u_2) do instante de tempo zero ao 28, indicando a quantidade de dias. Na prática não existe um medicamento com 100% de eficácia, o que ocorre é um aumento na quantidade de medicamentos em comparação à ART convencional, esse valor foi estipulado para fins de simulação. Utiliza-se um valor mais baixo (25%) de eficácia indicando uma menor quantidade de comprimidos na terapia antirretroviral, uma vez que essa quantidade já é suficiente para controle da infecção e uma maior quantidade de comprimidos levaria mais pessoas vivendo com HIV a abandonar o tratamento. Tanto para o caso com sistema imunológico forte quanto para fraco, o sistema se comporta de forma semelhante ao caso sem ação de medicamento (Figuras 13 a 16), porém, com um pico de viremia maior. Uma hipótese para esse comportamento é que a taxa de mortalidade do HIV apresenta picos maiores, o que significa que de fato, a mortalidade do vírus é maior inicialmente, porém, a frequência da mortalidade é menor. Isso significa que apesar dos picos de mortalidade serem maiores, como a intensidade é menor, acabam morrendo menos vírus, o que faz com que o pico de viremia seja maior.

Figura 30: Resposta dinâmica para sistema imunológico forte utilizando Profilaxia Pós-Exposição.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 31: Resposta dinâmica para sistema imunológico fraco utilizando Profilaxia Pós-Exposição.



Fonte: Elaborado pela autora.

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram realizadas comparações entre os diferentes modelos que descrevem a dinâmica do comportamento do HIV e sua interação com sistema imunológico por meio de simulações em malha aberta das respostas dos modelos. Os resultados das simulações para os modelos mostraram diferentes comportamentos de acordo com diferentes parâmetros utilizados, como por exemplo, presença de células T-CD8+ do sistema imunológico, utilização de medicamento de combate à infecção ou presença de células B para o combate à infecção.

Com a análise dos diferentes modelos, observou-se que para uma resposta mais parecida com os casos reais, seria necessário utilizar variáveis para células saudáveis e infectadas, carga viral e células CTL do sistema imunológico, pois em geral, os indivíduos possuem essas variáveis em seu organismo. Além disso, a ação das células B para combate à infecção não foi considerada, uma vez que sua capacidade de neutralizar a infecção por meio da taxa de mortalidade de HIV ao encontrá-la é muito inferior à capacidade de neutralização das células CTL e medicamento antirretroviral. Com o crescente acesso aos medicamentos antirretrovirais, faz-se necessária análise de um modelo com ação desses medicamentos para previsão do comportamento viral com o passar do tempo.

Para indivíduos com sistema imunológico fraco, as simulações indicam o valor de carga viral estabiliza mais rápido do que para o SI forte, tanto aderindo à ART ou não. Para o caso em que o indivíduo não toma medicamento antirretroviral, há o comportamento cíclico da carga viral e célula T-CD4+, indicando fases latentes da infecção e picos de viremia que o sistema imunológico controla. Com o passar do tempo, a carga viral estabiliza e o indivíduo fica suscetível à infecções oportunistas e evolução para AIDS. Com utilização de ART logo após a exposição ao HIV, o indivíduo apresenta picos de viremia cerca de 75% menores que para o caso sem ART e demoram

cerca de 10 vezes mais para acontecer, mas a estabilização ocorre mais rapidamente. Para o caso em que o tratamento começa após sete semanas da infecção, o pico de viremia ocorre mais cedo, porém os valores de carga viral e células saudáveis também estabilizam mais cedo.

Para indivíduos com sistema imunológico forte, o comportamento é similar e a principal diferença é a estabilização mais lenta e com valores menores de cópias de HIV por ml de sangue, o que é de se esperar, pois o sistema imunológico mais forte consegue atacar mais as células infectadas e vírus circulantes.

5.1 Sugestões para trabalhos futuros

Com o objetivo de dar continuidade à pesquisa, abordando aspectos não estudados no presente trabalho ou de melhorar as formulações apresentadas, faz-se a seguir algumas sugestões e considerações para trabalhos futuros:

- a) Análise dos parâmetros simulados para profilaxia pré-exposição;
- b) Proposta de um modelo que responda aos parâmetros de profilaxia pós-exposição;
- c) Proposta de um método de controle alternativo à ART com dosagem constante;

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica**. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2007.
- AIDS.GOV. Pep (profilaxia pós-exposição ao hiv). **Web Page**, 2021. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pep-profilaxia-pos-exposicao-ao-hiv-0>>.
- _____. Sintomas e fases da aids. **Web Page**, 2021. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/sintomas-e-fases-da-aids>>.
- BRASIL. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial**. [S.l.]: BRASIL, 2020.
- CARNEIRO, M. B. G.; ELIAS, D. B. D. Análise da profilaxia pós-exposição ao hiv em um hospital de doenças infecciosas em fortaleza, ce. **Rev Bras Anal Clin [Internet]**, v. 50, n. 1, p. 65–70, 2018.
- CRAIG, I. K.; XIA, X.; VENTER, J. W. Introducing hiv/aids education into the electrical engineering curriculum at the university of pretoria. **IEEE Transactions on Education**, IEEE, v. 47, n. 1, p. 65–73, 2004.
- CYRINO, L. S. et al. Infecção aguda pelo hiv com apresentação clínica e laboratorial atípicas: relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e325101019016–e325101019016, 2021.
- GE, S. S.; TIAN, Z.; LEE, T. H. Nonlinear control of a dynamic model of hiv-1. **IEEE transactions on biomedical engineering**, IEEE, v. 52, n. 3, p. 353–361, 2005.
- LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. Hiv/aids e treinamento concorrente: a revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, SciELO Brasil, v. 16, p. 149–154, 2010.
- LORETO, S.; AZEVEDO-PEREIRA, J. M. A infecção por hiv–importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 1, n. 2, p. 5–17, 2012.
- MCLEAN, A. R. et al. Population dynamics of hiv within an individual after treatment with zidovudine. **AIDS (London, England)**, v. 5, n. 5, p. 485–489, 1991.
- MELO, E. A.; MAKSUD, I.; AGOSTINI, R. Cuidado, hiv/aids e atenção primária no brasil: desafio para a atenção no sistema único de saúde? **Revista Panamericana de Salud Pública**, SciELO Public Health, v. 42, p. e151, 2018.
- MURI, E. M. F. Proteases virais: importantes alvos terapêuticos de compostos peptidomiméticos. **Química Nova**, SciELO Brasil, v. 37, n. 2, p. 308–316, 2014.

NEMES, M. I.; CARVALHO, H. B.; SOUZA, M. F. Antiretroviral therapy adherence in brazil. **Aids**, LWW, v. 18, p. S15–S20, 2004.

NISE, N. S.; SILVA, F. R. da. **Engenharia de sistemas de controle**. [S.l.]: LTC, 2002. v. 3.

NOWAK, M. A.; BANGHAM, C. R. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. **Science**, American Association for the Advancement of Science, v. 272, n. 5258, p. 74–79, 1996.

NYAMWEYA, S. et al. Comparing hiv-1 and hiv-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in medical virology**, Wiley Online Library, v. 23, n. 4, p. 221–240, 2013.

OMS. Aids. **Fact sheet**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>>.

PERELSON, A. S. Modeling the interaction of the immune system with hiv. In: **Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology**. [S.l.]: Springer, 1989. p. 350–370.

POLI, G.; YANG, H. Modelo matemático aplicado para imunologia de hiv. **TEMA-Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**, v. 7, n. 2, p. 327–335, 2006.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/aids**. [S.l.]: Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.

SAVI, M. A.; SOUZA, T. R. Dinâmica da interação entre o sistema imunológico e o vírus hiv. **Revista Militar de Ciência e tecnologia**, v. 3, p. 15–26, 1999.

SOUZA, F. M. C. de. Modeling the dynamics of hiv-1 and cd4 and cd8 lymphocytes. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, IEEE, v. 18, n. 1, p. 21–24, 1999.

UNAIDS. **Report - AIDS Data**. [S.l.]: UNAIDS, 2021.

_____. **UNAIDS - Estatísticas**. UNAIDS, 2021. Disponível em: <<https://unaid.org.br/estatisticas/>>.

WODARZ, D.; NOWAK, M. A. Hiv therapy: managing resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, National Acad Sciences, v. 97, n. 15, p. 8193–8195, 2000.