

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO
CIENTÍFICA**

ANGELO MIGUEL MALAQUIAS

**EXPLORANDO LONGO PERÍODO DE INTERAÇÃO
ENTRE SISTEMA IMUNOLÓGICO E HIV**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE
MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA
DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTOR EM MATEMÁTICA APLICADA**

**ORIENTADOR: PROF.DR. HYUN MO YANG
COORIENTADOR: PROF.DR. NORBERTO ANIBAL
MAIDANA**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO
ANGELO MIGUEL MALAQUIAS, E ORIENTADA PELO PROF.DR. HYUN MO YANG**



Assinatura do Orientador



Assinatura do Coorientador

CAMPINAS, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARIA FABIANA BEZERRA MULLER - CRB8/6162
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E
COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA - UNICAMP

M291e Malaquias, Angelo Miguel, 1978-
Explorando longo período de interação entre sistema
imunológico e HIV / Angelo Miguel Malaquias. – Campinas, SP :
[s.n.], 2012.

Orientador: Hyun Mo Yang.

Coorientador: Norberto Anibal Maidana.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. HIV (Virus). 2. Mutação (Biologia). 3. Modelos
matemáticos. 4. Equações de reação-difusão. I. Hyun, Mo
Yang, 1959-. II. Maidana, Norberto Anibal. III. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e
Computação Científica. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Exploring long period of interaction between immune
system and HIV

Palavras-chave em inglês:

HIV (Viruses)

Mutation (Biology)

Mathematical models

Diffusion-reaction equations

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Doutor em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Hyun Mo Yang [Orientador]

Jair Koiller

José Luiz Boldrini

Paulo Fernando de Arruda Mancera

Silvia Martorano Raimundo

Data de defesa: 16-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Tese de Doutorado defendida em 16 de fevereiro de 2012 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.

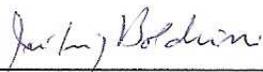


Prof(a). Dr(a). HYUN MO YANG



Prof(a). Dr(a). PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Prof(a). Dr(a). JAIR KOILLER



Prof(a). Dr(a). JOSÉ LUIZ BOLDRINI



Prof(a). Dr(a). SILVIA MARTORANO RAIMUNDO

*“Tudo tem o seu tempo determinado, e há
tempo para todo o propósito debaixo do céu.”*

Eclesiastes 3.1

Dedicado a meus pais,
esposa e a todos que se
alegram ao me verem dar
mais um passo.

Agradecimentos

Agradeço a Deus.

À minha esposa Tatiana e a minha família.

Ao meu orientador Hyun Mo Yang pela paciência e atenção.

Ao meu colega e co-orientador Norberto Maidana pela cooperação.

À CAPES e a UNICAMP pelas bolsas recebidas em meu doutorado.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

Abstract

The aim of this thesis is to study mathematically the mutation of the human immunodeficiency virus (HIV) taking into account the process of diffusion and advection. The thesis is divided in three parts: the current understand of the HIV biology; formulation and analysis of a system of ordinary differential equations to understanding the persistent HIV infection; and, finally, construction and analysis of a model of partial differential equations considering the mutation. The models are formulated based on biological characteristics and whenever it is possible, a parallel between biology and mathematics was established. From system of ordinary differential equations, the persistent HIV infection can be explained by exhausting immune system response. From partial differential equations, the main conclusion is that mutations themselves can be used to fight the virus based on the idea of lethal mutagenesis.

Key-words: HIV, Mutation, Mathematical Model, Reaction and Diffusion.

Resumo

Esta tese tem como objetivo abordar, matematicamente, a mutação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) por meio de um processo de difusão e advecção. É dividida em três partes: estudo e compreensão do fenômeno biológico; formulação e análise de um primeiro sistema de equações diferenciais ordinárias para estudar o tema e, finalmente, construção e análise de um modelo de equações diferenciais parciais envolvendo a mutação. Os modelos são formulados com base em características biológicas, e procurando, sempre que possível, estabelecer um paralelo entre Biologia e Matemática. Com o modelo de equações diferenciais ordinárias mostrou-se que um sistema imunológico que perde sua capacidade de resposta permite a persistência do vírus HIV no organismo infectado. Também, do modelo com equações diferenciais parciais, concluímos que usar as próprias mutações para combater o vírus pode ser uma alternativa, assim como na idéia de mutagênese letal.

Palavras-chave: HIV, Mutação, Modelo matemático, Reação e difusão.

Sumário

Abstract	xi
Resumo	xiii
1 Introdução	1
1.1 Sistema Imunológico	3
1.1.1 Barreiras Físicas	3
1.1.2 Sistema Imunológico Inato	4
1.1.3 Sistema imunológico Adaptativo	6
1.2 O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	7
1.2.1 Surgimento do Vírus	8
1.2.2 Estrutura e Infecção de Células	9
1.2.3 Progressão à Doença	12
2 Uma primeira abordagem da dinâmica do HIV	15
2.1 Elaboração de um Modelo	15
2.2 Início da Infecção	20
2.3 Declínio das T-CD4 ⁺ ao Longo dos Anos	31
2.4 Modelagem da apoptose	35
2.5 O Uso de Medicamentos	37
2.6 Um pequeno resumo e algumas observações	38
2.7 Prelúdio à uma estratégia viral	39

3	Mutação como Tática de Evasão	43
3.1	Introdução	43
3.2	O modelo	45
3.3	Dinâmica Homogênea no Espaço de Fenótipos	49
3.4	Soluções na Forma Onda Viajante	57
3.5	Velocidade da onda em função de parâmetros	63
3.5.1	Parâmetros de referência	63
3.5.2	Comportamento gráfico da velocidade	65
3.6	O escape das defesas imunológicas	69
3.6.1	Consequência da mutação	70
3.6.2	Apoptose no modelo com variação antigênica	73
3.7	Estratégias para tentar conter a evasão viral	75
4	Considerações finais e conclusão	87
4.1	Uma possível aplicação	87
4.1.1	Um algoritmo para o cálculo da velocidade	87
4.1.2	Compreensão da velocidade	91
4.2	Conclusão	94
A	Noções e alguns termos de sistemas dinâmicos	97
B	Critérios de Routh-Hurwitz	103
C	Gráficos auxiliares	109
D	Definição para Caso de AIDS e Doenças Oportunistas	115
	Referências	121

Capítulo 1

Introdução

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) tem matado milhões de pessoas em todo o mundo e mobilizado tanto o meio científico, quanto órgãos governamentais, sendo considerada um problema de saúde pública [11]. Ela é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que destrói o sistema imunológico infectando células de defesa, as T-CD4⁺, responsáveis por estimular e coordenar respostas imunológicas. Muitas pesquisas foram e estão sendo realizadas com relação à doença e ao vírus, mas ainda não existe cura, e nem uma vacina comprovadamente eficaz.

Um grande problema enfrentado para a elaboração de vacinas ou cura da doença é que o HIV é altamente propenso a erros de replicação e com isto, devido as mudanças em sua estrutura, consegue escapar das defesas imunológicas [27] [36] [41]. Modelos matemáticos têm sido utilizados para o estudo da dinâmica de interação entre células do sistema imunológico e o HIV [4] [5] [23] [35] [40] [42] [44] [47] [51] [52]. Mas a mutação viral é uma característica que ainda pode ser explorada e processos de difusão e advecção parecem ferramentas interessantes para este fim.

Alguns modelos já foram apresentados utilizando equações de difusão para abordar mutações de vírus ou bactérias [22] [56]. No entanto, aqui segue-se uma formulação própria com base em características biológicas do sistema imunológico e do HIV. Não é uma continuidade do que foi desenvolvido nos artigos citados, embora possam existir semelhanças ou coincidir em alguma interpretação, mas são trabalhos distintos. A principal semelhança

é admitir a existência de um eixo unidimensional (espaço de fenótipos) no qual a evolução viral pode ocorrer.

O trabalho tem como foco abordar a mutação do vírus por meio de um modelo difuso-advectivo, procurando determinar estratégias ou alguma forma de combater o vírus.

Nas duas seções seguintes é apresentado um pouco do que já se conhece sobre o sistema imunológico e o HIV [1] [31] [55] [58] [62]. A intenção não é esgotar o assunto, mas fornecer uma idéia geral a respeito da parte biológica envolvida, que é de extrema importância para a formulação e análise das equações que surgem no decorrer do trabalho.

No segundo capítulo, tem-se a elaboração e análise de um modelo em equações diferenciais ordinárias que, além de servir de base para os desenvolvimentos seguintes, apresenta resultados interessantes, como a formulação de termos ainda não modelados na literatura e a reprodução de características do processo de infecção pelo HIV da fase inicial à avançada. Nesta primeira abordagem, ilustra-se que o decaimento do número de células T-CD4⁺ pode ser visto como resultado de um enfraquecimento do sistema imunológico pelo contínuo esforço em tentar combater o vírus. Existem diversos fatores que corroboram para este enfraquecimento, como a existência de reservatórios virais que não são eliminados, o fato de que células T-CD8⁺ matam T-CD4⁺ infectadas e, principalmente, a existência de mutações.

No terceiro capítulo é construído um modelo em equações diferenciais parciais para abordar a mutação do vírus. São exibidas soluções na forma onda viajante e determinada uma fórmula para o cálculo das velocidades destas ondas, a qual é estudada em função dos parâmetros envolvidos. Nota-se que devido a mutação o HIV pode escapar das defesas imunológicas. Portanto, com a intenção de evitar isto, ao final são apresentadas algumas tentativas de barrar a evolução viral, a qual é interpretada como uma onda viajante que desloca-se no espaço de fenótipos.

No quarto capítulo, tem-se as considerações finais. Apresenta-se um algoritmo para o cálculo da velocidade de uma onda com base em níveis de *setpoints* (valores praticamente estáveis de carga viral e celular após a fase inicial da infecção) e parâmetros do modelo; uma possível aplicação é ilustrada com dados de carga viral e contagem de células de vinte pacientes; e discute-se como a velocidade de uma onda pode ser compreendida.

1.1 Sistema Imunológico

O corpo humano é formado por um complexo sistema de defesa — o sistema imunológico — formado por moléculas, células, tecidos e órgãos que trabalham em conjunto para protegê-lo contra a invasão de microorganismos, como: bactérias, fungos e vírus. Possui mecanismos de defesa naturais, sistema imunológico natural, e outros que adquire ao longo do tempo, sistema imunológico adquirido. Apenas por questão de organização, alguns componentes do sistema imunológico inato, que representam barreiras físicas, serão abordados à parte. Nesta seção, em linhas gerais, comentaremos um pouco sobre as barreiras físicas, o sistema imunológico natural e o sistema imunológico adquirido.

1.1.1 Barreiras Físicas

A pele e superfícies mucosas constituem uma importante linha de defesa do corpo humano, sendo barreiras que impedem a entrada de uma grande quantidade de microorganismos. Os vírus, por precisarem da estrutura celular para se multiplicar, encontram como obstáculo na superfície da pele múltiplas camadas de células mortas, preenchidas com queratina, que fazem dela uma rota inviável para uma infecção viral (a menos que esteja ou seja lesada).

Por outro lado, as superfícies mucosas que protegem o trato respiratório, digestivo e o reprodutor devem ser suficientemente permeáveis para que oxigênio e nutrientes sejam transportados através delas. Assim, são formadas por uma ou poucas camadas de células vivas, que fazem dos tratos respiratório, digestivo e reprodutor melhores portas de acesso.

O trato respiratório em sua maior parte é forrado por células que possuem cílios e coberto de muco. Os vírus que tentam entrar por esta porta são levados pelas células ciliadas, juntamente com o muco, ao nariz ou a boca, podendo ser expelidos ou deglutidos. Outro obstáculo, no percurso das vias aéreas, é a existência de macrófagos, células que podem limitar o espalhamento viral.

Das três portas citadas, o trato digestivo é uma das mais difíceis para um vírus ultrapassar. Já na saliva existem componentes que atuam sobre vários tipos de vírus e enzimas produzidas pelo pâncreas e a bile, para quebrar gorduras alimentares, podem destruir a

cápsula proteica (envelope) que protege os vírus classificados como envelopados. Para aumentar a dificuldade soma-se a isto a acidez do estômago, dada por um pH baixo como 2,5.

Diferente dos tratos anteriores, a vagina é protegida por um epitélio formado por múltiplas camadas de células planas (epitélio estratificado) que não estão se proliferando. Os vírus, normalmente, se replicam melhor em células que estão se proliferando, portanto, esta porta de acesso não é um ambiente favorável. Também porque, alguns vírus são sensíveis ao pH ácido do muco vaginal (por volta de 4,5 a 5) que é mantido pela produção de ácido láctico da flora bacteriana presente. Entretanto, os vírus que entram por esta via, normalmente, têm acesso facilitado às células que estão se proliferando, por meio de brechas como pequenas lesões decorrentes de uma relação sexual ou algum tipo de ferimento.

Apesar da importante atuação destas barreiras de proteção, sua principal função é diminuir a quantidade de invasores, uma vez que não consegue barrar todos.

1.1.2 Sistema Imunológico Inato

Quando as barreiras físicas são violadas, sobra para uma segunda linha de defesa, pronta para entrar em ação — o sistema imunológico inato (ou sistema imunológico natural), que recebe este nome pelo fato do ser humano já nascer com ele. O sistema imunológico inato possui quatro componentes principais: os fagócitos, o sistema do complemento, o sistema interferon e células *natural killer*.

Os fagócitos são as células brancas do sangue, que capturam partículas e fazem com que atravessem sua membrana, de forma que o material, reservado em bolsas, seja destruído por processos enzimáticos (realizam fagocitose). O macrófago é o mais conhecido destes fagócitos e na maior parte do tempo age como coletor de resíduos nos tecidos, capturando restos de células mortas ou que estejam morrendo. Os vírus que atravessam as barreiras físicas também são capturados por macrófagos, resultando na eliminação das partículas virais ou em uma infecção do macrófago. Outras células fagocíticas que ajudam na eliminação de invasores são os neutrófilos, que constituem 70% de todas as células brancas do sangue.

O sistema do complemento é composto por volta de vinte tipos diferentes de proteínas que

auxiliam na eliminação de vírus ou seus produtos (antígenos). As proteínas do complemento são, principalmente, produzidas pelo fígado e estão presentes em altas concentrações no sangue e tecidos. A proteína mais abundante do complemento é a C3, e no corpo humano, moléculas de C3 são continuamente quebradas em duas menores: C3a e C3b. A molécula C3a estimula macrófagos e neutrófilos para entrarem na área de infecção, enquanto que a C3b liga-se a grupos químicos comumente encontrados na superfície de vírus. Esta ligação, desencadeia processos que podem destruir as partículas virais ou deixá-las marcadas para que células do sistema imunológico o façam. Partículas marcadas para eliminação (opsonizadas) são mais facilmente capturadas por células fagocíticas, mas apesar desta atuação conjunta entre o sistema do complemento e fagócitos, as partículas virais são destruídas somente quando estão fora das células infectadas. Para lidar com partículas que estão no interior de células infectadas existem o sistema de interferon e células *natural killer* (matadoras naturais).

Interferons são um grupo de glicoproteínas produzidas por células após uma infecção viral (ou exposição a outros indutores). Interferons α e β podem ser produzidos e transportados pela maioria das células do corpo. Eles atuam sinalizando para células próximas às infectadas e “alertando” que, se também forem infectadas, devem cometer suicídio. Desta forma, vírus podem ser eliminados juntos com as células infectadas. Os vírus e RNAs (ácidos ribonucléicos) de dupla fita são fortes indutores de interferons α e β , que além de inibirem a propagação viral, também sinalizam para células NK.

O termo *natural killer* deriva do fato que, quando essas células são isoladas do sangue ou baço, elas destróem várias células-alvo sem a necessidade de ativação adicional. As *natural killer* reconhecem e matam células infectadas ou malignamente transformadas, mas geralmente não causam dano às células normais.

A atuação conjunta dos componentes do sistema imunológico inato, em casos que a inoculação viral é baixa, às vezes consegue eliminar os agentes infecciosos, mas em outras situações, normalmente, é necessário uma atuação mais direcionada e específica, como veremos a seguir.

1.1.3 Sistema imunológico Adaptativo

Os principais componentes do sistema imunológico adaptativo são os linfócitos e seus produtos. Graças a diversidade deste tipo de célula sanguínea, inúmeros antígenos podem ser identificados e elaborada uma resposta imunológica específica ao invasor. Esta necessidade de elaborar, para então responder, justifica o termo “adaptativo”.

Linfócitos são produzidos na medula óssea e após completarem todos seus estágios de amadurecimento entram na circulação e se espalham pelos órgãos linfóides periféricos (linfonodos e baço) sendo chamados de virgens ou inativos, por ainda não terem sido expostos a antígenos.

As duas classes de linfócitos melhor entendidas são os linfócitos B e T, também chamados de células B e T. A primeira, recebe este nome porque inicialmente foi encontrada em um órgão chamado bursa, que existe em pássaros, e a segunda, porque amadurece em um órgão chamado timo, situado no mediastino, no corpo humano.

Quando linfócitos B e T inativos são ativados pelos sinais fornecidos pelo vírus e seus produtos microbianos ou pelo sistema imunológico natural podem se diferenciar em células especializadas. Uma parte destas são as que efetivamente agem para eliminar o antígeno, chamadas de efectoras, e a outra é formada por células de memória, que guardam informações para que no caso de re-infecções haja uma resposta imunológica mais rápida. Nossa atenção será voltada às efectoras.

Linfócitos B se diferenciam em células produtoras de anticorpos, proteínas que se ligam a moléculas, como as presentes na superfície de vírus, e provocam uma desativação (perda de capacidade infecciosa do vírus) ou marca para a eliminação por outras células do sistema imunológico (opsoniza o agente invasor). Já os linfócitos T, algumas linhagens se diferenciam em células auxiliares e outras em citolíticas (ou citotóxicas). As que atuam como auxiliares são representadas principalmente por células chamadas T-CD4⁺ e as citolíticas, pelas T-CD8⁺.

As T-CD4⁺ desempenham um papel fundamental, especialmente no início de uma resposta imunológica, fornecendo estímulos para o crescimento e diferenciação de células, como as do sistema imunológico inato e as próprias B e T. As T-CD8⁺ agem matando

células infectadas, sendo muito importantes para conter uma infecção viral, uma vez que a eliminação de uma célula infectada impede que milhões de novas partículas virais sejam liberadas.

Para aumentar as chances de sucesso na erradicação de uma infecção existe uma cooperação entre o sistema imunológico inato e o adaptativo. Tanto um quanto outro agem para que a resposta imunológica seja mais eficiente. Os macrófagos, por exemplo, podem transportar antígenos para os linfonodos e os apresentarem às células T (embora parece que as células dendríticas sejam as que melhor desempenham esta função), por outro lado, as células T podem ativar macrófagos para que eliminem antígenos. Além da interação entre células, também existe a atuação de proteínas do complemento, dos anticorpos e das citocinas (proteínas secretadas por células e que medeiam muitas de suas funções, como os interferons).

Como resultado final da resposta imunológica, o antígeno pode ser eliminado ou, como geralmente ocorre com o HIV, permanecer no corpo do hospedeiro e agravar a situação, como veremos mais adiante. Quando o antígeno é eliminado, as células efetoras deixam de receber estímulos para viver e morrem por um tipo de morte celular que recebe o nome de apoptose. Recupera-se então o estado de homeostase, situação de normalidade em que o número de células é praticamente constante.

1.2 O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV é o agente etiológico da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou, em inglês, AIDS), em seres humanos. Pertence a um subgrupo de retrovírus conhecidos como lentivírus, que são vírus cujo material genético é formado por RNA e caracterizados por um longo intervalo entre a infecção inicial e o surgimento de sintomas sérios. A infecção pelo vírus resulta em uma doença crônica e progressiva que pode levar à destruição do sistema imunológico. Embora, normalmente, o referenciaremos no singular, existem pelo menos dois tipos identificados, HIV-1 e HIV-2, que diferem em estrutura genômica e em termos de antigenicidade. Tanto um quanto o outro causam AIDS, porém o HIV-1 é encontrado no

mundo inteiro e o HIV-2, principalmente na África ocidental. Para todos os efeitos, HIV soará como sinônimo de HIV-1, uma vez que este é o grande causador da doença em nível mundial, mas quando necessário faremos distinção.

1.2.1 Surgimento do Vírus

Em Los Angeles nos Estados Unidos (1981) foi relatado o caso de cinco rapazes que desenvolveram um tipo, até então, raro de pneumonia: pneumocystis carinii - pneumonia (PCP ou pneumocistose). Este tipo de infecção, que se desenvolve em pessoas imunodeprimidas, estava ocorrendo em jovens previamente saudáveis. O fato destes rapazes, com idades por volta dos 30 anos, serem todos homossexuais sugeriu a associação entre alguns aspectos do estilo de vida homossexual ou doença adquirida por contato sexual e pneumocistose [15].

Casos semelhantes ao citado ocorreram em outras cidades dos Estados Unidos (como em São Francisco), sempre associados a uma disfunção do sistema imunológico, evidenciada pelo aparecimento de sintomas como pneumocistose, candidíase e sarcoma de Kaposi. Estes acontecimentos marcaram o início do que um ano mais tarde veio a ser conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Nesta época, muitos estudos foram iniciados na tentativa de identificar o agente etiológico da AIDS, possivelmente um vírus. Dois grupos que se destacaram neste sentido foram os chefiados pelos doutores Luc Montagnier do Instituto Pasteur de Paris, e o de Robert Gallo, nos Estados Unidos.

Em 1983, Françoise Barré-Sinoussi, que trabalhava com Montagnier, isolou células do linfonodo do pescoço de um paciente que sofria de linfadenopatia associada a AIDS [12]. Nestas amostras ela identificou a atividade da enzima transcriptase reversa, normalmente identificada em uma classe de vírus chamada retrovírus. Gallo tinha descoberto e estudado os retrovírus HTLV-1 e HTLV-2 [19] [46], então amostras para análise foram enviadas a ele e começou-se uma colaboração entre os laboratórios.

Os dois grupos contribuíram com pesquisas neste sentido, mas surgiu um impasse sobre quem teria descoberto o vírus, sendo chamado de HTLV-3 (vírus humano linfotrópico da célula T - tipo 3) pelos americanos e LAV (vírus associado a linfadenopatia) pelos fran-

ceses. Resolvido todos os embaraços, a comunidade científica internacional chegou a um consenso de chamá-lo de HIV (vírus da imunodeficiência humana). Françoise Barre-Sinoussi e Luc Montagnier receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 2008 pela descoberta do vírus causador da AIDS.

1.2.2 Estrutura e Infecção de Células

A porção infecciosa do vírus consiste de dois cordões idênticos de RNA dentro de um núcleo de proteínas virais cercado por um invólucro de duas camadas lipídicas. Na Figura 1.1 tem-se uma representação da estrutura do HIV, mostrando também uma parte da membrana de uma célula T.

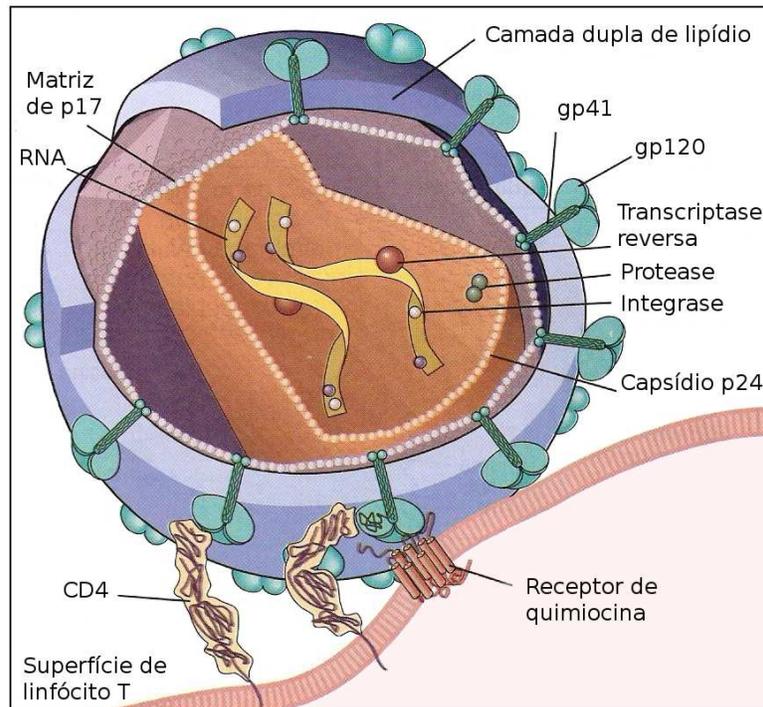


Figura 1.1: Representação de uma partícula de HIV infecciosa (vírion) sobre a superfície de uma célula T. Adaptado de [1].

A dupla camada de lipídio que envolve o HIV é originada da superfície de células que ele infecta e além de proteínas de membrana celular também apresenta algumas codificadas pelo vírus (gp41/gp120). Este “casaco” que reveste o vírus, chamado de envelope, tem como

função protegê-lo e auxiliar na infecção de células.

As glicoproteínas de envólucro gp120 (externa à superfície viral) e gp41 (transmembrânica) formam um complexo denominado Env, que medeia um processo de múltiplas etapas na fusão do envelope de uma partícula viral infecciosa (vírion) com a membrana da célula alvo. Neste processo, a molécula de CD4 atua como um receptor viral, mas para que o vírus se ligue a membrana celular também é necessário a presença de um co-receptor de molécula. Os co-receptores, frequentemente, utilizados pelo HIV são proteínas que, normalmente, funcionam como receptores para uma classe de citocinas conhecidas como quimiocinas (ex.: CCR5 e CXCR4). Quanto a matriz de proteína p17, que na Figura 1.1 aparece ligada ao complexo Env, evidências sugerem que ela seja importante para incorporação e transporte do vírus para dentro da célula [64].

Mais internamente, tem-se um núcleo em forma de cone composto de proteína p24 que encerra o RNA viral e enzimas associadas (em testes de detecção de antígeno viral, o antígeno p24 é identificado no plasma de pacientes infectados em todos os estágios da infecção).

As enzimas transcriptase reversa, integrase e protease viral são necessárias para a replicação viral. A primeira, atua sobre o RNA do vírus, duplicando-o para uma forma de DNA (pró-vírus). A segunda, catalisa a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira. E, a terceira, é responsável pela produção de proteínas básicas, necessárias para a montagem de partículas virais infecciosas (ex.: p24 e p17).

Do ponto de vista genômico, o RNA do HIV tem aproximadamente 9,2 kb (quilobase; 9,2 mil pares de base) de comprimento e possui um arranjo básico de sequências de ácido nucléico característico de todos os retrovírus conhecidos. Existem três genes estruturais: gag, pol e env; e seis outros genes reguladores: tat, rev, vif, nef, vpr e vpu (a diferença genômica entre o HIV-1 e o HIV-2 consiste na substituição do gene vpu por vpx). Em cada extremidade do genoma, repetições longas de terminais (LTRs) regulam a integração do vírus no genoma hospedeiro, a expressão dos genes no vírus e a sua replicação.

Na Figura 1.2 tem-se uma representação do genoma do HIV e a seguir um resumo das funções de quatro dos genes citados.

- **gag** — Codifica proteínas estruturais básicas, para a constituição do nucleocapsídeo e

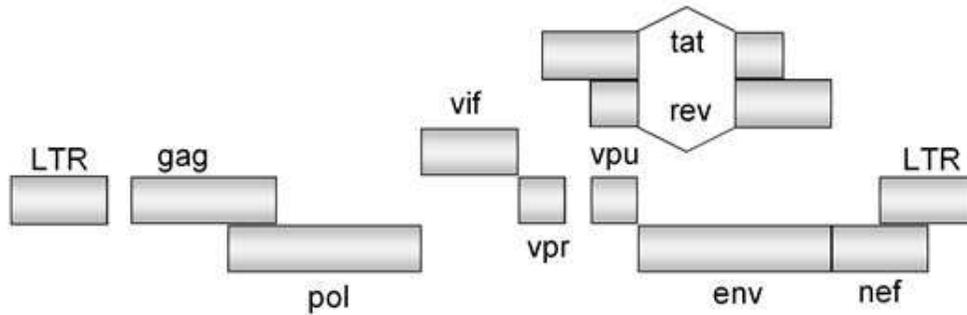


Figura 1.2: Estrutura genômica do HIV. Adaptado de [55].

da Matriz (p24 e p17).

- **pol** — Codifica as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease viral, necessárias para a replicação viral.
- **env** — Codifica proteínas de revestimento viral (gp120 e gp41) mediando ligação de receptor de CD4 e quimiocina e fusão da membrana.
- **vif** — Aumenta a capacidade de infecção de partículas virais.

Infecção de células

As células, preferencialmente, infectadas pelo HIV são as T-CD4⁺. Embora, ele também possa infectar outros tipos celulares, como macrófagos e monócitos (algumas cepas podem infectar até células em um padrão que não se correlaciona com a expressão CD4). No entanto, todas as cepas virais podem infectar e se replicar em células T-CD4⁺ isoladas de humanos ativadas in vitro. A Figura 1.3 descreve passo a passo como ocorre a infecção de uma célula.

1. Ligação do vírion com receptor de CD4 e quimiocina.
2. Fusão da membrana de HIV com a celular; ingresso do genoma viral no citoplasma.
3. Síntese mediada por transcriptase reversa do DNA pró-viral.
4. Integração do pró-vírus no genoma celular.

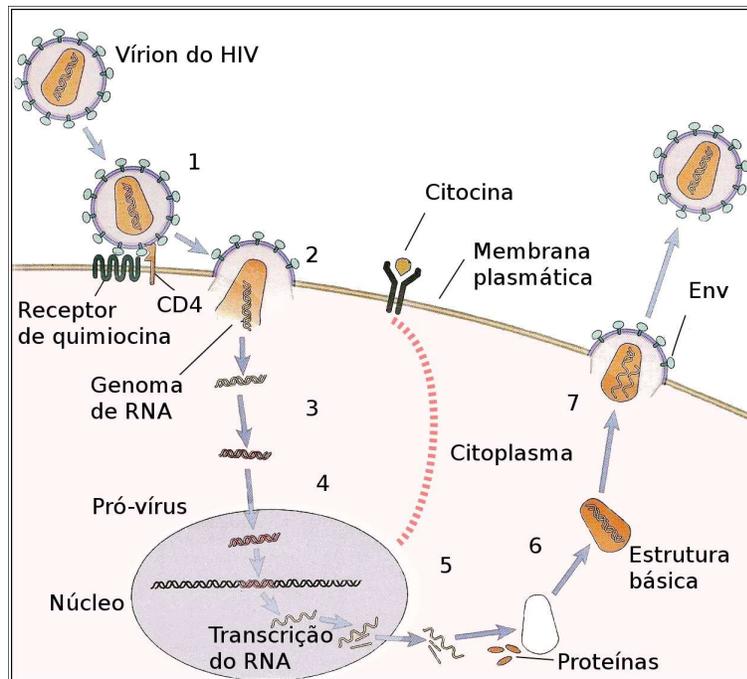


Figura 1.3: Ciclo de vida do HIV. Adaptado de [1].

5. Ativação da célula por citocina; transcrição do genoma do HIV; transporte de RNAs com e sem junção para o citoplasma.
6. Síntese de proteínas do HIV; montagem de estrutura básica do vírion.
7. Expressão de gp120 e gp41 (Env) na superfície celular; brotação de vírion maduro.

1.2.3 Progressão à Doença

Como vimos, o HIV infecta principalmente as T-CD4⁺, células que desempenham um papel crucial na resposta específica ao antígeno, fornecendo estímulos para o crescimento e diferenciação de outras que efetivamente tentarão conter a infecção. Devido ao vírus, há uma redução no número de células T-CD4⁺ e uma perda da funcionalidade do sistema imunológico que resulta em AIDS.

Tudo começa com a transmissão do vírus, pela troca de fluídos como: sangue, sêmen, secreção vaginal e pelo leite materno [8]. O curso da infecção pelo HIV pode ser acompanhado medindo-se a quantidade de vírus no plasma do paciente (carga viral) e por contagem de

células T-CD4⁺ no sangue [9].

Embora, a progressão natural à doença pode variar de um pessoa para outra, na maioria das vezes se desenvolve de maneira característica [43], em que distinguimos três fases: uma inicial, que dura em média doze semanas, marcada pela elevada carga viral; uma intermediária (latência clínica) que se estende por oito a dez anos, com baixa carga viral; e uma avançada, na qual o sistema imunológico encontra-se bastante debilitado e com o aparecimento de doenças oportunistas (ver Apêndice D) o número de partículas virais torna a crescer (ver Figura 1.4).

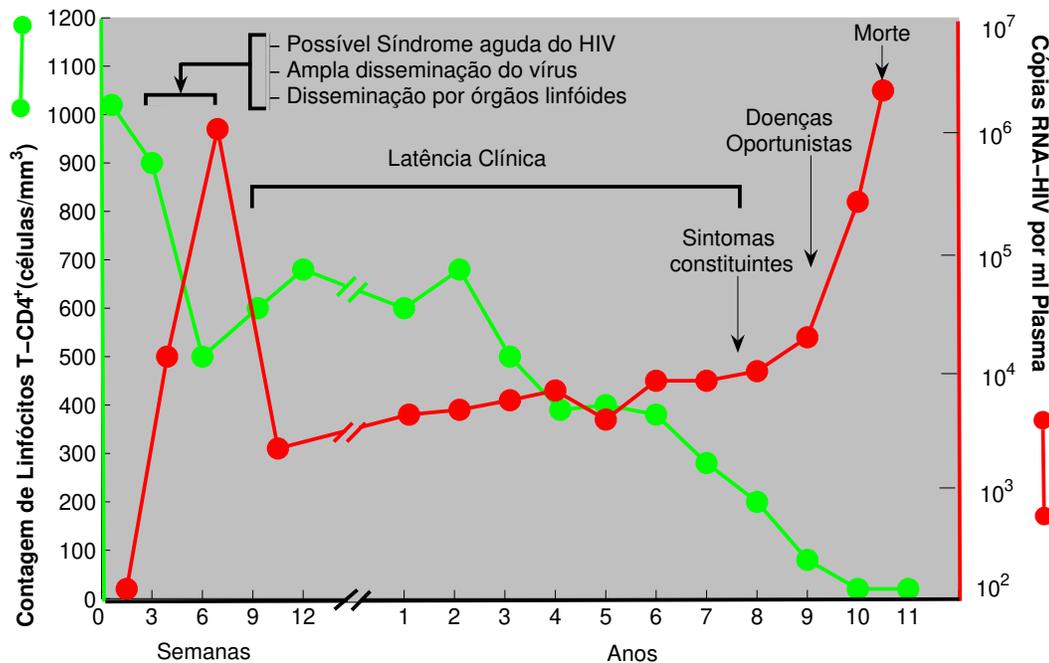


Figura 1.4: Curso clínico da doença do HIV. Adaptado de [61]

Durante a fase inicial pode surgir algumas manifestações clínicas que variam de um quadro gripal até uma síndrome aguda do HIV, além de outros sintomas de infecção viral, tais como: febre, ulcerações muco-cutâneas envolvendo mucosa oral, perda de peso, náuseas, vômitos, etc [8]. Há uma ampla disseminação do vírus, que se espalham pelos órgãos linfóides (linfonodos e baço) onde a produção viral é intensa.

Na fase intermediária, o sistema imunológico permanece competente para lidar com a mai-

oria das infecções por microorganismos oportunistas, e poucas, ou nenhuma, manifestações clínicas da infecção com HIV estão presentes. Por isso é chamada de período de latência clínica, embora o número de células T-CD4⁺ segue decrescendo e o vírus em atividade nos órgãos linfóides [1].

Com o passar do tempo, o paciente pode apresentar sinais e sintomas inespecíficos e de intensidade variável, também como os primeiros sintomas constituintes: candidíase oral e vaginal (mais comum infecção fúngica em pacientes portadores do HIV), leucoplasia pilosa oral, úlceras aftosas, diarreia, Herpes Zoster, entre outros.

O progresso da infecção conduz a fase avançada, chamada AIDS, em que a destruição do tecido linfóide periférico está essencialmente terminada e o sistema imunológico comprometido. Ainda que existam diferentes definições para um caso de AIDS, a doença é caracterizada principalmente por contagem de células T-CD4⁺ abaixo de 200 células/ mm^3 e pelo estabelecimento de doenças oportunistas. No Apêndice D apresentamos uma definição de caso de AIDS utilizada no Brasil e uma lista de sinais, sintomas ou doenças que a definem.

Capítulo 2

Uma primeira abordagem da dinâmica do HIV

O vírus da imunodeficiência humana, infectando células T-CD4⁺, consegue comprometer gravemente o funcionamento do sistema imunológico, resultando em AIDS. Neste capítulo, formulamos e analisamos um modelo matemático para este processo de infecção. Foi possível encontrar um limiar para a permanência do vírus na corrente sanguínea e evidenciar a necessidade da apoptose de células ativadas após a eliminação do antígeno. Por meio da introdução de um termo de exaustão cumulativa (resultado da constante tentativa do sistema imunológico responder à infecção pelo HIV) também reproduzimos a diminuição do número de células T-CD4⁺ ao longo dos anos.

2.1 Elaboração de um Modelo

O processo de infecção foi estudado levando em consideração a concentração de partículas virais livres na corrente sanguínea e sua destruição, dada de maneira indireta, pela ação de anticorpos e células T-CD8⁺. As variáveis $V(t)$, $Y(t)$ e $Z(t)$ representam, respectivamente, as concentrações de vírus, linfócitos inativos (células T-CD4⁺ que não foram expostas ao vírus) e linfócitos ativados, compostos pelas células B e T, estimuladas por T-CD4⁺ que iniciam a resposta imunológica. Por simplicidade, embora as células B e T formem classes

distintas, reunimos estas duas em Z e chamamos de população de células efetoras, dado que são elas que promovem o ataque ao vírus.

Para formular nosso modelo, partimos das seguintes considerações:

- As células inativas podem ser produzidas pela medula óssea a uma taxa κ , podem morrer, $\mu_Y Y$, ser infectadas, $\alpha V Y$, ou ativadas para iniciar uma resposta imunológica, $\beta V Y$.
- A concentração viral pode aumentar devido a produção de vírus pelas células infectadas, $\eta(1 - \varepsilon)\alpha Y V$, e diminuir tanto por erros de replicação, $\mu_V V$, quanto pela ação de anticorpos, $\varphi V Z$, e de células T-CD8⁺, ε .
- A população de células efetoras pode aumentar devido a ativação, $\beta V Y$, e diferenciação, ΥZ , e por outro lado, diminui pela mortalidade, $\mu_Z Z$.
- A persistente presença do vírus produz um enfraquecimento no sistema imunológico, Ψ , pelo continuado estímulo.
- O enfraquecimento compromete a resposta humoral. Assim, assumimos que o termo $\varphi V Z$, que corresponde à resposta humoral, reduz de uma parcela $\sigma \Psi V$ proporcional ao enfraquecimento e à presença de vírus.

Com isto, temos o modelo descrito pelo sistema de equações

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \eta(1 - \varepsilon)\alpha Y V - \mu_V V - (\varphi Z - \sigma \Psi)V, \\ \frac{dY}{dt} &= \kappa - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y - \Psi, \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta V Y - \mu_Z Z + \Upsilon Z.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Na Figura 2.1 apresentamos dois diagramas para (2.1), que estabelecem um paralelo entre um esquema biológico e um matemático.

Interpretações para os parâmetros:

1. η , quantidade de vírus liberada por célula T-CD4⁺ infectada;
2. ε , ação de células citotóxicas; ($0 < \varepsilon < 1$)

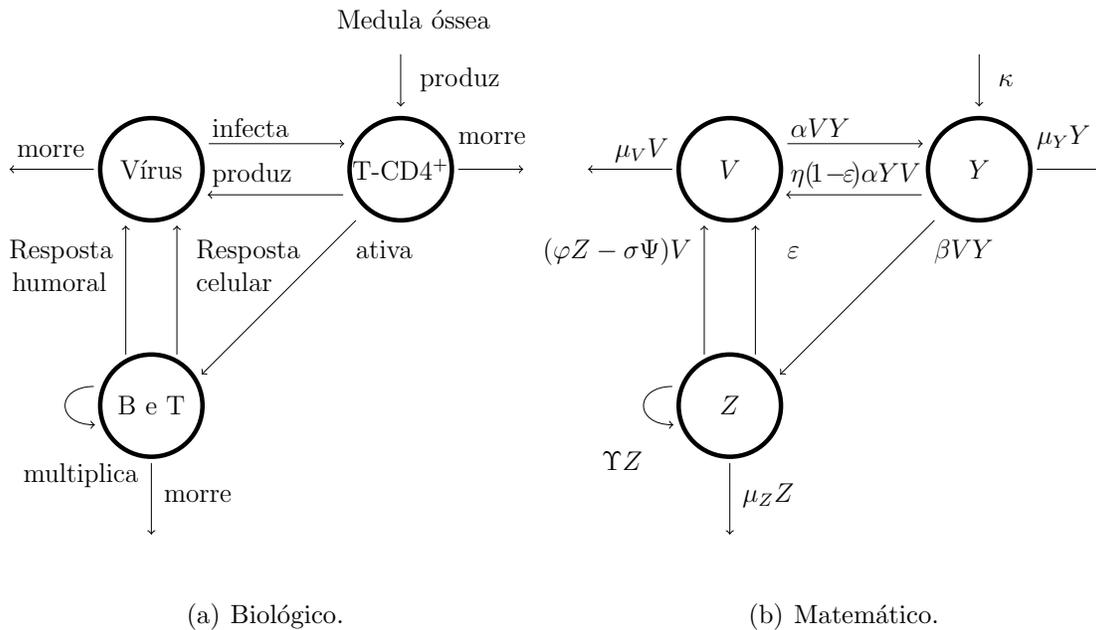


Figura 2.1: Diagramas representando a dinâmica do modelo (2.1).

3. α , taxa de infecção das células inativas devido ao contato com o vírus;
4. μ_V , taxa de inativação viral (replicação defeituosa, sair da circulação sanguínea, etc);
5. φ , taxa de eliminação de vírus devido a ação de anticorpos;
6. κ , taxa de reposição de células inativas pela medula óssea;
7. μ_Y , taxa de mortalidade das células inativas;
8. β , taxa de ativação das células inativas;
9. μ_Z , taxa de mortalidade das células ativadas;
10. Υ , taxa de diferenciação das células ativadas;
11. Ψ , enfraquecimento esforço-dependente;
12. σ , efeito do enfraquecimento.

Após a ativação linfocitária, segue a proliferação e diferenciação celular. O parâmetro Υ , chamado simplesmente de taxa de diferenciação, representa de maneira resumida o aumento

da população de células efetoras devido a estes eventos. Consideramos Υ na forma

$$\Upsilon(V) = \gamma_1 V + \gamma_2, \quad (2.2)$$

com o objetivo de analisar os casos em que a diferenciação depende diretamente do estímulo viral (diferenciação estímulo-dependente), e de maneira indireta (diferenciação estímulo-independente). Os parâmetros γ_1 e γ_2 são, respectivamente, as taxas de diferenciação estímulo-dependente e estímulo-independente.

Outra questão que requer uma melhor explanação diz respeito ao enfraquecimento esforço-dependente. Atribuímos este nome a Ψ para idealizar a suposição de que existe um enfraquecimento do sistema imunológico devido ao constante estímulo fornecido pela presença do HIV, que resulta em um desgaste provocado pelo contínuo esforço em tentar combater a infecção. O enfraquecimento pode ser evidenciado pelo fato de que a resposta imunológica é prejudicada pela perda de células T-CD4⁺ e por defeitos no sistema imunológico de indivíduos infectados por HIV, identificados mesmo antes da depleção significativa das T-CD4⁺[1]. Quanto ao esforço, basta lembrarmos que células devem ser produzidas e que além de responder ao HIV o sistema imunológico também precisa proteger o organismo de outros agentes infecciosos, estas ações dispendem tanto matéria como energia. A questão, no entanto, seria a maneira de modelar este enfraquecimento, dado a complexidade do fenômeno biológico. Como resposta, estabelecemos para Ψ a expressão

$$\Psi(\tilde{Z}) = \Phi \frac{\tilde{Z}^n}{\tilde{Z}^n + F^n}, \text{ com } \tilde{Z} = \int_0^t Z(s) ds, \quad (2.3)$$

e n um expoente positivo. A escolha desta forma para Ψ é por estar de acordo com os seguintes itens:

- (a) No começo de uma infecção pelo HIV, o sistema imunológico permanece competente para lidar com a maioria das infecções por microorganismos oportunistas. Portanto, se uma expressão puder descrever o processo de enfraquecimento, deve ser tal que no início não influencie muito.
- (b) Como a presença do vírus estimula a ativação de células para atacá-lo e ao mesmo tempo que o sistema imunológico tenta responder à infecção ele também pode

desencadear fatores adversos (como a eliminação de células T-CD4⁺), de alguma forma Ψ deve depender de Z , pois a resposta imunológica é representada no modelo pela variável Z .

- (c) Quando o número de células T-CD4⁺ encontra-se abaixo de 200 células/ mm^3 tem-se um alto risco para doenças oportunistas e isto ocorre (considerando apenas o curso natural da doença) em média por volta de uns oito a dez anos. Desta forma, o enfraquecimento deve ser algo resultante de um esforço cumulativo ao longo do tempo.

Em (2.3), a variável \tilde{Z} representa o esforço cumulativo; F , interpretamos como sendo o quanto o sistema imunológico consegue resistir à infecção; Φ , uma taxa ponderando o enfraquecimento; e o expoente n , um parâmetro que atenua o efeito do enfraquecimento quando o esforço ainda não é sentido (próximo de 0) e o torna mais forte para o caso de um esforço maior.

A expressão definida para Ψ , em (2.3), foi construída com base nos itens (a), (b) e (c). Talvez existam outras formas funcionais que possam ser testadas, mas para este modelo não encontramos nenhuma outra maneira. Além disso, por simulações numéricas, o valor $n = 2$ em (2.3) parece ser uma escolha satisfatória na descrição do fenômeno biológico.

Para simplificar a análise matemática do modelo, convém escrevê-lo na forma adimensional. Representando por T , a dimensão de tempo e C , de concentração, as dimensões das variáveis e taxas que aparecem no modelo são dadas por:

$$[V] = [Y] = [Z] = C, [\alpha] = [\beta] = [\varphi] = [\gamma_1] = C^{-1}T^{-1}, [\sigma] = C^{-1},$$

$$[\kappa] = [\Psi] = [\Phi] = CT^{-1} \quad e \quad [\Upsilon] = [\gamma_2] = [\mu_V] = [\mu_Y] = [\mu_Z] = T^{-1}.$$

Consequentemente, $[\tilde{Z}] = [F] = CT$. Os parâmetros n , η e ε são adimensionais, sendo ε um valor entre 0 e 1, que de maneira simplificada associamos ao efeito das células T-CD8⁺. Quanto mais próximo esteja ε de 1, maior é o efeito das células T-CD8⁺ para conter o

crescimento da população viral. Faz-se a mudança de variáveis

$$\begin{aligned} V^* &= \frac{V}{Y_h}, & Y^* &= \frac{Y}{Y_h}, & Z^* &= \frac{Z}{Y_h}, & \mu_V^* &= \frac{\mu_V}{A\alpha Y_h}, & \mu_Y^* &= \frac{\mu_Y}{A\alpha Y_h}, & \sigma^* &= \sigma Y_h, \\ \alpha^* &= \frac{1}{A}, & \beta^* &= \frac{\beta}{A\alpha}, & \varphi^* &= \frac{\varphi}{A\alpha}, & \mu_Z^* &= \frac{\mu_Z}{A\alpha Y_h}, & \gamma_1^* &= \frac{\gamma_1}{A\alpha}, & \gamma_2^* &= \frac{\gamma_2}{A\alpha Y_h}, \\ \Upsilon^* &= \frac{\Upsilon}{A\alpha Y_h} = \gamma_1^* V^* + \gamma_2^*, & \Phi^* &= \frac{\Phi}{A\alpha Y_h^2}, & \text{e } \Psi^* &= \frac{\Psi}{A\alpha Y_h^2}, \end{aligned}$$

com $A = \eta(1 - \varepsilon)$. Omitindo os asteriscos, para não sobrecarregar a notação, as equações em (2.1), na forma adimensional, tornam-se

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= YV - \mu_V V - \varphi VZ + \sigma \Psi V, \\ \frac{dY}{dt} &= \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY - \Psi, \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z. \end{aligned} \tag{2.4}$$

Note que, agora, Y , V e Z correspondem a relação entre as variáveis antigas e a constante $Y_h = \kappa/\mu_Y$, que representa a concentração de células T-CD4⁺ no estado de homeostase, situação em que o número de células é praticamente constante.

Na seção 2.2, estudamos (2.4) focando a atenção nas formas de diferenciação γ_1 e γ_2 , na seção 2.3 incluímos o efeito de Ψ .

2.2 Início da Infecção

Normalmente, no começo da infecção pelo HIV, o sistema imunológico permanece competente para lidar com a maioria das infecções por microorganismos oportunistas, tornando-se consideravelmente debilitado somente ao longo de anos. Como F representa o quanto o sistema imunológico consegue resistir à infecção, deve assumir um valor suficientemente grande, de forma que na fase inicial da infecção Ψ seja desprezível. Para estudar esta situação, fixamos $\Psi = 0$. Com isto, (2.4) torna-se

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= YV - \mu_V V - \varphi VZ, \\ \frac{dY}{dt} &= \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY, \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z. \end{aligned} \tag{2.5}$$

Queremos determinar os pontos de equilíbrio (ou estados estacionários) das soluções de (2.5) e analisar a estabilidade destes pontos, na região invariante de interesse biológico:

$$\Omega = \{(V, Y, Z) : V \geq 0, Y \geq 0 \text{ e } Z \geq 0\}.$$

As restrições em Ω estabelecem que as concentrações de vírus e células devem assumir somente valores positivos, como os demais parâmetros do modelo. Com a análise de estabilidade, estamos interessados em saber a que cenário a evolução temporal do processo de infecção pode conduzir, tentando responder perguntas como “Sob que condições o vírus permanece no organismo hospedeiro?” ou “Qual ação (alterar o valor de qual parâmetro) permite eliminar as partículas virais ou ao menos reduzir o número?”. Neste sentido, um ponto de equilíbrio representa uma situação que pode ocorrer passado um período de tempo e o fato de ser estável ou instável, que ocorre (estável) ou não (instável) sob determinadas condições. Por exemplo: Se um ponto de equilíbrio E_0 representa a eliminação de vírus, dizer que sob determinadas condições ele é estável, intuitivamente, significa que quando as condições são obedecidas o vírus é eliminado. Instável, não é eliminado. Este tipo de interpretação justifica porque em vários momentos estaremos procurando pontos de equilíbrio e preocupados com a análise de estabilidade. (As noções de estabilidade e instabilidade de pontos de equilíbrio, do ponto de vista matemático, podem ser consultadas no Apêndice A)

Note que ΥZ , na terceira equação em (2.5), é equivalente à $\gamma_1 V Z + \gamma_2 Z$ (veja (2.2)). Analisamos a influência de cada parcela desta soma de maneira isolada e, posteriormente, a situação em que as duas estão presentes no modelo, por meio dos casos:

- (i) $\gamma_1 = 0$ e $\gamma_2 \neq 0$, diferenciação estímulo-independente;
- (ii) $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 = 0$, diferenciação estímulo-dependente; e
- (iii) $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 \neq 0$, com os dois tipos de estímulos.

Pontos de equilíbrio para (2.5) são procurados impondo $dV/dt = dY/dt = dZ/dt = 0$ e resolvendo como um sistema de equações algébricas nas variáveis V , Y e Z . Com este procedimento, implicitamente supõem-se que passado um período de tempo suficientemente grande

as concentrações de vírus, linfócitos inativos e células efetoras praticamente não variam em função do tempo (se estabilizam).

(i) **Diferenciação estímulo-independente:** Para $\gamma_1 = 0$ e $\gamma_2 \neq 0$, em (2.2), os pontos de equilíbrio são dados pelas soluções do sistema algébrico

$$0 = YV - \mu_V V - \varphi V Z \quad (2.6)$$

$$0 = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y \quad (2.7)$$

$$0 = \beta V Y - \mu_Z Z + \gamma_2 Z, \quad (2.8)$$

nas incógnitas V , Y e Z .

Para determinar pontos de equilíbrio triviais, que representam situações com ausência de vírus, impomos $V = 0$ em (2.6)-(2.8) e determinamos Y e Z . Supondo $\mu_Y > 0$ e $\mu_Z \neq \gamma_2$, de (2.7) obtemos $Y = 1$ e de (2.8), $Z = 0$. Logo, a única solução é $V = 0$, $Y = 1$ e $Z = 0$, coordenadas de

$$E_0 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}) = (0, 1, 0).$$

As barras sobre as variáveis são apenas para indicar que os valores de V , Y e Z , no equilíbrio, não estão mais variando com o tempo.

Agora, impondo $V \neq 0$ em (2.6)-(2.8), de (2.7) e (2.8), respectivamente, obtém-se Y e Z em função de V . Substituindo estas variáveis em (2.6), V pode ser escrito em função de parâmetros do modelo. Assim, não é difícil verificar que existe apenas um ponto de equilíbrio não-trivial:

$$E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}) = \left(\frac{\mu_Y(\mu_Z - \gamma_2)(1 - \mu_V)}{\mu_V(\mu_Z - \gamma_2)(\alpha + \beta) + \varphi\beta\mu_Y}, \frac{\mu_Y}{\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}}, \frac{\beta\bar{V}\bar{Y}}{\mu_Z - \gamma_2} \right), \quad (2.9)$$

que representa uma situação em que passado um período de tempo suficientemente grande o vírus não pôde ser eliminado da corrente sanguínea (tem-se a presença do vírus, $V \neq 0$).

A análise de estabilidade de E_0 e E_1 é estabelecida pela proposição seguinte. No entanto, primeiro consideremos o

Lema 2.1 *O polinômio característico associado a uma matriz $A_{3 \times 3} = (a_{ij})$ tem a forma:*

$p(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0$, cujos coeficientes são dados por

$$a_2 = -(a_{11} + a_{22} + a_{33}),$$

$$a_1 = a_{11}a_{22} + a_{11}a_{33} + a_{22}a_{33} - (a_{12}a_{21} + a_{13}a_{31} + a_{23}a_{32}),$$

$$a_0 = a_{11}a_{23}a_{32} + a_{12}a_{21}a_{33} + a_{13}a_{22}a_{31} - (a_{12}a_{23}a_{31} + a_{11}a_{22}a_{33} + a_{13}a_{21}a_{32}).$$

A validade deste lema pode ser verificada sem nenhum artifício, apenas fazendo as contas.

Proposição 2.1 *Sejam μ_V , φ , μ_Y , α , β e μ_Z parâmetros estritamente positivos. Além disso, seja $\Upsilon(V) = \gamma_1 V + \gamma_2$, com $\gamma_1 = 0$ e $\gamma_2 \neq 0$. Os pontos de equilíbrio do sistema (2.5), $E_0 = (0, 1, 0)$ e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z})$, dado em (2.9), são localmente assintoticamente estáveis (L.A.E) nas seguintes situações:*

- (a) $\mu_V > 1$ e $\mu_Z > \gamma_2 \implies E_0$ é L.A.E;
- (b) $\mu_V < 1$ e $\mu_Z > \gamma_2 \implies E_1$ é L.A.E.

Demonstração. (a) Os autovalores da matriz Jacobiana de (2.5), linearizado em torno de E_0 ,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} 1 - \mu_V & 0 & 0 \\ -(\alpha + \beta) & -\mu_Y & 0 \\ \beta & 0 & -(\mu_Z - \gamma_2) \end{pmatrix}, \quad (2.10)$$

são: $\lambda_1 = 1 - \mu_V$, $\lambda_2 = -\mu_Y$ e $\lambda_3 = -(\mu_Z - \gamma_2)$. Das hipóteses $\mu_Y > 0$, $\mu_V > 1$ e $\mu_Z > \gamma_2$, os três autovalores são negativos. Consequentemente, E_0 é L.A.E.

(b) Para demonstrar este item, aplicamos o critério de Routh-Hurwitz (Apêndice B) aos coeficientes do polinômio característico associado a matriz Jacobiana de (2.5), linearizado em torno de E_1 ,

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} 0 & \bar{V} & -\varphi\bar{V} \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -(\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}) & 0 \\ \beta\bar{Y} & \beta\bar{V} & -(\mu_Z - \gamma_2) \end{pmatrix}.$$

Utilizando o Lema 2.1 a esta matriz, obtemos o polinômio característico

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (2.11)$$

sendo,

$$\begin{aligned}
a_2 &= \mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V} + \mu_Z - \gamma_2, \\
a_1 &= (\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V})(\mu_Z - \gamma_2) + \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y} + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}, \\
a_0 &= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}(\mu_Z - \gamma_2) + \varphi\bar{V}(\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V})\beta\bar{Y} - \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} \\
&= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}(\mu_Z - \gamma_2) + \varphi\bar{V}\mu_Y\beta\bar{Y}.
\end{aligned} \tag{2.12}$$

Da hipótese $\mu_V < 1$ e $\mu_Z > \gamma_2$, segue que \bar{V} , \bar{Y} e \bar{Z} são positivos (veja (2.9)). Disto e de $\mu_Z > \gamma_2$, resulta $a_j > 0$, $j = 0, 1, 2$. Portanto, resta-nos apenas mostrar a segunda condição do critério de Routh-Hurwitz: $a_1a_2 - a_0 > 0$. Definindo

$$\begin{aligned}
c_1 &= \mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}, & c_2 &= \mu_Z - \gamma_2, & c_3 &= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}, \\
c_4 &= \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}, & \text{e } c_5 &= \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V},
\end{aligned}$$

vemos que

$$a_1a_2 - a_0 = (c_1 + c_2)(c_1c_2 + c_3 + c_4) - c_3c_2 - c_4c_1 + c_5 > 0.$$

Logo, E_1 é L.A.E. ■

Nota 2.2.1 *Nas condições do item (a), E_1 não pertence à região de interesse biológico, pois \bar{V} torna-se negativo (veja (2.9)). Nas condições do item (b), o ponto de equilíbrio E_0 é instável, visto que $\lambda_1 = 1 - \mu_V$ é positivo.*

(ii) Diferenciação estímulo-dependente: Quando $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 = 0$, procedemos de maneira análoga ao item anterior. Os pontos de equilíbrio são dados pelas soluções de

$$0 = YV - \mu_V V - \varphi VZ \tag{2.13}$$

$$0 = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY \tag{2.14}$$

$$0 = \beta VY - \mu_Z Z + \gamma_1 VZ. \tag{2.15}$$

Se $V = 0$, de (2.14) temos $Y = 1$ e de (2.15), $Z = 0$. Portanto, como anteriormente, temos o único ponto de equilíbrio trivial $E_0 = (0, 1, 0)$. Se $V \neq 0$, das mesmas equações, encontramos

$$Y = \frac{\mu_Y}{\mu_Y + (\alpha + \beta)V} \quad \text{e} \quad Z = \frac{\beta V Y}{\mu_Z - \gamma_1 V}. \tag{2.16}$$

Substituindo (2.16) em (2.13), V será solução da equação de segunda ordem

$$\frac{\gamma_1(\alpha+\beta)}{\mu_Y} V^2 - \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right] V + (1-\mu_V) \frac{\mu_Z}{\mu_V} = 0. \quad (2.17)$$

O discriminante desta equação assume valor positivo para parâmetros não nulos e tem a forma

$$\begin{aligned} \Delta &= \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right]^2 - 4(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \\ &= \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} - (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \right]^2 + 2 \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \right] \frac{\varphi\beta}{\mu_V} + \left(\frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right)^2, \end{aligned}$$

Consequentemente, teremos duas soluções reais:

$$\bar{V}_{\pm} = \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} \pm \sqrt{\Delta} \right] \frac{\mu_Y}{2\gamma_1(\alpha+\beta)}, \quad (2.18)$$

sendo $\bar{V}_{\pm} > 0$, quando $\mu_V < 1$, ou $\bar{V}_- < 0$ e $\bar{V}_+ > 0$, quando $\mu_V > 1$.

As soluções \bar{V}_+ e \bar{V}_- fornecem dois pontos de equilíbrio, $E_+ = (\bar{V}_+, \bar{Y}_+, \bar{Z}_+)$ e $E_- = (\bar{V}_-, \bar{Y}_-, \bar{Z}_-)$, em que \bar{Y}_{\pm} e \bar{Z}_{\pm} são obtidos substituindo $V = \bar{V}_{\pm}$ em (2.16).

Lema 2.2 *Sejam \bar{V}_- e \bar{V}_+ dadas por (2.18) e suponhamos que os parâmetros nas expressões que definem \bar{V}_- e \bar{V}_+ sejam estritamente positivos. Então, $\mu_Z - \gamma_1 \bar{V}_- > 0$ e $\mu_Z - \gamma_1 \bar{V}_+ < 0$.*

Demonstração. Consideremos a desigualdade

$$2 \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} - (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \right] \frac{\varphi\beta}{\mu_V} < 2 \left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \right] \frac{\varphi\beta}{\mu_V},$$

válida para parâmetros estritamente positivos. Somando o termo

$$\left[(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} - (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} \right]^2 + \left(\frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right)^2$$

a ambos os membros da desigualdade e extraindo a raiz, obtemos

$$\left| (1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} - (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right| < \sqrt{\Delta}.$$

Retirando o módulo e somando de ambos os lados o termo $2(\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y}$, a desigualdade se mantém. Assim,

$$(1-\mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} < \sqrt{\Delta} + 2(\alpha+\beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y}.$$

Organizando estes termos e multiplicando por $1/\gamma_1$, resulta

$$\left[(1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} - \sqrt{\Delta} \right] \frac{\mu_Y}{2\gamma_1(\alpha + \beta)} < \frac{\mu_Z}{\gamma_1}.$$

O primeiro membro desta expressão é exatamente \bar{V}_- . Portanto, $\mu_Z - \gamma_1 \bar{V}_- > 0$.

A demonstração de que $\mu_Z - \gamma_1 \bar{V}_+ < 0$ segue de forma semelhante:

$$\begin{aligned} \left| (1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} - (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} \right| < \sqrt{\Delta} &\Rightarrow -(1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} - \frac{\varphi\beta}{\mu_V} < \sqrt{\Delta} \Rightarrow (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} < \\ (1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} + \sqrt{\Delta} &\Rightarrow 2(\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} < (1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} + \sqrt{\Delta} \Rightarrow \frac{\mu_Z}{\mu_Y} < \\ \left[(1 - \mu_V) \frac{\gamma_1}{\mu_V} + (\alpha + \beta) \frac{\mu_Z}{\mu_Y} + \frac{\varphi\beta}{\mu_V} + \sqrt{\Delta} \right] \frac{\mu_Y}{2\gamma_1(\alpha + \beta)} &\Rightarrow \mu_Z - \gamma_1 \bar{V}_+ < 0. \quad \blacksquare \end{aligned}$$

Nota 2.2.2 *O Lema 2.2 garante que $\bar{Z}_- > 0$ e $\bar{Z}_+ < 0$. Como consequência, $E_+ \notin \Omega$ e, quando $\mu_V < 1$ (condição necessária para que $\bar{V}_- > 0$ e $\bar{Y}_- > 0$, veja (2.16) e (2.17)), $E_- \in \Omega$. Em outras palavras, para que exista ao menos um ponto não-trivial, E_- , na região de interesse biológico, a condição $\mu_V < 1$ deve ser obedecida.*

Seguindo a mesma notação do caso (i), representamos o ponto de equilíbrio não-trivial por $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z})$, lembrando que para (ii),

$$E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}) = (\bar{V}_-, \bar{Y}_-, \bar{Z}_-), \quad (2.19)$$

sendo \bar{V}_- dado por (2.18) e as componentes \bar{Y}_- e \bar{Z}_- obtidas com a substituição de \bar{V} por \bar{V}_- em (2.16).

Proposição 2.2 *Sejam μ_V , φ , μ_Y , α , β e μ_Z parâmetros estritamente positivos. Considere $\Upsilon(V) = \gamma_1 V + \gamma_2$, com $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 = 0$. Os pontos de equilíbrio do sistema (2.5), $E_0 = (0, 1, 0)$ e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z})$, dado por (2.19), são localmente assintoticamente estáveis nas seguintes situações:*

- (a) $\mu_Y > 0$, $\mu_Z > 0$ e $\mu_V > 1 \implies E_0$ é L.A.E;
- (b) $\mu_Y > 0$, $\mu_Z > 0$ e $\mu_V < 1 \implies E_1$ é L.A.E.

Demonstração. (a) Para (ii), os autovalores da matriz jacobiana de (2.5), linearizado em torno de E_0 ,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} 1 - \mu_V & 0 & 0 \\ -(\alpha + \beta) & -\mu_Y & 0 \\ \beta & 0 & -\mu_Z \end{pmatrix}, \quad (2.20)$$

são: $\lambda_1 = 1 - \mu_V$, $\lambda_2 = -\mu_Y$ e $\lambda_3 = -\mu_Z$. Logo, a hipótese $\mu_V > 1$ implica que E_0 é L.A.E.

(b) Aplicando o Lema 2.1 a

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} 0 & \bar{V} & -\varphi\bar{V} \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -(\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}) & 0 \\ \beta\bar{Y} + \gamma_1\bar{Z} & \beta\bar{V} & -(\mu_Z - \gamma_1\bar{V}) \end{pmatrix},$$

obtemos o polinômio característico

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (2.21)$$

sendo,

$$\begin{aligned} a_2 &= \mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V} + \mu_Z - \gamma_1\bar{V}, \\ a_1 &= (\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V})(\mu_Z - \gamma_1\bar{V}) + \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y} + \varphi\bar{V}(\beta\bar{Y} + \gamma_1\bar{Z}), \\ a_0 &= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}(\mu_Z - \gamma_1\bar{V}) + \varphi\bar{V}(\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V})(\beta\bar{Y} + \gamma_1\bar{Z}) + \\ &\quad -\varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} \\ &= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}(\mu_Z - \gamma_1\bar{V}) + \varphi\bar{V}\mu_Y(\beta\bar{Y} + \gamma_1\bar{Z}) + \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{V}\gamma_1\bar{Z}. \end{aligned}$$

Da condição $\mu_V < 1$ e do Lema 2.2, temos que $\bar{V} > 0$, $\bar{Y} > 0$ e $\bar{Z} > 0$. Portanto, $a_j > 0$, $j = 0, 1, 2$. Resta-nos verificar a segunda condição do critério de Routh-Hurwitz: $a_1a_2 - a_0 > 0$.

Denotando por

$$\begin{aligned} c_1 &= \mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}, & c_2 &= \mu_Z - \gamma_1\bar{V}, & c_3 &= \bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}, \\ c_4 &= \varphi\bar{V}(\beta\bar{Y} + \gamma_1\bar{Z}), & e & & c_5 &= \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V}, \end{aligned}$$

segue que

$$a_1a_2 - a_0 = (c_1 + c_2)(c_1c_2 + c_3 + c_4) - c_3c_2 - c_4c_1 + c_5 > 0. \quad (2.22)$$

Portanto, para $\mu_V < 1$, E_1 é L.A.E. ■

Nota 2.2.3 Como $\mu_V < 1$ é uma condição necessária para que $\bar{V}_- > 0$ e $\bar{Y}_- > 0$ (veja (2.16) e (2.17)), para o item (a), E_1 não pertence à região de interesse biológico. Nas condições do item (b), E_0 é instável, pois o autovalor $\lambda_1 = 1 - \mu_V$ é positivo.

(iii) Quando $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 \neq 0$, os pontos de equilíbrio são as soluções de

$$\begin{aligned} 0 &= YV - \mu_V V - \varphi VZ \\ 0 &= \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY \\ 0 &= \beta VY - (\mu_Z - \gamma_2)Z + \gamma_1 VZ. \end{aligned}$$

Definindo $\tilde{\mu}_Z = \mu_Z - \gamma_2$, quando $\mu_Z > \gamma_2$, recaímos no caso (ii) e os cálculos algébricos seguem de maneira idêntica, bastando substituir μ_Z por $\tilde{\mu}_Z$ em todas as expressões em (ii). Quando $\mu_Z < \gamma_2$, $dZ/dt = \beta VY + (\gamma_2 - \mu_Z)Z + \gamma_1 VZ > 0$ para toda t . Semelhante ao caso (i), Z cresce indefinidamente, com uma pequena diferença de que o crescimento é um pouco mais acentuado devido ao termo $\gamma_1 VZ$.

As Figuras 2.2 e 2.3 resumem o comportamento típico das soluções de (2.5). Na primeira, (a) representa uma situação em que após o surgimento de partículas virais na corrente sanguínea, a concentração de células T-CD4⁺ inicialmente decai de seu valor normal (representado pelo número 1, no eixo vertical), enquanto isso, ocorre um aumento da concentração de células efetoras (resposta imunológica). Ao final, as concentrações de vírus, células T-CD4⁺ e efetoras fixam-se, respectivamente, nos valores 0, 1 e 0, dados pelo ponto de equilíbrio trivial $E_0 = (0, 1, 0)$. Em (b), inicialmente a concentração viral aumenta e após atingir um pico, que representa uma alta concentração viral, decresce e fixa-se, assim como as demais populações, no valor correspondente ao dado pelo ponto de equilíbrio não-trivial $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z})$. Em (c), o ponto de equilíbrio trivial é instável, tem-se a eliminação das partículas virais e recuperação do número de células T-CD4⁺ a níveis normais, mas uma vez iniciada a resposta imunológica, a concentração de células efetoras cresce indefinidamente. Este crescimento atípico da população de células efetoras também pode ser verificado em (d). Nesta, o ponto de equilíbrio não-trivial é instável.

Na Figura 2.3, os itens (b) e (d) não apresentam grandes diferenças em termos de comportamento (apenas uma pequena alteração nos valores de equilíbrio, que pode ser percebido

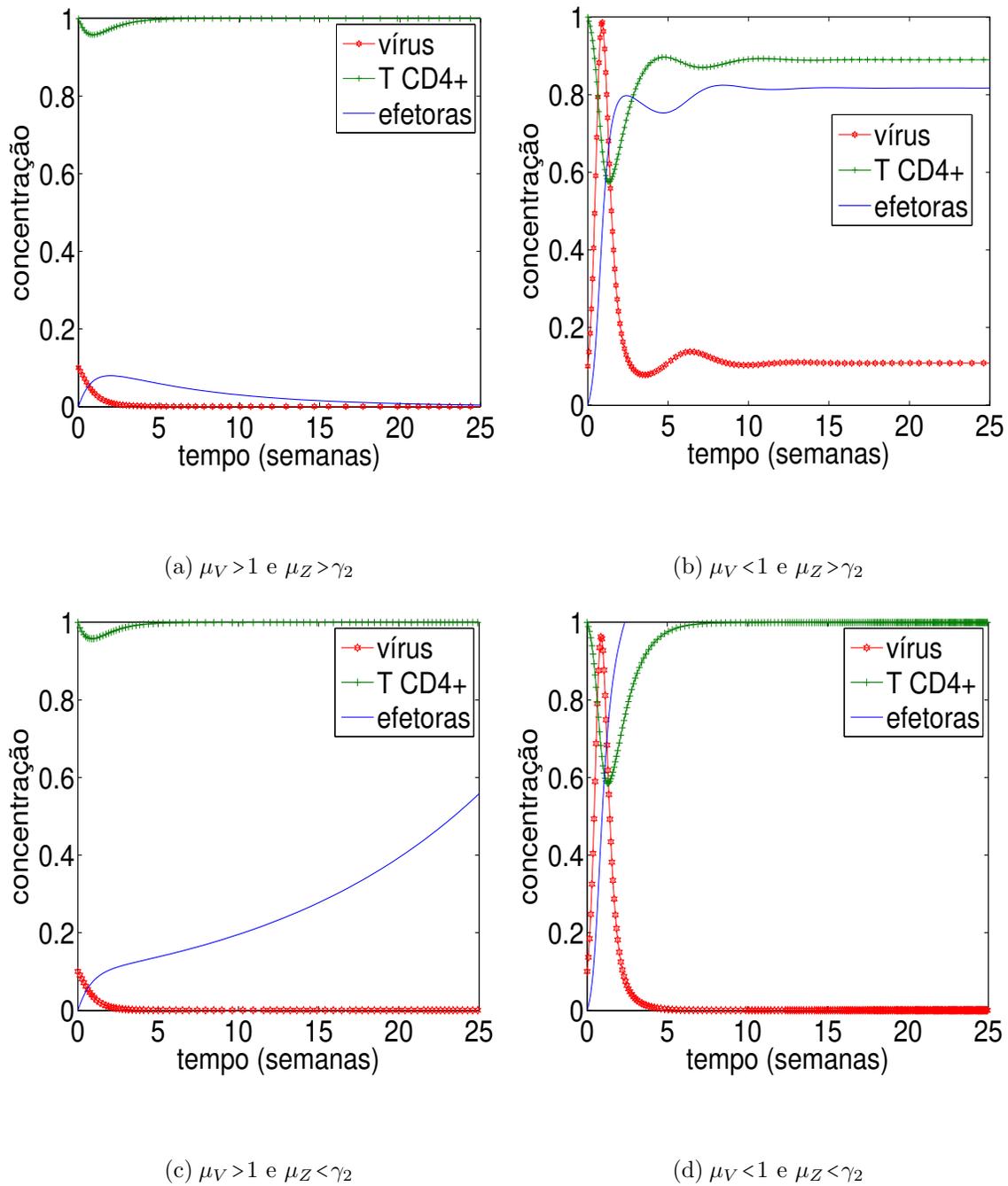


Figura 2.2: Comportamento típico das soluções de (2.5), para o caso (i). Parâmetros fixos utilizados nestas simulações: $\gamma_1 = 0$; $\varphi = 0,6$; $\alpha = 0,001$, $\beta = 0,17$; $\mu_Y = 0,15$; $\mu_Z = 0,25$. Parâmetros variáveis são μ_V e γ_2 , que assumem, respectivamente: (a) 1,1 e 0,23; (b) 0,4 e 0,23; (c) 1,1 e 0,26; e (d) 0,4 e 0,26. Valores iniciais utilizados são: $V(0) = 0,1$; $Y(0) = 1$ e $Z(0) = 0$.

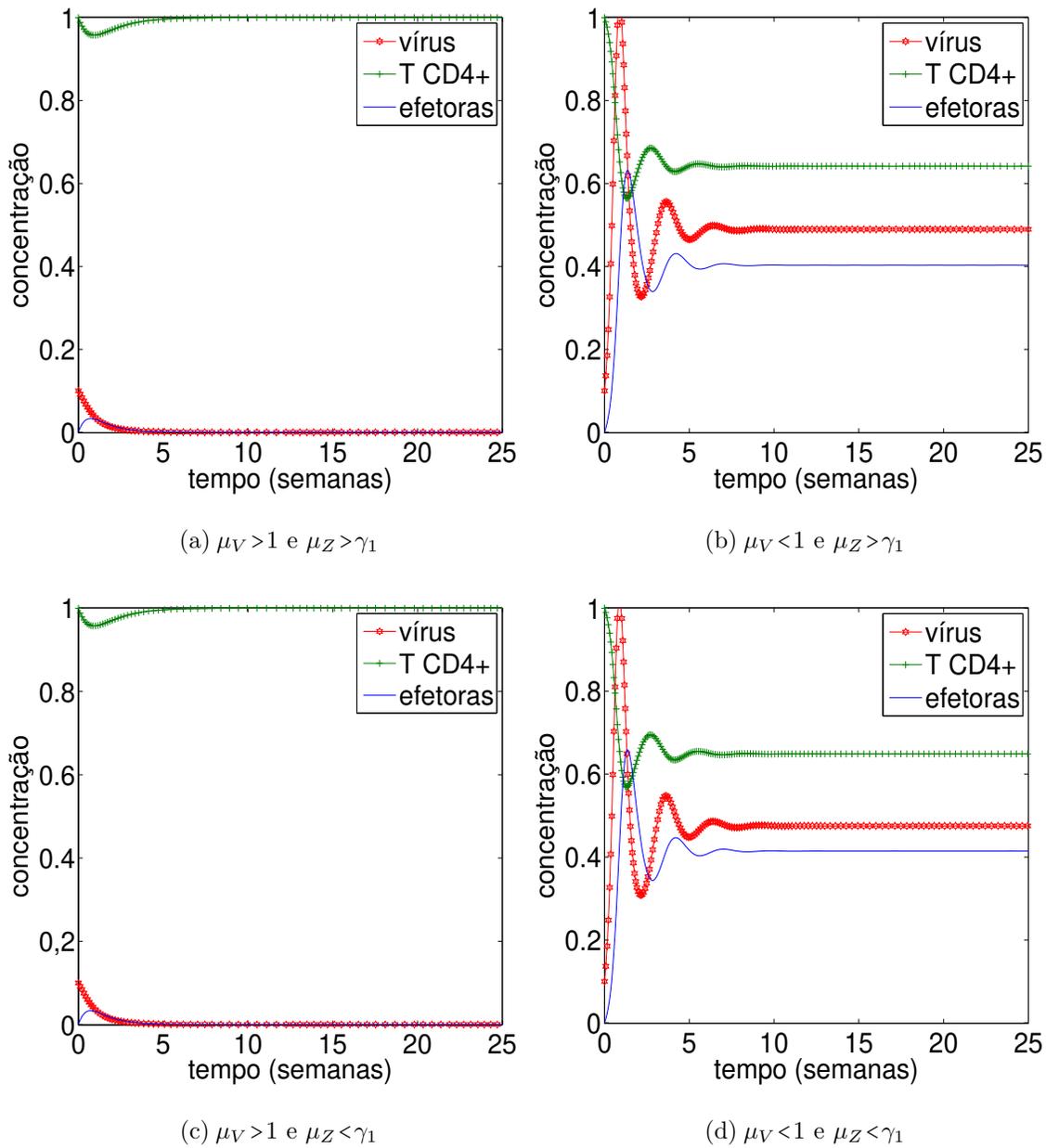


Figura 2.3: Comportamento típico das soluções de (2.5), para o caso (ii). Parâmetros fixos utilizados nestas simulações: $\gamma_2 = 0$; $\varphi = 0,6$; $\alpha = 0,001$, $\beta = 0,26$; $\mu_Y = 0,15$; $\mu_Z = 0,25$. Parâmetros variáveis são μ_V e γ_2 , que assumem, respectivamente: (a) 1,1 e 0,23; (b) 0,4 e 0,23; (c) 1,1 e 0,26; e (d) 0,4 e 0,26. Valores iniciais utilizados são: $V(0) = 0,1$; $Y(0) = 1$ e $Z(0) = 0$.

olhando as curvas referentes à concentração de células efetoras). Podemos observar que para $\mu_V > 1$, (a) e (c), a população viral é eliminada da corrente sanguínea e para $\mu_V < 1$, (b)

e (d), ela permanece. As Figuras 2.2 e 2.3 exibem comportamentos parecidos. A principal diferença, entretanto, é que na última não ocorre o crescimento desordenado, (c) e (d), da população de células efectoras, estando assim mais coerente com o comportamento conhecido do sistema imunológico.

2.3 Declínio das T-CD4⁺ ao Longo dos Anos

Na seção anterior, fixando $\Psi = 0$, abordamos o início da infecção pelo HIV, até o ponto em que o vírus se estabelece na corrente sanguínea. Com o passar dos anos, o enfraquecimento do sistema imunológico torna-se acentuado, não sendo possível desprezar o efeito de Ψ . Nesta seção, assumindo $\Psi \neq 0$, estudamos (2.4) para um longo período de tempo, além da fase inicial.

Cabe ressaltar que, do ponto de vista matemático, não conhecemos um método para analisar o sistema integro-diferencial (2.4). Portanto, focando nossos objetivos, apenas delineamos as idéias principais de uma possível abordagem.

Primeiramente, com a mudança de parâmetros $\tilde{\sigma} = \sigma\Phi$ e $\Phi = \theta\mu_Y$, escrevemos (2.4) na forma

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= YV - \mu_V V - \varphi VZ + \tilde{\sigma} \frac{\tilde{Z}^2}{\tilde{Z}^2 + F^2} V \\ \frac{dY}{dt} &= \mu_Y \left(1 - \frac{\tilde{Z}^2}{\tilde{Z}^2 + F^2} \theta \right) - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z,\end{aligned}\tag{2.23}$$

em que

$$\tilde{Z} = \int_0^t Z(s) ds\tag{2.24}$$

e, por simplicidade, consideramos

$$\Upsilon = \gamma_2.$$

Para F suficientemente grande, enquanto o esforço \tilde{Z} é pequeno, o termo $\tilde{Z}^2/(\tilde{Z}^2 + F^2)$ tem pouca influência na dinâmica de (2.23). Portanto, desprezando este termo, para a fase inicial

de infecção, tem-se o comportamento analisado no item (i) da seção anterior. Naquele caso, a Proposição 2.1 garante que:

$$\text{Se } \mu_V > 1 \text{ e } \mu_Z > \Upsilon, \text{ as partículas virais são eliminadas.} \quad (2.25)$$

$$\text{Se } \mu_V < 1 \text{ e } \mu_Z > \Upsilon, \text{ as partículas virais não são eliminadas.} \quad (2.26)$$

O problema persiste quando o vírus consegue se estabelecer na corrente sanguínea, isto é, quando $\mu_V < 1$ e $\mu_Z > \Upsilon$. Nestas condições, como a variável Z é positiva, espera-se que a integral em (2.24) seja divergente e, assim, $\lim_{t \rightarrow \infty} \tilde{Z}^2 / (\tilde{Z}^2 + F^2) = 1$. Logo, supondo que o vírus se estabeleça na corrente sanguínea, aproximamos (2.23) por

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= YV - \mu_V V - \varphi VZ + \tilde{\sigma}V, \\ \frac{dY}{dt} &= \mu_Y(1 - \theta) - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY, \\ \frac{dZ}{dt} &= \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z. \end{aligned}$$

Os pontos de equilíbrio deste sistema são dados pelas soluções de

$$\begin{aligned} 0 &= YV - \mu_V V - \varphi VZ + \tilde{\sigma}V, \\ 0 &= \mu_Y(1 - \theta) - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY, \\ 0 &= \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z. \end{aligned}$$

Procedendo como nos itens (i) e (ii), da seção anterior, vemos que um possível equilíbrio trivial é representado por $E_0 = (0, 1 - \theta, 0)$ e um não-trivial, por

$$E_1 = \left(\frac{\mu_Y(\mu_Z - \Upsilon)(1 - \theta - U_V)}{U_V(\mu_Z - \Upsilon)(\alpha + \beta) + \varphi\beta\mu_Y(1 - \theta)}, \frac{\mu_Y(1 - \theta)}{\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}}, \frac{\beta\bar{V}\bar{Y}}{\mu_Z - \Upsilon} \right), \quad (2.27)$$

em que $U_V = \mu_V - \tilde{\sigma}$.

Sendo $\bar{V} > 0$, as coordenadas \bar{Y} e \bar{Z} de E_1 são positivas quando $0 < \theta < 1$ e $\mu_Z > \Upsilon$. Para determinar quando $\bar{V} > 0$, consideramos o caso $U_V < 0$ (raciocínio parecido pode ser utilizado para $U_V > 0$). Quando $U_V < 0$, da imposição de que o denominador da primeira componente em (2.27) seja positivo, $\bar{V} > 0$ se

$$|U_V| < \frac{\varphi\beta\mu_Y(1 - \theta)}{(\mu_Z - \Upsilon)(\alpha + \beta)}. \quad (2.28)$$

Realizando simulações numéricas para (2.23) com parâmetros obedecendo esta desigualdade e as condições $\mu_V < 1$ e $\mu_Z > \Upsilon$, que segundo (2.26) determinam a permanência do vírus além da fase inicial, foi possível reproduzir o decaimento do número de células T-CD4⁺ ao longo dos anos. Por outro lado, quando $\mu_V > 1$ e $\mu_Z > \Upsilon$, mesmo sendo obedecida a condição (2.28), observamos (2.25).

A Figura 2.4 ilustra o comportamento da solução de (2.23), para um conjunto de parâmetros satisfazendo (2.28). Os gráficos ilustrados são para quando as restrições $\mu_V < 1$ e $\mu_Z > \Upsilon$ também são satisfeitas. Ou seja, o vírus se estabelece na corrente sanguínea. O valor 1 para a concentração representa o valor de homeostase das células T-CD4⁺, em média, 1000 células/mm³. Sendo assim, podemos pensar o eixo vertical como estando na escala 1:1000. Note que, para um período de 100 semanas, estes gráficos são semelhantes ao da Figura 2.2 (b) e a concentração de células T-CD4⁺ está um pouco abaixo do valor de homeostase. O período em que o sistema imunológico consegue responder a infecção, mantendo o número de células T-CD4⁺ razoavelmente próximo do valor de homeostase, está diretamente relacionado com o valor do parâmetro F . No primeiro gráfico, $F = 1000$, ao longo de aproximadamente 10 anos (linha vertical pontilhada), a concentração de células T-CD4⁺ ficou bem abaixo de 200 células/mm³; no segundo, aproximadamente 200 células/mm³; no terceiro, por volta de 400 células/mm³; e no último, o enfraquecimento nem é sentido ($\Psi = 0$). Podemos observar nestes gráficos que quanto maior o valor de F , por mais tempo o sistema imunológico mantém o número de células T-CD4⁺ elevado.

Fixando $\mu_V > 1$ e $\mu_Z > \gamma_2$, semelhante ao caso ilustrado na Figura 2.2 (a), o sistema se estabiliza em $E_0 = (0, 1, 0)$, Figura 2.5.

O modelo estudado neste capítulo, o qual formulamos a partir de informações biológicas, captura as principais características do processo de desenvolvimento da infecção pelo HIV, descrevendo as fases inicial, o período de latência clínica e mostrando que a redução do número de células T-CD4⁺ ao longo dos anos pode ser vista como consequência do enfraquecimento do Sistema Imunológico.

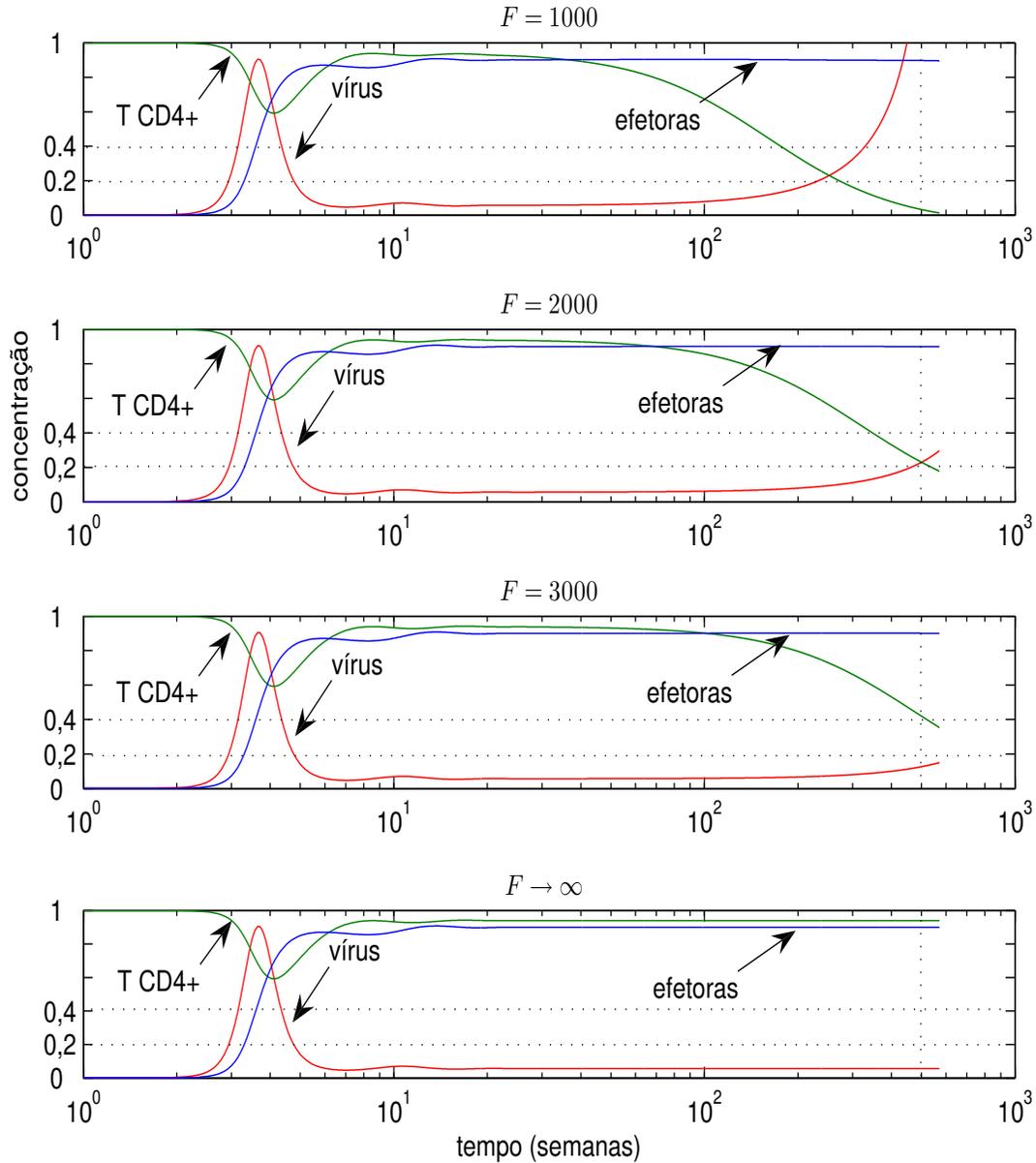


Figura 2.4: Comportamento de (2.23) para diferentes valores de F , quando $\mu_V < 1$. O caso $F \rightarrow \infty$ corresponde a situação $\Psi = 0$. Parâmetros utilizados: $\mu_V = 0,4$; $\varphi = 0,6$; $\mu_Y = 0,15$; $\alpha = 0,001$; $\beta = 0,17$; $\mu_Z = 0,25$; $\gamma_1 = 0$; e $\gamma_2 = 0,24$. Valores iniciais: $V(0) = 0,000001$; $Y(0) = 1$ e $Z(0) = 0$.

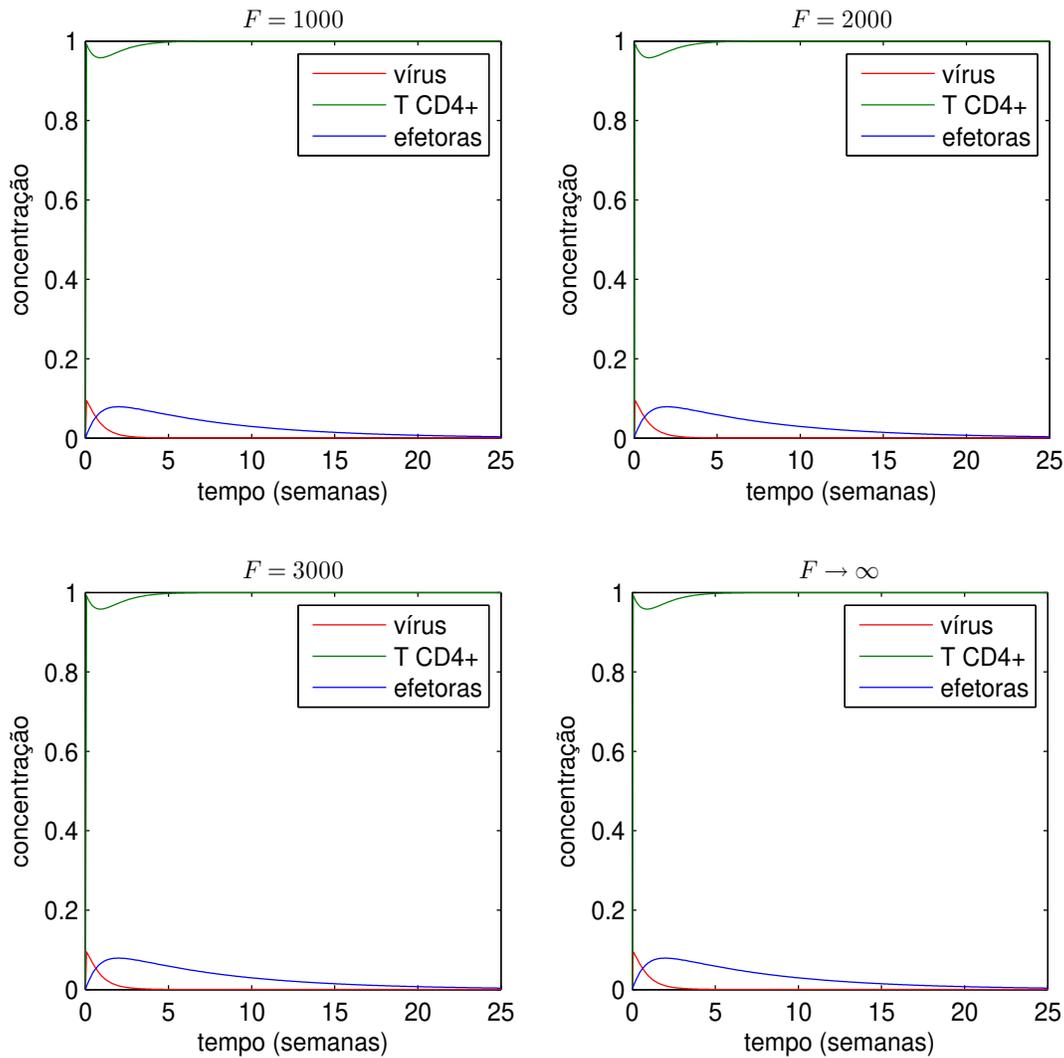


Figura 2.5: Comportamento de (2.23) para diferentes valores de F , quando $\mu_V > 1$ e $\mu_Z > \gamma_2$. O caso $F \rightarrow \infty$ corresponde a situação $E = 0$. Parâmetros utilizados: $\mu_V = 1,1$; $\varphi = 0,6$; $\mu_Y = 0,15$; $\alpha = 0,001$; $\beta = 0,17$; $\mu_Z = 0,25$; $\gamma_1 = 0$; e $\gamma_2 = 0,24$. Valores iniciais: $V(0) = 0,1$; $Y(0) = 1$ e $Z(0) = 0$.

2.4 Modelagem da apoptose

Ao final das respostas imunológicas, quando o antígeno é contido, o grande aumento do número de células que foram ativadas para combater o vírus é controlado com a morte das

mesmas por um processo chamado apoptose, ou morte programada, devido a ausência de estímulos para a sobrevivência e a ativação de fatores de autodestruição [1] [21]. Pode-se alterar o modelo apresentado, evitando o grande crescimento do número de células efectoras, incluindo na modelagem o processo de apoptose. Para ilustrar isto, uma maneira simples de modelar a apoptose é dada por:

$$\mu_Z = \begin{cases} \mu_Z, & \text{se } V > V_c \\ \infty, & \text{se } V < V_c \end{cases} \quad \text{e } V = \begin{cases} V, & \text{se } V > V_c \\ 0, & \text{se } V < V_c. \end{cases}$$

Nestas igualdades, V_c representa um valor crítico para a carga viral (menor valor da carga viral que possa ser identificado por exames) abaixo do qual é considerada nula. O símbolo ∞ para a taxa de mortalidade das células efectoras, quando $V < V_c$, representa um valor extremamente elevado para a taxa de mortalidade, μ_Z , e pode ser interpretado como um repentino suicídio das células efectoras após a eliminação do antígeno.

A Figura 2.6 ilustra o efeito desta modelagem. Os gráficos foram obtidos utilizando

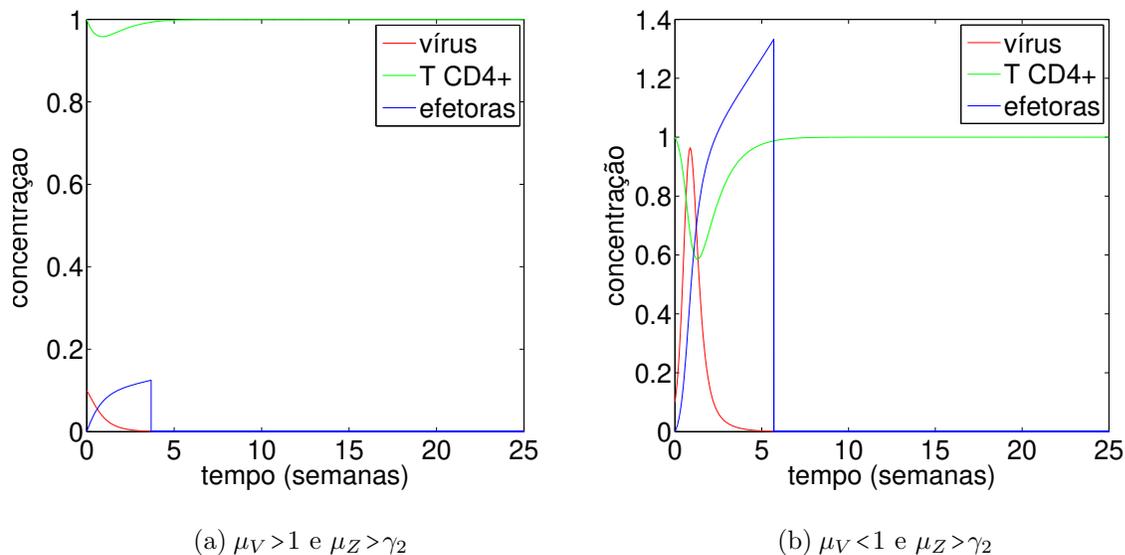


Figura 2.6: Devido a apoptose, o número de células efectoras decai após a eliminação do antígeno e recupera-se a homeostasia.

os mesmos parâmetros da Figura 2.2, itens (c) e (d), respectivamente. Como valor crítico fixou-se $V_c = 0,001$. Quando a concentração viral torna-se abaixo deste valor, tem-se uma

forte queda no número de células efectoras e o sistema imunológico recupera seu estado de homeostase.

2.5 O Uso de Medicamentos

Atualmente, dispõe-se das seguintes classes de drogas antirretrovirais (ARV's) para o tratamento do HIV: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos, inibidores da protease, inibidores da integrase, antagonistas de CCR5 e inibidores de fusão [24]. Com a disponibilidade de diferentes classes de ARV's e o uso de coquetéis anti-HIV foi possível reduzir a morbidade e mortalidade de indivíduos soropositivos [7].

A modelagem de um tratamento pode ser feita representando a eficiência de ARV's como parâmetros que assumem valores entre 0 e 1 [28] [44], por meio de equações diferenciais impulsivas [51], ou ainda modelando a dinâmica de drogas ARV's [52]. No presente trabalho, para ilustrar como o uso de medicamentos pode afetar os resultados aqui obtidos, utilizamos a primeira maneira.

Incluimos a eficiência de um tratamento no modelo trocando o termo

$$\Psi(\tilde{Z}) = \Phi \frac{\tilde{Z}^n}{\tilde{Z}^n + F^n}, \text{ com } \tilde{Z} = \int_0^t Z(s) ds, \quad (2.29)$$

por

$$\Psi(\tilde{Z}) = \Phi \frac{[(1-d)\tilde{Z}]^n}{[(1-d)\tilde{Z}]^n + F^n}, \text{ com } d \in [0, 1] \text{ e } \tilde{Z} = \int_0^t Z(s) ds, \quad (2.30)$$

d representa a eficiência de um coquetel anti-HIV.

Ao considerarmos a variável \tilde{Z} multiplicada por $(1-d)$, implicitamente supomos que a eficiência de um coquetel pode reduzir o esforço necessário para conter a infecção. O valor $d = 1$ corresponde a 100% de eficiência, caso em que $\Psi = 0$, e a dinâmica do modelo reduz-se a de (2.4). Se $d = 0$, tem-se o modelo sem tratamento. Supondo $0 < d < 1$, podemos reescrever (2.30) como

$$\Psi(\tilde{Z}) = \Phi \frac{\tilde{Z}^n}{\tilde{Z}^n + \left(\frac{F}{1-d}\right)^n}, \text{ com } d \in (0, 1) \text{ e } \tilde{Z} = \int_0^t Z(s) ds. \quad (2.31)$$

Segundo esta expressão, quanto mais eficiente for o medicamento por mais tempo o sistema imunológico pode resistir à infecção e menos o enfraquecimento será sentido (para ver isto, basta pensar em d próximo de 1, e lembrar das interpretações de Ψ e F). Em outras palavras, o uso de medicamentos pode influenciar os resultados do modelo alterando o efeito de F , como se simplesmente trocássemos o valor deste parâmetro, no modelo sem tratamento, por outro maior e equivalente a $F_d = F/(1 - d)$.

2.6 Um pequeno resumo e algumas observações

Com o modelo construído neste capítulo, ao abordarmos a fase inicial da infecção pelo HIV, observamos que se a diferenciação não depender da sinalização do antígeno, as células efetoras podem crescer indefinidamente, Figura 2.2 (c) e (d).

A condição $\mu_V < 1$ é crucial para a estabilidade do ponto de equilíbrio que representa a situação em que o vírus se estabelece na corrente sanguínea. Ao reescrevermos esta condição em termos dos parâmetros dimensionais, encontramos um limiar $\alpha_0 = \mu_V/\eta(1 - \varepsilon)Y_h$, que não depende da ação de anticorpos, mas do efeito das células T-CD8⁺. O vírus é eliminado para valores de α , taxa de infecção das células pelo vírus, abaixo deste limiar e se estabelece para valores maiores. Desta forma, quanto maior α_0 mais eficiente o vírus deve ser para conseguir propagar a infecção.

Analisando α_0 , que depende de μ_V , η , ε e Y_h , podemos observar que se o número de partículas virais produzidas por célula infectada, η , ou o valor de homeostase das células T-CD4⁺, Y_h , forem elevados, o limiar torna-se menor e, portanto, maior a dificuldade para eliminar o vírus. Por outro lado, o aumento do valor de μ_V , que corresponde a inativação viral, eleva o limiar. A intervenção por meio do uso de antirretrovirais, como os inibidores de transcriptase reversa, que incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria tornam-na defeituosa, pode ser considerada como uma forma de aumentar o valor de μ_V e, conseqüentemente, do limiar. O parâmetro α_0 , também permite notamos que outra possível intervenção para eliminar o vírus seria pensar em estratégias que melhorem o efeito das células T-CD8⁺ (aproximar ε de 1).

Por meio da introdução do termo de exaustão cumulativa, além da fase inicial, foi possível reproduzir a diminuição do número de células T-CD4⁺ ao longo dos anos e o crescimento da população viral, Figura 2.4, mostrando que a depleção do sistema imunológico pode ser vista como resultado de um enfraquecimento, devido a um esforço cumulativo ao longo de anos.

Os resultados aqui apresentados deram origem a um artigo [35]. Esperamos que o trabalho publicado possa nortear e servir de base para pesquisas posteriores, uma vez que traz a formulação de termos ainda não vistos em outros modelos, tais como: enfraquecimento do sistema imunológico, representado pelo termo de exaustão cumulativa (Ψ); resistência do sistema imunológico (F); e esforço cumulativo (\tilde{Z}). Estas expressões fornecem uma forma alternativa de abordar uma importante questão, ainda polêmica: “Qual o momento ideal para iniciar um tratamento com ARV’s?”. Subsídios para a resposta talvez sejam encontrados em outras questões como: “Qual o resultado esperado ao iniciar o tratamento em um determinado momento em que o sistema imunológico encontra-se com um certo grau de enfraquecimento?”, “Quando a resistência do sistema imunológico pode ser considerada suficiente para resistir à infecção sem o uso de medicamentos?”. Claramente, estas também são difíceis de serem respondidas, mas o modelo aqui apresentado traz uma primeira formulação matemática que possibilita pensarmos em tal abordagem.

Uma continuação interessante do trabalho citado, ou outro rumo que poderia ser tomado a partir deste capítulo, seria tentar quantificar algum dos parâmetros comentados e explorar um pouco mais a questão do tratamento com medicamentos, confrontando com dados de pacientes. Para este fim, possivelmente mais características biológicas devam ser incluídas no modelo. No entanto, devido ao nosso foco, estas questões não serão tratadas aqui.

2.7 Prelúdio à uma estratégia viral

Foram ilustradas duas possibilidades de eliminação do vírus da corrente sanguínea de um indivíduo: quando a taxa de infecção não ultrapassa o limiar $\alpha_0 = \mu_V / \eta(1 - \varepsilon)Y_h$ (ou na forma adimensional, $\mu_V > 1$, Figura 2.2 (c)); e quando a resposta imunológica é muito forte

(há uma grande proliferação de células efectoras, $\mu_Z < \gamma_2$, Figura 2.2 (d)). Entretanto, no caso real, normalmente o HIV não é eliminado pelo sistema imunológico. Então por que o modelo permite a eliminação? Isto pode parecer um pouco contraditório e, portanto, cabe algumas reflexões.

Primeiramente, o fato do vírus na maioria das vezes não ser eliminado pelo sistema imunológico não implica que isto seja impossível. Existem situações em que pessoas foram expostas ao HIV, demonstraram indícios de resposta imunológica, porém eram soronegativas ao vírus [2] [6] [16] [30] [48] [49] [50]. Dois casos bastante interessantes, relacionadas à eliminação do vírus, diz respeito ao caso de um grupo de 200 prostitutas do Quênia [17], e ao de um americano [3] [25], referenciado como “paciente de Berlim”, que após um trasplante de medula óssea, mesmo interrompendo o uso de antirretrovirais, três anos depois ainda não apresentava carga viral detectável.

As profissionais do sexo, conhecidas como “prostitutas de Nairobi”, desenvolveram um peculiar sistema imunológico que lhes confere imunidade ao vírus, cuja eficiência justifica-se por uma poderosa ação de células CTL (ou T-CD8) de maneira mais eficiente que na maioria das pessoas [17]. Ao passo que, o paciente de Berlim adquiriu de um doador células que apresentavam uma mutação genética no receptor de membrana CCR5, a CCR5- Δ 32, que o impede de ser utilizado pelo HIV para a infecção [25].

O modelo matemático faz lembrar os dois casos citados, devido as estratégias de ação que aparentemente foram as chaves para a contenção viral: uma forte resposta imunológica mediada por CTL's; e uma redução na taxa de infecção devido a uma mutação genética. Elas parecem estar em concordância com as formas de eliminação do vírus previstas pelo modelo. Afinal, se a infecção de células diminui, maior a dificuldade do vírus em superar o limiar α_0 e assim se estabelecer no hospedeiro (paciente de Berlim); e se o número de células efectoras aumenta, supondo que a eficiência destas não diminua, mais forte é a resposta imunológica (prostitutas de Nairóbi).

Uma das grandes extratécnicas utilizadas por um vírus para escapar das defesas do sistema imunológico é mudar suas propriedades antigênicas por meio de mutação [58]. De alguma forma, as respostas imunológicas das quenianas parece ter contornado este problema. Pois

têm-se demonstrado vitoriosas com relação ao HIV, que é extremamente mutável. As informações contidas neste e nos parágrafos anteriores, sugerem uma resposta para a pergunta do porquê o modelo apresentado neste capítulo permite a eliminação do vírus: No primeiro caso, quando a taxa de infecção é menor do que o limiar, o modelo permite a eliminação viral porque, ainda que em situações específicas, isto demonstra-se possível. Se não ocorre com frequência é porque a taxa de infecção normalmente deve superar o limiar. No segundo caso, com uma forte resposta imunológica, é porque não foi considerada nas equações a mutação viral. Assunto que será abordado na sequência.

Capítulo 3

Mutação como Tática de Evasão

Neste capítulo, formulamos um modelo em que o surgimento de novas cepas de HIV é interpretada como um processo difuso-advectivo, como consequência, identificamos a velocidade de soluções na forma onda viajante à de ocorrência de mutações. Determinamos uma equação para a velocidade da onda e a estudamos em função dos parâmetros envolvidos.

3.1 Introdução

Antes do material genético viral integrar o genoma celular ele é transcrito para uma forma de DNA chamada pró-vírus (Capítulo 1). A transcriptase reversa, responsável por esta transcrição, é altamente propensa a erros, cerca de 10.000 a 100.000 vezes mais do que a DNA polimerase [27], e contribui para o acúmulo de mutações pontuais (substituições, duplicações, deleções e inserções) de forma que cada novo vírus, embora muito semelhante ao que lhe deu origem, pode carregar pequenas diferenças genéticas que permitem um escape das defesas do sistema imunológico [22] [36] [41].

Mudanças mais drásticas no genoma viral normalmente surgem como consequência da recombinação gênica, que ocorre quando o material genético de vírus diferentes estão presentes em uma mesma célula e associam-se permitindo o surgimento de novas cepas virais [60]. Alterações no genoma viral provocadas por recombinação são chamadas de *shift* antigênico e devidas a mutações pontuais, *drift* antigênico [36].

A conjugação dos fen menos de *drift* e *shift* antigênicos permite a existência de uma elevada diversidade genética de HIV's [27] [36] [60]. Indivíduos infectados parecem abrigar uma quase-espécie do vírus (população intimamente relacionada mas de distintos genomas) com uma distribuição ampla sobre o espaço de sequências [41]. Embora conheçamos que tais sequências são o que determinam características estruturais, e conseqüentemente fenotípicas, não   totalmente conhecido como as alterações genéticas podem influenciar o fenótipo viral.

Matematicamente, podemos imaginar que cada mudanç a no fenótipo viral, em termos de antigenicidade, devido a uma alteração genética, corresponde a um ponto sobre um eixo unidimensional, chamado eixo dos fenótipos, e que supomos imitar a evolução do HIV ao longo do tempo em que um indivíduo permanece infectado, Figura 3.1



Figura 3.1: Representação pictórica para a evolução do HIV. Cada ponto no eixo x representa uma variação da espécie viral.

Idéias semelhantes às utilizadas aqui, em que a evolução ocorre sobre um espaço unidimensional, também podem ser encontradas nos trabalhos [22], [32] e [56]. Em [22] e [56] apresenta-se um modelo, compartimental de duas equações, para a evolução de um patógeno (vírus, bactéria e protozoários). O modelo em [22]   muito semelhante ao proposto em [56] mas difere pela inclusão e adaptação de parâmetros que permitem o estudo de reação cruzada na estimulação antigênica. Enquanto [22] e [56] abordam a evolução de um patógeno ao nível microscópico, em [32] foca-se a atenção na dinâmica inter-hospedeiro, com um modelo da forma SIR [39] que leva em consideração a evolução do vírus da influenza A mediante *drift*

antigênico.

A principal semelhança de nosso modelo com aqueles comentados é o estudo do fenômeno de mutação por meio de uma equação de difusão-advecção. A qual deduzimos a seguir, fazendo uma analogia com o movimento aleatório de uma partícula [57] em um espaço unidimensional.

3.2 O modelo

Considere uma cepa viral j como um ponto sobre uma linha enumerada, com espaçamentos de tamanho Δx , e suponhamos que ela possa dar origem às cepas j_d e j_e , Figura 3.2. Assim, cada mutação necessária para gerar uma nova cepa viral pode ser pensada como



Figura 3.2: Esquema para obtenção da equação de difusão no nótipos.

um deslocamento de tamanho Δx de um ponto para um adjacente. Suponhamos que estas mutações ocorram com probabilidades p_d para a direita (sentido de j_d), p_e para a esquerda (sentido de j_e) e p_l de mutações letais, sendo $p = p_d + p_e + p_l$. Quando $p_d > p_e$ ($p_d < p_e$), o surgimento da cepa j_d é favorecido; $p_d = p_e$, j_d e j_e possuem iguais chances de serem geradas. Seja $V_{j,k}$ o tamanho da população da cepa j após k passos (k pequenos intervalos de tempo) e N o número esperado de cópias. Então, o tamanho da população da cepa j após o próximo passo é o tamanho da população provinda de j , $[1 + (1 - p)N]V_{j,k}$, mais o que foi originado

de pontos adjacentes, $p_e NV_{j+1,k} + p_d NV_{j-1,k}$. Ou seja,

$$V_{j,k+1} = [1 + (1 - p)N]V_{j,k} + p_e NV_{j+1,k} + p_d NV_{j-1,k}. \quad (3.1)$$

Se $x = j\Delta x$ e $t = k\Delta t$, assumindo que Δx e Δt são suficientemente pequenos, podemos reescrever (3.1) como:

$$\begin{aligned} V(x, t + \Delta t) - V(x, t) &= NV(x, t) - p_l NV(x, t) + p_e NV(x + \Delta x, t) \\ &\quad - (p_e + p_d)NV(x, t) + p_d NV(x - \Delta x, t) \\ &= NV(x, t) - p_l NV(x, t) + \frac{1}{2}(p_e + p_d)N[V(x + \Delta x, t) \\ &\quad - 2V(x, t) + V(x - \Delta x, t)] - \frac{1}{2}(p_d - p_e)N[V(x + \Delta x, t) \\ &\quad - V(x - \Delta x, t)], \end{aligned} \quad (3.2)$$

$V(x, t)$ representa a densidade de uma cepa viral x em um instante t . Utilizando expansão de Taylor em ambos os lados de (3.2) com respeito a Δx e Δt em torno de x e t , respectivamente, obtemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial V(x, t)}{\partial t} \Delta t + O((\Delta t)^2) &= NV(x, t) - p_l NV(x, t) + \frac{1}{2}(p_e + p_d)N \frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} (\Delta x)^2 \\ &\quad - \frac{1}{2}(p_d - p_e)N \frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \Delta x + O((\Delta x)^3). \end{aligned} \quad (3.3)$$

Assumindo que, quando Δx e Δt aproximam-se de 0, $N/\Delta t$, $p_l N$, $(p_e + p_d)N(\Delta x)^2$ e $(p_d - p_e)N\Delta x$ decrescem com mesma magnitude que Δt , isto  , existem números $\tilde{\rho}$, $\tilde{\mu}_V$, D e w tais que

$$\frac{N}{\Delta t} \approx \tilde{\rho}, \quad \frac{p_l N}{\Delta t} \approx \tilde{\mu}_V, \quad \frac{(p_e + p_d)N(\Delta x)^2}{2\Delta t} \approx D \text{ e } \frac{(p_d - p_e)N\Delta x}{2\Delta t} \approx w,$$

aproximamos a equa o (3.3) por

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \tilde{\rho}V - \tilde{\mu}_V V + D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - w \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (3.4)$$

Usualmente, o parâmetro D representa o grau de dispersão aleatória e   chamado de coeficiente de difusão; a velocidade w   referenciada como advec o (ou transporte) [57]. Continuaremos chamando de coeficiente de difusão e transporte, apenas observando que esta difusão

e este transporte ocorre num eixo de variantes antigénicas. Assim, D mede como as cepas estão aleatoriamente dispersas no eixo de fenótipos e w , a velocidade com que mutações ocorrem em uma direção privilegiada. A aleatoriedade e lentidão no processo de divusão permite, de maneira natural, associarmos D ao efeito *drift*. Supondo que a presença de mais de um genoma viral em uma célula possa aumentar a probabilidade de mutação no sentido de alguma cepa, w é um parâmetro que pode ser influenciado pelo efeito *shift*; ou ainda, pela pressão seletiva oferecida por antirretrovirais.

Para considerar a dinâmica de células do sistema imunológico, assumimos a taxa de produção viral proporcional ao número de células infectadas,

$$\tilde{\rho}V = \rho I,$$

e incluímos a ação de células efectoras (termo $-\varphi VZ$) na equação (3.4). Com isto, obtemos o modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V}{\partial t} = \rho I - \mu_V V - \varphi VZ + D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - w \frac{\partial V}{\partial x}, \\ \frac{\partial Y}{\partial t} = \kappa - \mu_Y Y - \alpha VY - \beta VY, \\ \frac{\partial Z}{\partial t} = \beta VY - \mu_Z Z + \Upsilon Z, \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \alpha VY - \phi ZI - rI. \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Note que o parâmetro $\tilde{\mu}_V$ também foi trocado por μ_V . Como no capítulo anterior, μ_V representa não apenas mutações letais mas, de maneira um pouco mais geral, um taxa de inativação viral que também pode ser dada por algum outro fator. A variável $V = V(x, t)$ representa a população de vírus do tipo x no instante t ; $Y = Y(x, t)$ e $Z = Z(x, t)$ representam, respectivamente, as populações de linfócitos inativos e ativados, com receptores para x ; e $I = I(x, t)$, células infectadas por x . As relações entre as variáveis e taxas presentes em (3.5) encontram-se na Figura 3.3. A ilustração corresponde à “dinâmica homogênea no espaço de fenótipos” ($w = 0$ e $D = 0$).

Embora algumas notações e interpretações são como no capítulo anterior, a seguir apresentamos o significado dos parâmetros presentes em (3.5).

1. α , taxa de infecção das células inativas devido ao contato com o vírus;

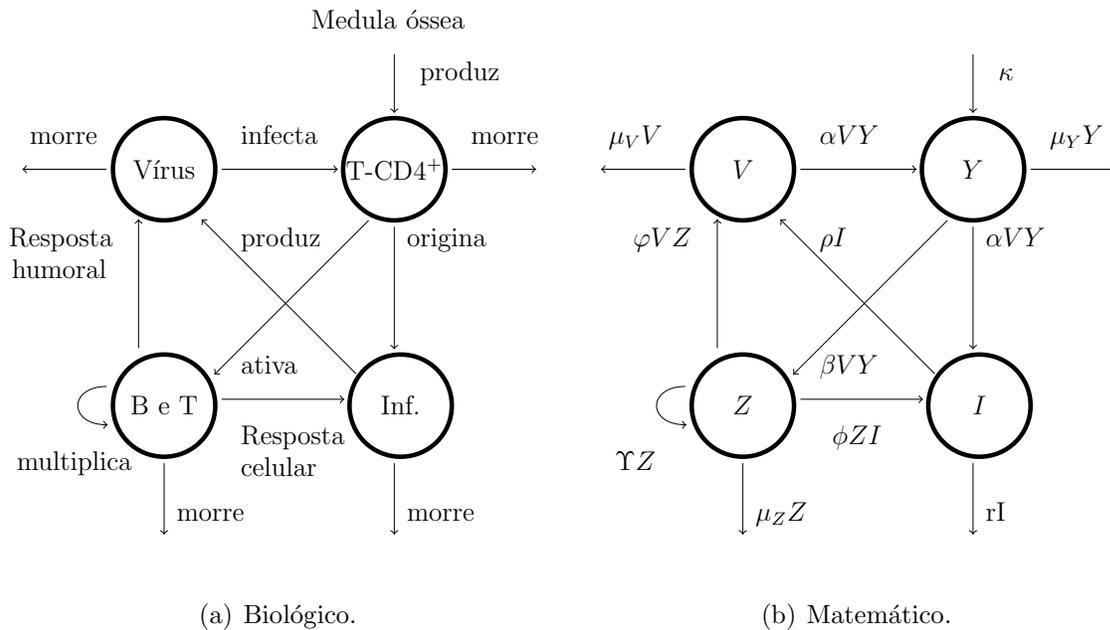


Figura 3.3: Diagramas representando a dinâmica do modelo (3.5)

2. μ_V , taxa de inativa o viral (replica o defeituosa, sair da circula o sang nea, etc);
3. φ , taxa de elimina o de vírus devido a a o de anticorpos;
4. κ , taxa de reposi o de células inativas pela medula óssea;
5. μ_Y , taxa de mortalidade das células inativas;
6. β , taxa de ativa o das células inativas;
7. μ_Z , taxa de mortalidade das células ativadas;
8. Υ , taxa de diferencia o das células ativadas;
9. ϕ , a o das células citotóxicas (chamada de ε em (2.1));
10. ρ , taxa com que partículas virais produzidas por célula infectada são liberadas na corrente sang nea;
11. r , taxa de mortalidade de uma célula infectada.

A fim de diminuir o número de parâmetros, adotamos a mudança de variáveis:

$$\begin{aligned}
 Y_h &= \frac{\kappa}{\mu_Y}, \quad V^* = \frac{V}{Y_h}, \quad Y^* = \frac{Y}{Y_h}, \quad Z^* = \frac{Z}{Y_h}, \quad I^* = \frac{I}{Y_h}, \quad \mu_{V^*} = \frac{\mu_V}{\rho}, \quad \varphi^* = \frac{\varphi Y_h}{\rho}, \\
 w^* &= \frac{1}{\sqrt{\rho D}} w, \quad \mu_{Y^*} = \frac{\mu_Y}{\rho}, \quad \alpha^* = \frac{\alpha Y_h}{\rho}, \quad \beta^* = \frac{\beta Y_h}{\rho}, \quad \mu_{Z^*} = \frac{\mu_Z}{\rho}, \quad \Upsilon^* = \frac{\Upsilon}{\rho}, \\
 \phi^* &= \frac{\phi Y_h}{\rho}, \quad r^* = \frac{r}{\rho}, \quad t^* = t\rho \quad \text{e} \quad x^* = \sqrt{\frac{\rho}{D}} x.
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Com isto, (3.5) é escrito na forma adimensional

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial V}{\partial t} = I - \mu_V V - \varphi V Z + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - w \frac{\partial V}{\partial x} \\ \frac{\partial Y}{\partial t} = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y \\ \frac{\partial Z}{\partial t} = \beta V Y - \mu_Z Z + \Upsilon Z \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \alpha V Y - \phi Z I - r I \end{array} \right. , \tag{3.7}$$

que apresenta três parâmetros a menos que as equações originais, ρ , κ e D . Os asteriscos das novas variáveis foram omitidos para não sobrecarregar a notação.

3.3 Dinâmica Homogênea no Espaço de Fenótipos

Quando não há variação na espécie viral ($D = 0$ e $w = 0$) as variáveis V , Y , Z e I não dependem da coordenada espacial x e o estudo de (3.5) se reduz ao do sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = I - \mu_V V - \varphi V Z \\ \frac{dY}{dt} = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y \\ \frac{dZ}{dt} = \beta V Y - \mu_Z Z + \Upsilon Z \\ \frac{dI}{dt} = \alpha V Y - \phi Z I - r I \end{array} \right. . \tag{3.8}$$

O comportamento deste sistema é o que chamamos de dinâmica homogênea de (3.5). A análise deste caso permite compreender melhor o não-homogêneo.

Os pontos de equilíbrios de (3.8) são determinados resolvendo-se o sistema de equações

algébricas, nas incógnitas V , Y , Z e I , dado por

$$0 = I - \mu_V V - \varphi V Z \quad (3.9)$$

$$0 = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y \quad (3.10)$$

$$0 = \beta V Y - \mu_Z Z + \Upsilon Z \quad (3.11)$$

$$0 = \alpha V Y - \phi Z I - r I. \quad (3.12)$$

Assumindo $V = 0$ em (3.9)-(3.12), como temos feito até então, facilmente obt m-se o ponto de equilíbrio trivial $E_0 = (V, Y, Z, I) = (0, 1, 0, 0)$.

Agora, para $V \neq 0$, das equa es (3.10)-(3.12), respectivamente, seguem as rela es

$$Y = \frac{\mu_Y}{\mu_Y + (\alpha + \beta)V}, \quad Z = \frac{\beta V Y}{\mu_Z - \Upsilon}, \quad \text{e} \quad I = \frac{\alpha V Y}{r + \phi Z}. \quad (3.13)$$

Ao substituirmos (3.13) em (3.9), manipulando algebricamente, obtemos uma equa o de segunda ordem, na incógnita V , dada por

$$M[N + r(\alpha + \beta)]V^2 + \left[Mr\mu_Y + \mu_V N + r(\alpha + \beta) \left(\mu_V - \frac{\alpha}{r} \right) \right] V + r\mu_Y \left(\mu_V - \frac{\alpha}{r} \right) = 0,$$

sendo $M = [\mu_Y(\mu_Z - \Upsilon)(\alpha + \beta) + \varphi\beta\mu_Y]/[\mu_Y(\mu_Z - \Upsilon)]$ e $N = \phi\beta\mu_Y/(\mu_Z - \Upsilon)$. Logo, podem existir duas solu es reais

$$V_{\pm} = \frac{-B \pm \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A}, \quad (3.14)$$

em que, $A = M[N + r(\alpha + \beta)]$, $B = Mr\mu_Y + \mu_V N + r(\alpha + \beta)(\mu_V - \alpha/r)$ e $C = r\mu_Y(\mu_V - \alpha/r)$ são os coeficientes da equa o. Como estamos interessados em solu es reais e positivas, em (3.14), devemos impor $C < 0$ para termos $V_+ > 0$. Disto resulta a condi o

$$\mu_V < \frac{\alpha}{r}. \quad (3.15)$$

Sendo V positivo, para que Y , Z e I também sejam, devemos impor que o denominador da expressão dada para Z , (3.13), seja maior que zero, i.e, $\mu_Z > \Upsilon$.

Portanto, sob as condi es encontradas, existe um único ponto de equilíbrio não-trivial biologicamente viável (popula es positivas) representado por

$$E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I}), \quad (3.16)$$

sendo $\bar{V} = V_+$ e \bar{Y} , \bar{Z} e \bar{I} , obtidas com a substituição de V por V_+ em (3.13).

A análise de estabilidade local do ponto de equilíbrio trivial é feita considerando os autovalores da matriz jacobiana associada a (3.8), linearizado em torno de E_0 :

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu_V & 0 & 0 & 1 \\ -(\alpha + \beta) & -\mu_Y & 0 & 0 \\ \beta & 0 & -(\mu_Z - \Upsilon) & 0 \\ \alpha & 0 & 0 & -r \end{pmatrix}.$$

Cujo polinômio característico, $p(\lambda) = \det[J(E_0) - \lambda I_{4 \times 4}]$, é dado por

$$p(\lambda) = (\mu_Y + \lambda)(\mu_Z - \Upsilon + \lambda)[\lambda^2 + (r + \mu_V)\lambda + r\mu_V - \alpha].$$

A partir dos dois primeiros fatores desta expressão, observamos que $\lambda_1 = -\mu_Y$ e $\lambda_2 = -(\mu_Z - \Upsilon)$ serão duas raízes negativas, quando $\mu_Y > 0$ e $\mu_Z > \Upsilon$. Aplicando o critério de Routh-Hurwitz ao fator

$$\lambda^2 + (r + \mu_V)\lambda + r\mu_V - \alpha, \quad (3.17)$$

as demais raízes de $p(\lambda)$ assumem valores negativos se $\mu_V > \alpha/r$. Isto implica que o ponto de equilíbrio trivial será L.A.E se

$$\mu_Z > \Upsilon \quad e \quad \mu_V > \frac{\alpha}{r}.$$

A análise de estabilidade de E_1 , da mesma forma, é realizada por meio da matriz jacobiana associada ao sistema (3.8), linearizado em torno deste ponto,

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -(\mu_V + \varphi\bar{Z}) & 0 & -\varphi\bar{V} & 1 \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] & 0 & 0 \\ \beta\bar{Y} & \beta\bar{V} & -(\mu_Z - \Upsilon) & 0 \\ \alpha\bar{Y} & \alpha\bar{V} & -\phi\bar{I} & -(\phi\bar{Z} + r) \end{pmatrix},$$

com polinômio característico

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_V + \varphi\bar{Z}) - \lambda & 0 & -\varphi\bar{V} & 1 \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] - \lambda & 0 & 0 \\ \beta\bar{Y} & \beta\bar{V} & -(\mu_Z - \Upsilon) - \lambda & 0 \\ \alpha\bar{Y} & \alpha\bar{V} & -\phi\bar{I} & -(\phi\bar{Z} + r) - \lambda \end{vmatrix}.$$

Desenvolvendo este determinante, pela regra de Laplace, utilizando a terceira coluna, obtemos $p(\lambda) = -\varphi\bar{V}p_1(\lambda) - (\mu_Z - \Upsilon + \lambda)p_2(\lambda) + \phi\bar{I}p_3(\lambda)$, sendo

$$p_1(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] - \lambda & 0 \\ \beta\bar{Y} & \beta\bar{V} & 0 \\ \alpha\bar{Y} & \alpha\bar{V} & -(\phi\bar{Z} + r) - \lambda \end{vmatrix},$$

$$p_2(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_V + \varphi\bar{Z}) - \lambda & 0 & 1 \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] - \lambda & 0 \\ \alpha\bar{Y} & \alpha\bar{V} & -(\phi\bar{Z} + r) - \lambda \end{vmatrix}$$

e

$$p_3(\lambda) = \begin{vmatrix} -(\mu_V + \varphi\bar{Z}) - \lambda & 0 & 1 \\ -(\alpha + \beta)\bar{Y} & -[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] - \lambda & 0 \\ \beta\bar{Y} & \beta\bar{V} & 0 \end{vmatrix}.$$

O cálculo destes determinantes nos fornece

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= [\varphi\bar{V}(\phi\bar{Z} + r + \lambda) + \phi\bar{I}]\{- (\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} + \beta\bar{Y}[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] + \beta\bar{Y}\lambda\} \\ &\quad + (\mu_Z - \Upsilon + \lambda)\{(\mu_V + \varphi\bar{Z} + \lambda)[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V} + \lambda](\phi\bar{Z} + r + \lambda) \\ &\quad + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V} - \alpha\bar{Y}[\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}] - \alpha\bar{Y}\lambda\}. \end{aligned}$$

Para simplificar a escrita, pomos $c_1 = \mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{V}$, $c_2 = \mu_Z - \Upsilon$, $c_6 = (\mu_V + \varphi\bar{Z})$ e $c_7 = \phi\bar{Z} + r$.

Com isto,

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= [\varphi\bar{V}(c_7 + \lambda) + \phi\bar{I}][-(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} + \beta\bar{Y}(c_1 + \lambda)] \\ &\quad + (c_2 + \lambda)[(c_6 + \lambda)(c_1 + \lambda)(c_7 + \lambda) + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V} - \alpha\bar{Y}(c_1 + \lambda)] \\ &= (\varphi\bar{V}\beta\bar{Y} - \alpha\bar{Y})\lambda^2 + [\varphi\bar{V}\beta\bar{Y}(c_1 + c_7) - \alpha\bar{Y}(c_1 + c_2) - \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} \\ &\quad + \phi\bar{I}\beta\bar{Y} + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V}]\lambda + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}c_1c_7 - \alpha\bar{Y}c_1c_2 - \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V}c_7 \\ &\quad + \phi\bar{I}\beta\bar{Y}c_1 + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V}c_2 - \phi\bar{I}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} + p_4(\lambda), \end{aligned}$$

sendo $p_4(\lambda) = (c_1 + \lambda)(c_2 + \lambda)(c_6 + \lambda)(c_7 + \lambda)$. Desenvolvendo e organizando estes termos,

escrevemos $p(\lambda) = \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4$, com

$$\begin{aligned}
 a_1 &= c_1 + c_2 + c_6 + c_7 \\
 a_2 &= c_1c_2 + c_1c_6 + c_1c_7 + c_2c_6 + c_2c_7 + c_6c_7 - \alpha\bar{Y} + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y} \\
 a_3 &= c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_6c_7(c_1 + c_2) + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}(c_1 + c_7) \\
 &\quad - \alpha\bar{Y}(c_1 + c_2) - \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} + \phi\bar{I}\beta\bar{Y} + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V} \\
 &= c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_6c_7(c_1 + c_2) + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}\mu_Y + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}c_7 \\
 &\quad - \alpha\bar{Y}(c_1 + c_2) + \phi\bar{I}\beta\bar{Y} + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V} \\
 a_4 &= c_1c_2c_6c_7 + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}c_1c_7 - \alpha\bar{Y}c_1c_2 - \varphi\bar{V}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V}c_7 \\
 &\quad + \phi\bar{I}\beta\bar{Y}c_1 + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V}c_2 - \phi\bar{I}(\alpha + \beta)\bar{Y}\beta\bar{V} \\
 &= c_1c_2c_6c_7 + \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}\mu_Yc_7 - \alpha\bar{Y}c_1c_2 + \phi\bar{I}\beta\bar{Y}\mu_Y + (\alpha + \beta)\bar{Y}\alpha\bar{V}c_2.
 \end{aligned}$$

Podemos verificar, a partir de (3.9) – (3.12), que $c_6c_7 = \alpha\bar{Y}$. Utilizando esta igualdade e denotando $c_4 = \varphi\bar{V}\beta\bar{Y}$, $c_9 = \mu_Y$, $c_{10} = \phi\bar{I}\beta\bar{Y}$ e $c_{11} = (\alpha + \beta)\bar{V}$, os coeficientes anteriores tornam-se

$$\begin{aligned}
 a_1 &= c_1 + c_2 + c_6 + c_7, \\
 a_2 &= c_1c_2 + c_1c_6 + c_1c_7 + c_2c_6 + c_2c_7 + c_4, \\
 a_3 &= c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_4c_9 + c_4c_7 + c_{10} + c_6c_7c_{11}, \\
 a_4 &= c_4c_9c_7 + c_{10}c_9 + c_6c_7c_{11}c_2.
 \end{aligned}$$

O equilíbrio $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I})$ será localmente assintoticamente estável se as raízes de $p(\lambda)$ forem todas negativas. Para que isto ocorra, pelo critério de Routh-Hurwitz, os coeficientes de $p(\lambda)$ devem ser tais que

$$a_j > 0, \quad j = 1, 2, 3, 4, \quad a_1a_2 - a_3 > 0 \quad \text{e} \quad a_1a_2a_3 - a_1^2a_4 - a_3^2 > 0.$$

A seguir, provaremos que estas condições são satisfeitas quando $\mu_Z > \Upsilon$ e $\mu_V < \alpha/r$.

Quando $\mu_Z > \Upsilon$ e $\mu_V < \alpha/r$, as populações \bar{V} , \bar{Y} , \bar{Z} e \bar{I} são positivas. Consequentemente, os coeficientes a_1 , a_2 , a_3 e a_4 também são, uma vez que são somas de termos positivos. Então, precisamos verificar apenas as outras duas condições do critério de Routh-Hurwitz.

Prova de que $a_1a_2 - a_3 > 0$: Pondo $P_1 = a_1a_2 - a_3$, desenvolvendo, segue que

$$\begin{aligned} P_1 = & c_1^2c_2 + c_1^2c_6 + c_1^2c_7 + c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_1c_4 + c_1c_2^2 + c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_2^2c_6 \\ & + c_2^2c_7 + c_2c_4 + c_1c_2c_6 + c_1c_6^2 + c_1c_6c_7 + c_2c_6^2 + c_2c_6c_7 + c_6c_4 + c_1c_2c_7 + c_1c_6c_7 \\ & + c_1c_7^2 + c_2c_6c_7 + c_2c_7^2 + c_4c_7 - (c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_4c_9 + c_4c_7 + c_{10} + c_6c_7c_{11}). \end{aligned}$$

Como, $c_1c_4 = (c_9+c_{11})c_4 = c_4c_9+c_4c_{11}$, $c_1c_6c_7 = (c_9+c_{11})c_6c_7 = c_9c_6c_7+c_{11}c_6c_7$ e, de (3.9)–(3.12), $c_{10} = c_6c_7c_2 - c_6c_7c_2c_8$, com $c_8 = r/(\phi\bar{Z} + r)$, resulta

$$\begin{aligned} P_1 = & c_1^2c_2 + c_1^2c_6 + c_1^2c_7 + c_4c_{11} + c_1c_2^2 + c_1c_2c_6 + c_1c_2c_7 + c_2^2c_6 + c_2^2c_7 + c_2c_4 + c_1c_2c_6 \\ & + c_1c_6^2 + c_6c_7c_9 + c_2c_6^2 + c_6c_4 + c_1c_2c_7 + c_1c_6c_7 + c_1c_7^2 + c_2c_6c_7 + c_2c_7^2 + c_6c_7c_2c_8. \end{aligned}$$

Logo, como todas as parcelas nesta soma s o positivas, $P_1 > 0$.

Prova de que $a_3(a_1a_2 - a_3) - a_1^2a_4 > 0$: Pondo $P_2 = a_3P_1$ e $P_3 = a_1^2a_4$, utilizando o software Mathematica para desenvolver estes termos, obtemos

$$\begin{aligned} P_2 = & c_{10}c_{11}c_4 + c_{10}c_2c_4 + c_{10}c_2^2c_6 + c_{10}c_4c_6 + c_{10}c_2c_6^2 + c_{10}c_2^2c_7 + c_{11}c_4^2c_7 + c_2c_4^2c_7 \\ & + c_{10}c_2c_6c_7 + c_{11}^2c_4c_6c_7 + c_{11}c_2c_4c_6c_7 + c_2^2c_4c_6c_7 + c_4^2c_6c_7 + c_{11}c_2^2c_6^2c_7 + c_{11}c_4c_6^2c_7 \\ & + c_2c_4c_6^2c_7 + c_{11}c_2c_6^3c_7 + c_{10}c_2c_7^2 + c_2^2c_4c_7^2 + c_{11}c_2^2c_6c_7^2 + c_2c_4c_6c_7^2 + c_{11}c_2c_6^2c_7^2 \\ & + c_2c_4c_7^3 + c_{11}c_2c_6c_7^3 + c_1^3(c_2^2c_6 + c_2c_6^2 + c_2^2c_7 + 2c_2c_6c_7 + c_2c_7^2) + c_{10}c_2c_6c_7c_8 \\ & + c_2c_4c_6c_7^2c_8 + c_{11}c_2c_6^2c_7^2c_8 + c_{11}c_4^2c_9 + c_2c_4^2c_9 + c_2^2c_4c_6c_9 + c_4^2c_6c_9 + c_2c_4c_6^2c_9 \\ & + c_2^2c_4c_7c_9 + c_{10}c_6c_7c_9 + c_2c_4c_6c_7c_9 + c_2c_4c_7^2c_9 + c_4c_6c_7^2c_9 + c_{11}c_6^2c_7^2c_9 \\ & + c_2c_4c_6c_7c_8c_9 + c_4c_6c_7c_9^2 + c_1^2(c_{10}c_2 + c_{10}c_6 + c_2^2c_6 + 2c_2^2c_6^2 + c_2c_6^3 + c_{10}c_7 + c_2^3c_7 \\ & + c_2c_4c_7 + c_{11}c_2c_6c_7 + 4c_2^2c_6c_7 + c_4c_6c_7 + c_{11}c_6^2c_7 + 2c_2c_6^2c_7 + 2c_2^2c_7^2 + c_4c_7^2 \\ & + c_{11}c_6c_7^2 + 2c_2c_6c_7^2 + c_2c_7^3 + c_2c_4c_9 + c_4c_6c_9 + c_4c_7c_9) + c_1(c_{10}c_2^2 + 2c_{10}c_2c_6 \\ & + c_{11}c_2c_4c_6 + c_2^2c_4c_6 + c_{10}c_6^2 + c_2^3c_6^2 + c_2c_4c_6^2 + c_2^2c_6^3 + 2c_{10}c_2c_7 + c_{11}c_2c_4c_7 \\ & + 2c_2^2c_4c_7 + c_{10}c_6c_7 + c_{11}c_2^2c_6c_7 + 2c_2^3c_6c_7 + 3c_2c_4c_6c_7 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7 + 2c_2^2c_6^2c_7 \\ & + c_4c_6^2c_7 + c_{11}c_6^3c_7 + c_{10}c_7^2 + c_2^3c_7^2 + 2c_2c_4c_7^2 + 2c_{11}c_2c_6c_7^2 + 2c_2^2c_6c_7^2 + c_4c_6c_7^2 \\ & + c_2^2c_7^3 + c_4c_7^3 + c_{11}c_6c_7^3 + c_2^2c_6^2c_7c_8 + c_2^2c_6c_7^2c_8 + c_2^2c_4c_9 + 2c_2c_4c_6c_9 + c_4c_6^2c_9 \\ & + 2c_2c_4c_7c_9 + c_4c_6c_7c_9 + c_2c_6^2c_7c_9 + c_4c_7^2c_9 + c_2c_6c_7^2c_9) \quad e \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P_3 = & c_{11}c_2^3c_6c_7 + 2c_{11}c_2^2c_6^2c_7 + c_{11}c_2c_6^3c_7 + 2c_{11}c_2^2c_6c_7^2 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7^2 + c_{11}c_2c_6c_7^3 + c_{10}c_2^2c_9 \\
& + 2c_{10}c_2c_6c_9 + c_{10}c_6^2c_9 + 2c_{10}c_2c_7c_9 + c_2^2c_4c_7c_9 + 2c_{10}c_6c_7c_9 + 2c_2c_4c_6c_7c_9 + c_4c_6^2c_7c_9 \\
& + c_{10}c_7^2c_9 + 2c_2c_4c_7^2c_9 + 2c_4c_6c_7^2c_9 + c_4c_7^3c_9 + c_1^2(c_{11}c_2c_6c_7 + c_{10}c_9 + c_4c_7c_9) \\
& + c_1(2c_{11}c_2^2c_6c_7 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7 + 2c_{11}c_2c_6c_7^2 + 2c_{10}c_2c_9 + 2c_{10}c_6c_9 + 2c_{10}c_7c_9 \\
& + 2c_2c_4c_7c_9 + 2c_4c_6c_7c_9 + 2c_4c_7^2c_9).
\end{aligned}$$

Para provarmos que $a_3(a_1a_2 - a_3) - a_1^2a_4 > 0$, ou seja, $P_2 - P_3 > 0$, é suficiente desenvolvemos a soma, S , dos termos em negrito, na expressão de P_2 , e mostrarmos que $S > P_3$. De fato,

$$\begin{aligned}
S = & c_{11}c_2c_6^3c_7 + c_{11}c_2c_6^2c_7^2 + c_{11}c_2c_6c_7^3 + 2c_1^3c_2c_6c_7 + c_{11}c_2c_6^2c_7^2c_8 + c_{10}c_6c_7c_9 + c_4c_6c_7^2c_9 \\
& + c_1^2c_{11}c_2c_6c_7 + 4c_1^2c_2^2c_6c_7 + c_1^2c_4c_6c_7 + 2c_1^2c_2c_6^2c_7 + c_1^2c_4c_7^2 + 2c_1^2c_2c_6c_7^2 + c_1^2c_4c_7c_9 \\
& + c_1c_{10}c_2^2 + 2c_1c_{10}c_2c_6 + c_1c_{10}c_6^2 + 2c_1c_{10}c_2c_7 + 2c_1c_2^2c_4c_7 + c_1c_{10}c_6c_7 + 2c_1c_2^3c_6c_7 \\
& + 3c_1c_2c_4c_6c_7 + 2c_1c_{11}c_2c_6^2c_7 + 2c_1c_2^2c_6^2c_7 + c_1c_4c_6^2c_7 + c_1c_{10}c_7^2 + 2c_1c_2c_4c_7^2 \\
& + 2c_1c_{11}c_2c_6c_7^2 + 2c_1c_2^2c_6c_7^2 + c_1c_4c_6c_7^2 + c_1c_4c_7^3 + 2c_1c_2c_4c_7c_9 + c_1c_4c_6c_7c_9 + c_1c_4c_7^2c_9.
\end{aligned}$$

Utilizando as igualdades $c_1 = c_9 + c_{11}$ e $c_2c_6c_7 = c_{10} + c_2c_6c_7c_8$, apenas manipulando algebricamente, podemos mostrar que

$$\begin{aligned}
c_1c_{10}c_6c_7 &= c_9c_{10}c_6c_7 + c_{11}c_2c_6^2c_7^2 - c_{11}c_2c_6^2c_7^2c_8, \\
2c_1^3c_2c_6c_7 &= 2c_1^2c_9c_{10} + 2c_1^2c_9c_2c_6c_7c_8 + 2c_1^2c_{11}c_2c_6c_7, \\
4c_1^2c_2^2c_6c_7 &= 4c_1c_9c_2c_{10} + 4c_1c_9c_2^2c_6c_7c_8 + 4c_1c_{11}c_2^2c_6c_7, \\
2c_1^2c_2c_6^2c_7 &= 2c_1c_9c_6c_{10} + 2c_1c_2c_6^2c_7c_8c_9 + 2c_1c_{11}c_2c_6^2c_7, \\
2c_1^2c_2c_6c_7^2 &= 2c_1c_9c_{10}c_7 + 2c_1c_9c_2c_6c_7^2c_8 + 2c_1c_{11}c_2c_6c_7^2.
\end{aligned}$$

Ao substituir estas igualdades em S , organizando os termos de forma conveniente, obtemos

$$\begin{aligned}
S = & 2c_1c_2^3c_6c_7 + 2c_1c_2^2c_6^2c_7 + c_{11}c_2c_6^3c_7 + 2c_1c_2^2c_6c_7^2 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7^2 + c_{11}c_2c_6c_7^3 + c_1c_{10}c_2^2 \\
& + 2c_1c_{10}c_2c_6 + c_1c_{10}c_6^2 + 2c_1c_{10}c_2c_7 + 2c_1c_2^2c_4c_7 + 2c_{10}c_6c_7c_9 + 3c_1c_2c_4c_6c_7 + c_1c_4c_6^2c_7 \\
& + c_1c_{10}c_7^2 + 2c_1c_2c_4c_7^2 + c_4c_6c_7^2c_9 + c_1c_4c_6c_7^2 + c_1c_4c_7^3 + c_1^2c_{11}c_2c_6c_7 + 2c_1^2c_9c_{10} \\
& + c_1^2c_4c_7c_9 + 4c_1c_{11}c_2^2c_6c_7 + 2c_1c_{11}c_2c_6^2c_7 + 2c_1c_{11}c_2c_6c_7^2 + 4c_1c_9c_2c_{10} + 2c_1c_9c_6c_{10} \\
& + 2c_1c_9c_{10}c_7 + 2c_1c_2c_4c_7c_9 + c_1c_4c_6c_7c_9 + c_1^2c_4c_6c_7 + c_1c_4c_7^2c_9 + 2c_1^2c_9c_2c_6c_7c_8 \\
& + c_1^2c_4c_7^2 + 2c_1^2c_{11}c_2c_6c_7 + 4c_1c_9c_2^2c_6c_7c_8 + 2c_1c_2c_9c_6^2c_7c_8 + 2c_1c_{11}c_2c_6^2c_7 \\
& + 2c_1c_9c_2c_6c_7^2c_8 + 2c_1c_{11}c_2c_6c_7^2.
\end{aligned}$$

A seguir, apenas reescrevemos S de maneira a facilitar a comparação com P_3 .

$$\begin{aligned}
S = & 2c_1c_2^3c_6c_7 + 2c_1c_2^2c_6^2c_7 + c_{11}c_2c_6^3c_7 + 2c_1c_2^2c_6c_7^2 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7^2 + c_{11}c_2c_6c_7^3 \\
& + c_{10}c_2^2c_1 + 2c_{10}c_2c_6c_1 + c_{10}c_6^2c_1 + 2c_{10}c_2c_7c_1 + 2c_2^2c_4c_7c_1 + 2c_{10}c_6c_7c_9 \\
& + 3c_2c_4c_6c_7c_1 + c_4c_6^2c_7c_1 + c_{10}c_7^2c_1 + 2c_2c_4c_7^2c_1 + c_4c_6c_7^2c_9 + c_4c_6c_7^2c_1 \\
& + c_4c_7^3c_1 + c_1^2(c_{11}c_2c_6c_7 + 2c_{10}c_9 + c_4c_7c_9) + c_1(4c_{11}c_2^2c_6c_7 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7 \\
& + 2c_{11}c_2c_6c_7^2 + 4c_{10}c_2c_9 + 2c_{10}c_6c_9 + 2c_9c_{10}c_7 + 2c_2c_4c_7c_9 + c_4c_6c_7c_9 \\
& + c_1c_4c_6c_7 + c_4c_7^2c_9 + c_1c_4c_7^2 + 2c_1c_9c_2c_6c_7c_8 + 2c_1c_{11}c_2c_6c_7 + 4c_9c_2^2c_6c_7c_8 \\
& + 2c_2c_9c_6^2c_7c_8 + 2c_{11}c_2c_6^2c_7 + 2c_9c_2c_6c_7^2c_8 + 2c_{11}c_2c_6c_7^2).
\end{aligned}$$

Como $c_1 = c_9 + c_{11}$, comparando esta última expressão com P_3 , podemos observar que $S = P_3 + R$, sendo $R = S - P_3 > 0$. Logo, $S > P_3$ e conseqentemente $a_3(a_1a_2 - a_3) - a_1^2a_4 > 0$. Com isto, concluímos a análise de estabilidade local de E_1 .

Em poucas palavras, nesta seção, mostramos que o sistema (3.8) possui dois pontos de equilíbrio: $E_0 = (0, 1, 0, 0)$, que representa uma situação em que não há vírus na corrente sanguínea e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I})$, associado a presenç a de vírus. No entanto, para que \bar{V} , \bar{Y} , \bar{Z} e \bar{I} assumam valores positivos e assim possamos interpretá-las como populações, as condições $\mu_V > \frac{\alpha}{r}$ e $\mu_Z > \Upsilon$ devem ser obedecidas.

A análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio do sistema (3.8) pode ser resumida em termos do

Teorema 3.1 *Sejam $\mu_V, \varphi, \mu_Y, \alpha, \beta, \mu_Z, \phi$ e r parâmetros estritamente positivos. Admita $\Upsilon(V) = \gamma_1 V + \gamma_2$, com $\gamma_1 = 0$ e $\gamma_2 \neq 0$. Os pontos de equilíbrio do sistema (3.8), $E_0 = (0, 1, 0, 0)$ e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I})$, dado em (3.16), serão localmente assintoticamente estáveis (L.A.E) nas seguintes situações:*

- (a) $\mu_V > \frac{\alpha}{r}$ e $\mu_Z > \Upsilon \implies E_0$ é L.A.E;
- (b) $\mu_V < \frac{\alpha}{r}$ e $\mu_Z > \Upsilon \implies E_1$ é L.A.E.

Observação. Analisamos matematicamente somente o caso $\Upsilon(V) = \gamma_1 V + \gamma_2$, com $\gamma_1 = 0$ e $\gamma_2 \neq 0$. Pois, por simulações numéricas, observamos que quando $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 = 0$ ou $\gamma_1 \neq 0$ e $\gamma_2 \neq 0$, o sistema (3.8) apresenta comportamento qualitativo semelhante aos casos (i), (ii) e (iii) do modelo (2.5).

Nota 3.3.1 *No item (a), E_1 não pertence à região de interesse biológico, visto que deve satisfazer a condição $\mu_V < \alpha/r$ para que assuma coordenadas positivas (veja (3.15)). No item (b), a condição $\mu_V < \alpha/r$ implica que E_0 é instável, visto que o polinômio (3.17) assume uma raiz positiva.*

3.4 Soluções na Forma Onda Viajante

Embora estabeleceremos a forma matemática de uma onda viajante, para nossos propósitos, visualmente, ela pode ser pensada como o gráfico de uma função, f , que se move ao longo do eixo x , sem mudar sua forma e com uma velocidade constante c , Figura 3.4. Nesta figura, um ponto P desloca-se na horizontal com a mesma velocidade c e num instante t encontra-se na posição $x = \xi + ct$. A forma da onda não precisa ser a ilustrada na Figura 3.4 e a interpretação de um ponto sobre ela depende de como interpretamos as variáveis em questão. No entanto, apenas para fixar a idéia de “onda”, representamos o gráfico de uma função que, com um pouco de imaginação, faz lembrar uma onda como aquelas que vemos no mar e P , poderia representar a posição de um objeto levado por ela.

As ondas viajantes que buscamos terão interpretações em termos de mutações do HIV. Mas independente do que representa a onda dada pelo gráfico de f , a idéia anterior pode

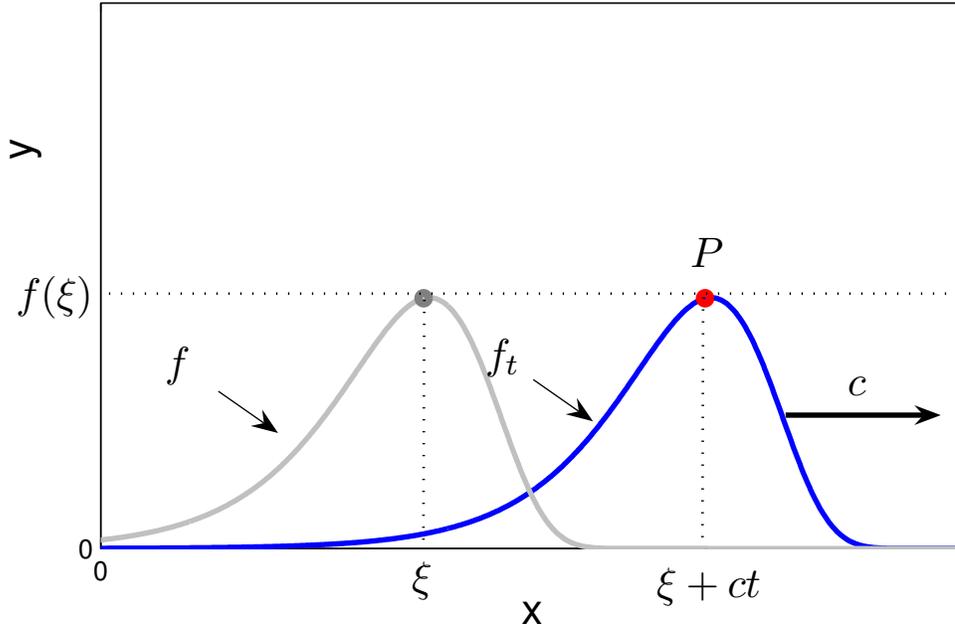


Figura 3.4: Representa o esquemática de uma onda viajante.

ser capturada por uma fun o da forma $F(x, t) = f(x - ct)$ em que x e t representam as coordenadas espacial e temporal, respectivamente, e c   a velocidade da onda. Se $c > 0$, para cada t fixo, a fun o $f_t(x) = F(x, t) = f(x - ct)$ representa uma transla o da fun o f para a direita por meio da quantidade ct , reproduzindo um movimento para a direita (Figura 3.4). Da mesma forma, quando $c < 0$, tem-se um onda viajando (transladando) para a esquerda. Portanto, compreenderemos por uma soluço onda viajante para o sistema

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = I - \mu_V V - \varphi V Z + \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - w \frac{\partial V}{\partial x} \\ \frac{\partial Y}{\partial t} = \mu_Y - \mu_Y Y - \alpha V Y - \beta V Y \\ \frac{\partial Z}{\partial t} = \beta V Y - \mu_Z Z + \Upsilon Z \\ \frac{\partial I}{\partial t} = \alpha V Y - \phi Z I - r I \end{cases} \quad (3.18)$$

, fun es V , Y , Z e I que obedeçam estas equa es e sejam tais que

$$(V(x, t), Y(x, t), Z(x, t), I(x, t)) = (v(\xi), y(\xi), z(\xi), i(\xi)), \quad (3.19)$$

sendo $\xi = x - ct$ e c uma constante que corresponde   velocidade da onda. Sem perda de

generalidade, suporemos $c > 0$, com isto, $\xi = x - ct$ corresponde a uma onda para a direita e $\xi = x + ct$, para a esquerda. Por simplicidade, as vezes usaremos apenas o termo onda para se referir a uma onda viajante.

Diremos que uma onda conecta os pontos $P_1 = (V_1, Y_1, Z_1, I_1)$ e $P_2 = (V_2, Y_2, Z_2, I_2)$ se $\lim_{\xi \rightarrow -\infty} (v(\xi), y(\xi), z(\xi), i(\xi)) = P_1$ e $\lim_{\xi \rightarrow +\infty} (v(\xi), y(\xi), z(\xi), i(\xi)) = P_2$.

Nesta seção, focaremos a atenção em estabelecer condições necessárias para a existência de uma solução onda viajante que conecte os pontos E_1 e E_0 , encontrados na seção anterior, e determinar uma equação para a velocidade da onda. Não nos empenharemos em justificar rigorosamente a matemática envolvida, pois o procedimento utilizado é, como em [33], [34], [38], [59], suficiente para o desenvolvimento que será realizado.

Vimos que uma solução onda viajante, para (3.18), deve ser da forma (3.19) e satisfazer as equações do sistema. Sendo assim, pondo $\xi = x - ct$ e fazendo a mudança de variáveis $V(x, t) = v(\xi)$, $Y(x, t) = y(\xi)$, $Z(x, t) = z(\xi)$ e $I(x, t) = i(\xi)$, as novas variáveis devem obedecer

$$\begin{cases} -c \frac{dv}{d\xi} = i - \mu_V v - \varphi v z + \frac{d^2 v}{d\xi^2} - w \frac{dv}{d\xi} \\ -c \frac{dy}{d\xi} = \mu_Y - \mu_Y y - \alpha v y - \beta v y \\ -c \frac{dz}{d\xi} = \beta v y - \mu_Z z + \Upsilon z \\ -c \frac{di}{d\xi} = \alpha v y - \phi z i - r i \end{cases} .$$

Com a notação $u = dv/d\xi$ e um pouco de manipulação algébrica, obtemos o sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem

$$\begin{cases} \frac{dv}{d\xi} = u \\ \frac{du}{d\xi} = (w - c)u - i + \mu_V v + \varphi v z \\ \frac{dy}{d\xi} = (1/c)(-\mu_Y + \mu_Y y + \alpha v y + \beta v y) \\ \frac{dz}{d\xi} = (1/c)(-\beta v y + \mu_Z z - \Upsilon z) \\ \frac{di}{d\xi} = (1/c)(-\alpha v y + \phi z i + r i) \end{cases} . \quad (3.20)$$

Ao impormos que estas equações sejam nulas, para determinar os pontos de equilíbrio deste sistema, recaímos nas mesmas contas feitas na seção anterior para encontrar $E_0 =$

$(0, 1, 0, 0)$ e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I})$, com a diferença que agora os pontos encontrados, $\tilde{E}_0 = (0, 0, 1, 0, 0)$ e $\tilde{E}_1 = (\bar{v}, 0, \bar{y}, \bar{z}, \bar{i})$, estão em um espaço de dimensão cinco, sendo $\bar{v} = \bar{V}$, $\bar{y} = \bar{Y}$, $\bar{z} = \bar{Z}$ e $\bar{i} = \bar{I}$. Como \bar{V} , \bar{Y} , \bar{Z} e \bar{I} eram positivas para $\mu_Z > \Upsilon$ e $\mu_V < \alpha/r$, isto continua válido para \bar{v} , \bar{y} , \bar{z} e \bar{i} .

Uma condição necessária para a existência de uma onda viajante conectando E_1 e E_0   que exista uma variedade estável em \tilde{E}_0 e uma instável em \tilde{E}_1 , de forma que a solução de (3.20) permaneça em uma região em que V , Y , Z e I assumam valores positivos.

O trabalho de analisar os autovalores da jacobiana associada a \tilde{E}_1 , para sabermos da existência da variedade instável, torna-se algebricamente ‘‘tedioso’’, entretanto exibiremos soluções na forma onda viajante por meio de simulações numéricas.

Por outro lado, devemos analisar os autovalores da jacobiana, $J(\tilde{E}_0)$, associada a \tilde{E}_0 . Pois, este ponto possui coordenada nula representando população e a solução pode assumir valores negativos se apresentar comportamento oscilatório em sua vizinhança. Precisamos determinar sob que condições

$$J(\tilde{E}_0) = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu_V & w - c & 0 & 0 & -1 \\ \frac{(\alpha + \beta)}{c} & 0 & \frac{\mu_Y}{c} & 0 & 0 \\ -\frac{c}{\beta} & 0 & 0 & \frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} & 0 \\ \frac{c}{\alpha} & 0 & 0 & 0 & \frac{r}{c} \\ -\frac{c}{\alpha} & 0 & 0 & 0 & \frac{r}{c} \end{pmatrix}$$

possui autovalores reais. Para isto, determinamos o polinômio característico

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu_V & w - c - \lambda & 0 & 0 & -1 \\ \frac{(\alpha + \beta)}{c} & 0 & \frac{\mu_Y}{c} - \lambda & 0 & 0 \\ -\frac{c}{\beta} & 0 & 0 & \frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} - \lambda & 0 \\ \frac{c}{\alpha} & 0 & 0 & 0 & \frac{r}{c} - \lambda \\ -\frac{c}{\alpha} & 0 & 0 & 0 & \frac{r}{c} - \lambda \end{vmatrix}.$$

Simplificando esta expressão, utilizando a terceira coluna para desenvolver o determinante

pela regra de Laplace, vemos que

$$p(\lambda) = \left(\frac{\mu_Y}{c} - \lambda \right) \left(\frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} - \lambda \right) \begin{vmatrix} -\lambda & 1 & 0 \\ \mu_V & w - c - \lambda & -1 \\ -\frac{\alpha}{c} & 0 & \frac{r}{c} - \lambda \end{vmatrix}.$$

Assim,

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= \left(\frac{\mu_Y}{c} - \lambda \right) \left(\frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} - \lambda \right) \left\{ -\lambda \left(w - c - \lambda \right) \left(\frac{r}{c} - \lambda \right) + \frac{\alpha}{c} - \mu_V \left(\frac{r}{c} - \lambda \right) \right\} \\ &= \left(\frac{\mu_Y}{c} - \lambda \right) \left(\frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} - \lambda \right) \left\{ -\lambda \left[\lambda^2 - \left(\frac{r}{c} + w - c \right) \lambda + \frac{w - c}{c} r \right] + \frac{\alpha}{c} - \frac{\mu_V r}{c} + \mu_V \lambda \right\} \\ &= \left(\frac{\mu_Y}{c} - \lambda \right) \left(\frac{\mu_Z - \Upsilon}{c} - \lambda \right) \left\{ -\lambda^3 + \left(\frac{r}{c} + w - c \right) \lambda^2 - \frac{w - c}{c} r \lambda + \frac{\alpha}{c} - \frac{\mu_V r}{c} + \mu_V \lambda \right\}. \end{aligned}$$

Desta última igualdade, tem-se que $\lambda_1 = \mu_Y/c$ e $\lambda_2 = (\mu_Z - \Upsilon)/c$ são dois autovalores reais e os demais são dados como raízes do polinômio de terceiro grau, na variável λ ,

$$\tilde{p}(\lambda, c) = -\lambda^3 + \left(\frac{r}{c} + w - c \right) \lambda^2 + \left(-\frac{w - c}{c} r + \mu_V \right) \lambda + \left(\frac{\alpha}{c} - \mu_V \right) \frac{r}{c}. \quad (3.21)$$

Note que para cada valor de c , $\tilde{p}(\lambda, c)$ representa um polinômio diferente. Portanto, diremos que $\tilde{p}(\lambda, c)$ é uma c -família de polinômios e para nos referirmos a um específico, correspondente a um c fixado, escreveremos $\tilde{p}_c(\lambda)$.

Supondo $\mu_V < \alpha/r$ (uma das condição necessárias para a positividade das variáveis em \tilde{E}_1), $\tilde{p}(0, c)$ é positivo e, além disso, $\lim_{\lambda \rightarrow \pm\infty} \tilde{p}(\lambda, c) = \mp\infty$. Nestas condições, podemos concluir que $\tilde{p}(\lambda, c)$ são polinômios que possuem pelo menos uma raiz positiva e outras duas que, se forem reais, serão ambas positivas ou negativas. Para que exista a possibilidade de uma solução onda viajante conectando \tilde{E}_1 e \tilde{E}_0 , estas raízes devem ser reais e, a fim de garantir uma variedade estável em \tilde{E}_0 , pelo menos uma negativa.

Entretanto, para $\lambda < 0$, $\lim_{c \rightarrow +\infty} \tilde{p}(\lambda, c) = -\infty$ e isto implica a existência de uma raiz negativa λ para $\tilde{p}(\lambda, c)$, desde que c seja escolhido suficientemente grande, garantindo uma variedade estável em \tilde{E}_0 .

Na Figura 3.5 temos representado o típico comportamento de polinômios da c -família $\tilde{p}(\lambda, c)$. Geometricamente, é possível observar que existe um valor limiar $c = c_m$ separando

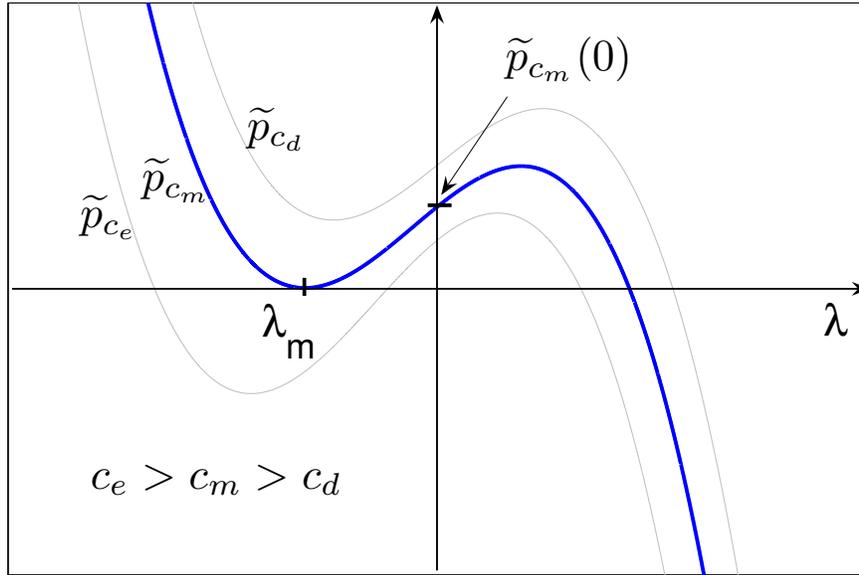


Figura 3.5: Três polinômios da c -família $\tilde{p}(\lambda, c)$.

polinômios de $\tilde{p}(\lambda, c)$ que possuem raízes complexas ($c < c_m$) dos que não possuem ($c \geq c_m$). Este valor limiar   a velocidade mínima para a qual pode existir uma onda viajante. De fato, como verificado em vários trabalhos, [33], [34], [38], [59] e também neste, por meio de simulações numéricas, constata-se que as soluções ondas viajantes (que correspondem a trajetórias estáveis) deslocam-se segundo a velocidade mínima.

Obter uma fórmula explícita para c_m aparentemente seria algo interessante, para estudar seu comportamento em função de parâmetros do modelo. No entanto, isto requer a resolução do sistema algébrico:

$$\begin{cases} \tilde{p}(\lambda, c) = 0 \\ \frac{\partial \tilde{p}}{\partial \lambda}(\lambda, c) = 0 \end{cases} \quad (3.22)$$

, que não   um trabalho trivial. Além do mais, se possível resolver, c_m , provavelmente, não teria uma fórmula de fácil análise. Por isso, contornamos este problema reduzindo o sistema (3.22) a uma única equação, da qual c_m pode ser determinado ao se fixar adequadamente valores para alguns parâmetros.

Derivando $\tilde{p}(\lambda, c)$ em relação a λ , obtemos

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial \lambda}(\lambda, c) = -3\lambda^2 + 2\left(\frac{r}{c} + w - c\right)\lambda - \frac{w - c}{c}r + \mu_V,$$

polinômios de segunda ordem cujas raízes

$$\lambda_{\pm}(c) = \frac{1}{3}\left\{\frac{r}{c} + w - c \pm \sqrt{\left(\frac{r}{c} + w - c\right)^2 + 3\left(-\frac{w - c}{c}r + \mu_V\right)}\right\},$$

fornecem, respectivamente, os valores de máximo e mínimo locais de polinômios da c -família $\tilde{p}(\lambda, c)$. De acordo com a primeira expressão em (3.22), $\tilde{p}(\lambda_m, c_m) = \tilde{p}_{c_m}(\lambda_m) = 0$ (veja Figura 3.5). Então, impondo $\lambda_-(c) = \lambda_m$, c_m será o valor de c tal que

$$\tilde{p}(\lambda_-(c), c) = 0,$$

ou seja,

$$\begin{aligned} & \frac{1}{27c_m^3} \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m\right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m}r + \mu_V\right)} \right]^3 + \frac{1}{9c_m^2} \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m\right) \\ & \cdot \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m\right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m}r + \mu_V\right)} \right]^2 - \frac{1}{3c_m} \left(-\frac{w - c_m}{c_m}r + \mu_V\right) \\ & \cdot \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m\right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m}r + \mu_V\right)} \right] + \left(\frac{\alpha}{r} - \mu_V\right) \frac{r}{c_m} = 0. \end{aligned} \quad (3.23)$$

3.5 Velocidade da onda em função de parâmetros

A expressão (3.23) estabelece, de maneira implícita, uma relação entre a velocidade de uma onda viajante, c_m , e os parâmetros μ_V , α , r e w , i.e., $c_m = c_m(\mu_V, \alpha, r, w)$. Podemos visualizar o comportamento de c_m em função de um destes quatro parâmetros atribuindo valores aos três restantes e utilizando o software Maple para obter um gráfico. Contudo, devido ao grande número de possibilidades, convém estabelecer alguns valores como referência, em torno dos quais analisaremos o comportamento gráfico de c_m .

3.5.1 Parâmetros de referência

Com base em outros trabalhos e nas equações de nosso modelo construímos a Tabela 3.1. Nem todos os valores foram encontrados na literatura, para fixar aqueles indicados com “

^a ” procedemos como segue.

Tabela 3.1: Valores para os parâmetros de (3.5). ^aEscolhidos com base no modelo.

Parâmetro	Valor dimensional	Fonte	Valor adimensional
μ_V	0,0187 dia ⁻¹	^a	0,0060
φ	$4,9867 \cdot 10^{-4}$ mm ³ dia ⁻¹	^a	0,1596
w	0	–	0
μ_Y	0,02 dia ⁻¹	[44]	0,0064
α	$2,4 \cdot 10^{-5}$ mm ³ dia ⁻¹	[45], [29]	0,0077
β	$3,76 \cdot 10^{-4}$ mm ³ dia ⁻¹	^a	0,1203
μ_Z	0,5 dia ⁻¹	[18], [26]	0,1600
Υ	0,25 dia ⁻¹	^a	0,0800
ϕ	0,0133 mm ³ dia ⁻¹	^a	4,2553
r	0,5 dia ⁻¹	[51], [52]	0,1600
ρ	3,125 dia ⁻¹	[52]	–
D	–	–	–
κ	20 mm ⁻³ dia ⁻¹	^a	–
Y_h	1000 mm ⁻³	[1]	–

De $Y_h = 1000$ mm⁻³, $\mu_Y = 0,02$ dia⁻¹ e $Y_h = \kappa/\mu_Y$, resulta $\kappa = 20$ mm⁻³dia⁻¹. Para um ponto de equilíbrio não trivial, V , Y , Z e I obedecem as rela es

$$\varphi = \frac{I - \mu_V V}{VZ}, \quad \beta = \frac{\mu_Y(1 - Y) - \alpha VY}{VY}, \quad Z = \frac{\beta VY}{\mu_Z - \Upsilon} \quad \text{e} \quad \phi = \frac{\alpha VY - rI}{ZI}, \quad (3.24)$$

obtidas de (3.9), (3.10), (3.11) e (3.12), respectivamente. Como assumimos φ , β , Z e ϕ positivos, das igualdades anteriores, segue que

$$0 < \mu_V < \frac{I}{V}, \quad (3.25)$$

$$0 < \alpha < \frac{\mu_Y(1 - Y)}{VY}, \quad (3.26)$$

$$0 < \Upsilon < \mu_Z, \quad (3.27)$$

$$0 < I < \frac{\alpha}{r} YV. \quad (3.28)$$

Uma vez conhecidos μ_Y , μ_Z , α , r , V e Y , as desigualdades (3.25) – (3.28) estabelecem intervalos de variação para μ_V , α , Υ e I . Considerando os valores de μ_Y , μ_Z , α e r fornecidos na Tabela 3.1, que foram obtidos da literatura, e usando $Y = 0,5$ e $V = 0,05$, de (3.25)–(3.28), tem-se

$$0 < \mu_V < \frac{I}{0,05}, \quad (3.29)$$

$$0 < \alpha < 0,4, \quad (3.30)$$

$$0 < \Upsilon < 0,16, \quad (3.31)$$

$$0 < I < 0,0012. \quad (3.32)$$

Observe que $Y = 0,5$ corresponde a 500 células T-CD4⁺/mm³ e $V = 0,05$ a 50 vírions/mm³. Poderíamos ter escolhido outros valores, mas optamos por estes, que correspondem a níveis de *setpoint* em que a contagem de T-CD4⁺ ainda é considerada normal e a carga viral relativamente alta. Os valores apresentados na Tabela 3.1 são apenas uma referência, outros também serão utilizados. Além disso, usamos $\mu_V = 0,0060$ e $\Upsilon = 0,0800$, que correspondem aos valores médios dos intervalos (3.29) e (3.31), após fixado $I = 0,0006$ em (3.32). Finalmente, dispendo de μ_Y , μ_Z , α , r , V , Y , I , μ_V e Υ , de (3.24) obtém-se $\varphi = 0,1596$, $\beta = 0,1203$ e $\phi = 4,2553$. A seguir, focaremos nossa atenção em como c_m se comporta em função dos parâmetros μ_V , r , α e w .

3.5.2 Comportamento gráfico da velocidade

Utilizando o software Maple para construir o gráfico de forma implícita da equação (3.23), uma série de figuras foram obtidas para analisar a velocidade de uma onda viajante e algumas delas encontram-se no Apêndice C. Aqui, apresentamos apenas algumas que resumem as principais características que pretendemos analisar. Os quatro gráficos na Figura 3.6 ilustram o comportamento de c_m em função de μ_V , r , α e w . A notação $c_m(\mu_V; 0,0077; 0,16; 0)$, referente ao item (a), significa que estamos olhando c_m como uma função apenas de μ_V e que α , r e w foram fixados, respectivamente, como 0,0077, 0,16 e 0; analogamente para os demais itens. Nestes gráficos, a ordenada de um ponto sobre uma curva no primeiro quadrante corresponde à velocidade de uma frente de onda deslocando-se no sentido positivo

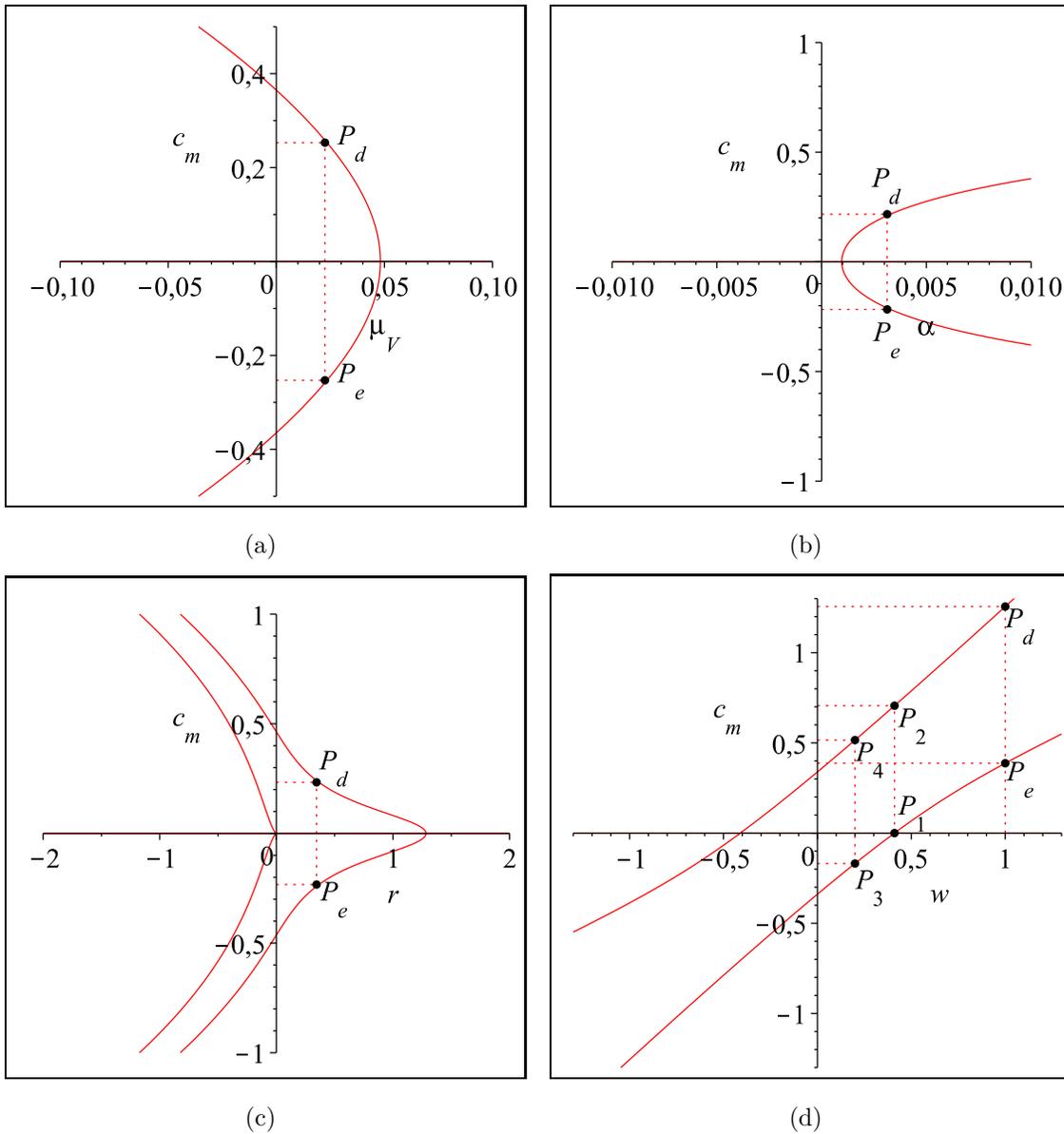


Figura 3.6: Solu es de (3.23), $c_m = c_m(\mu_V; \alpha; r; w)$. (a) $c_m(\mu_V; 0,0077; 0,16; 0)$; (b) $c_m(0,006; \alpha; 0,16; 0)$; (c) $c_m(0,006; 0,0077; r; 0)$; e (d) $c_m(0,006; 0,0077; 0,16; w)$.

do eixo dos fenótipos. No segundo e terceiro quadrantes, figuram parâmetros negativos que não estamos considerando no modelo, no entanto, foram representados para fornecer uma idéia geral de (3.23). No quarto quadrante, a ordenada de um ponto sobre uma curva está associada   velocidade de uma frente de onda deslocando-se no sentido negativo do eixo dos fenótipos. Nos gráficos, as ordenadas de $P_e = (., c_e)$ e $P_d = (., c_d)$ representam,

respectivamente, as velocidades de frentes de onda esquerda e direita. Com relação ao valor de w , no item (d), as velocidades podem ser: uma nula e outra não, pontos P_1 e P_2 ; de módulos distintos e sentidos opostos, P_3 e P_4 ; e de módulos distintos e mesmo sentido, P_d e P_e .

Na Figura 3.6, em (a), (b) e (c), fixou-se $w = 0$. O efeito de w sobre estes gráficos basicamente se resume em um deslocamento vertical, como na Figura 3.7. Ainda que ilustrado somente para c_m em função de r , este comportamento também pode ser observado em relação aos outros parâmetros nas figuras do Apêndice C.

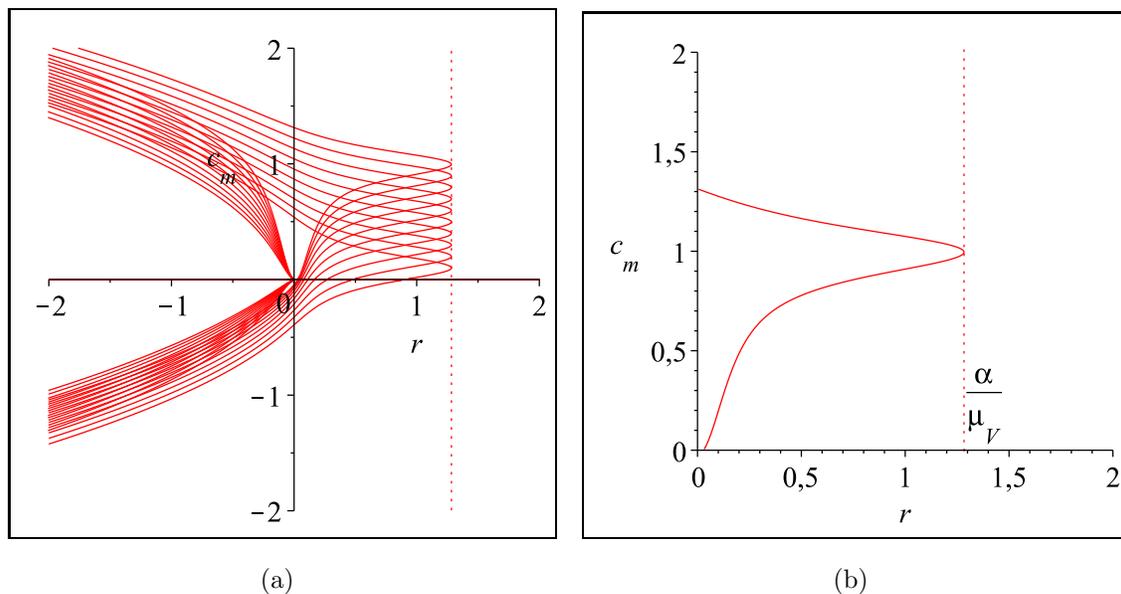


Figura 3.7: Comportamento de c_m em função de r . Em (a) é ilustrado uma sequência de gráficos obtidos fazendo $w = 0, 1 \cdot l$, para $l = 1, 2, \dots, 10$. A medida que l aumenta o gráfico desloca-se para cima. Em (b), após uma ampliação da imagem e restrição ao primeiro quadrante, é representado um dos gráficos de (a), obtido com $w = 1$.

O comportamento de c_m , na região em que os parâmetros assumem valores positivos (primeiro quadrante dos gráficos da Figura 3.6), é ilustrado na Figura 3.8. Nesta, utilizando a notação usual de limites (setas) para indicar aproximação, em (a), $c_m \rightarrow 0$ quando $\mu_V^- \rightarrow \alpha/r$; em (b), $c_m \rightarrow 0$ quando $\alpha^+ \rightarrow \mu_V \cdot r$; em (c), $c_m \rightarrow 0$ quando $r^- \rightarrow \alpha/\mu_V$; e em (d), para os parâmetros fixados, $c_m \rightarrow 0$ quando $w^+ \rightarrow 0,41$ (frente de onda esquerda) e $c_m \rightarrow 3,3$ quando $w^- \rightarrow 0$ (frente de onda direita). As linhas verticais pontilhadas correspondem a $\mu_V = \frac{\alpha}{r}$ e a

oblíqua,   reta bissetriz. Os gráficos (a), (b) e (c) ilustram que a redução da velocidade c_m   regulada basicamente pelo limiar $\mu_V < \frac{\alpha}{r}$.

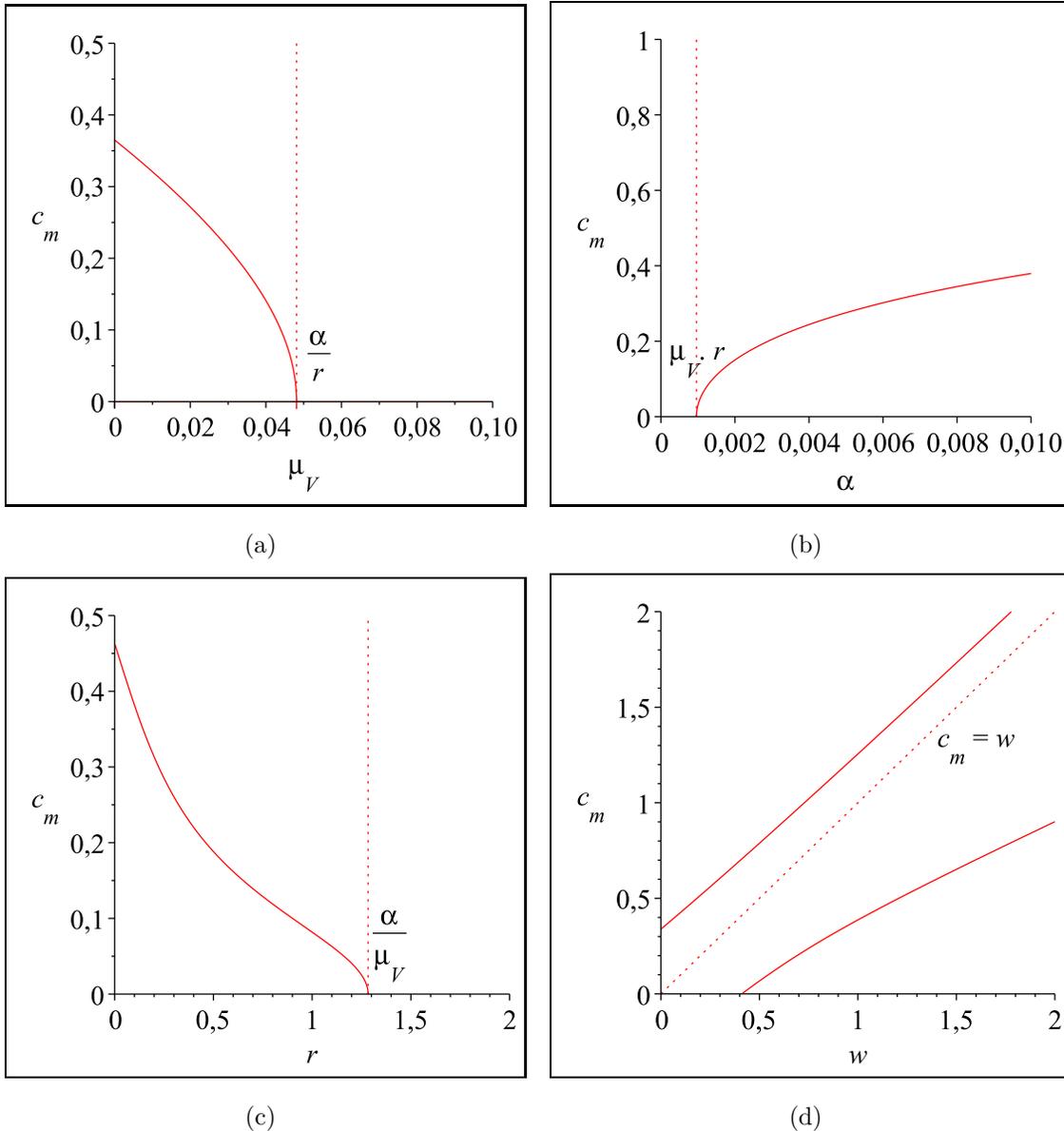


Figura 3.8: Comportamento de c_m em função dos parâmetros μ_V , α , r e w . (a) $c_m = c_m(\mu_V; 0, 0077; 0, 16; 0)$; (b) $c_m = c_m(0, 006; \alpha; 0, 16; 0)$; (c) $c_m = c_m(0, 006; 0, 0077; r; 0)$; e (d) $c_m = c_m(0, 006; 0, 0077; 0, 16; w)$.

As Figuras 3.9, 3.10, 3.11 e 3.12 ilustram as quatro possíveis situações para as frentes de onda: simétricas, Figura 3.9; no mesmo sentido, Figura 3.10; com uma frente freada, Figura 3.11; e em sentidos opostos, com velocidades de módulos distintos, Figura 3.12.

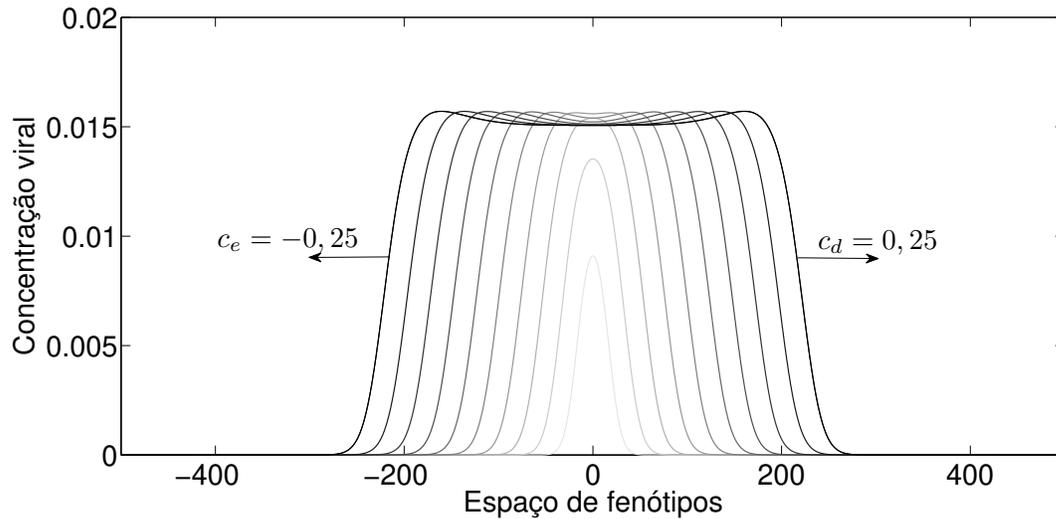


Figura 3.9: Onda viajante associada aos parâmetros correspondentes aos pontos P_e e P_d , da Figura 3.6 (a). A concentração viral cresce até atingir o valor de equilíbrio e então segue uma frente de onda com velocidade $c_e = -0,25$ para a esquerda e uma com velocidade $c_d = 0,25$ para a direita. As frentes direita e esquerda deslocam-se simetricamente em sentidos opostos.

3.6 O escape das defesas imunológicas

O modelo visto no capítulo anterior permite a eliminação do HIV de duas maneiras: quando a taxa de infecção está abaixo de um limiar; e com uma forte resposta imunológica (representada por uma grande proliferação de células efectoras). A justificativa para tais possibilidades está em admitir a existência de situações em que ele possa ser eliminado e por não termos considerado nas equações a mutação viral. Com o modelo deste capítulo, veremos que, mesmo nas condições de uma das formas de eliminação comentadas, o vírus pode evadir das defesas imunológicas devido a mutação.

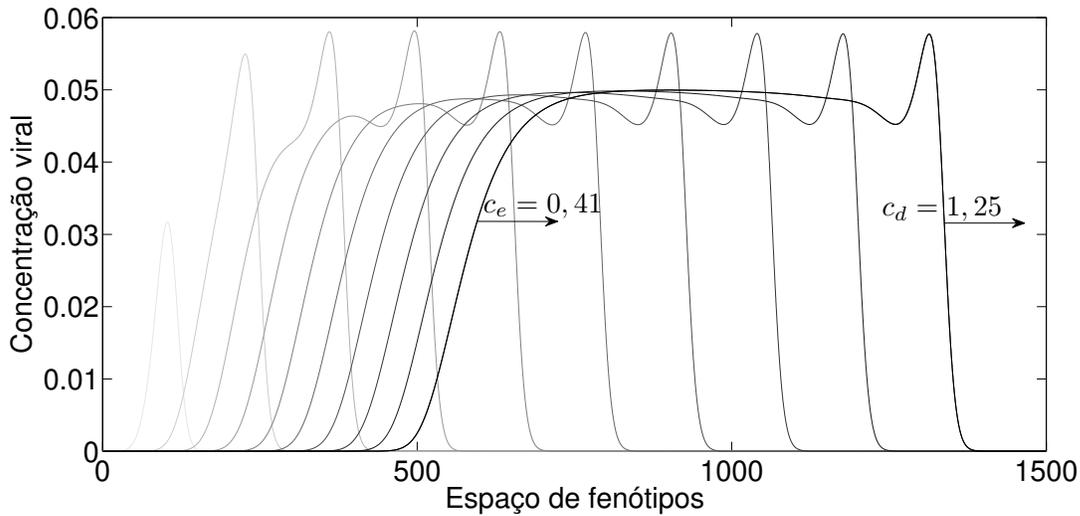


Figura 3.10: Onda viajante associada aos parâmetros correspondentes aos pontos P_e e P_d , da Figura 3.6 (d). As frentes de onda direita e esquerda deslocam-se no mesmo sentido, com velocidades $c_e = 0,41$ e $c_d = 1,25$.

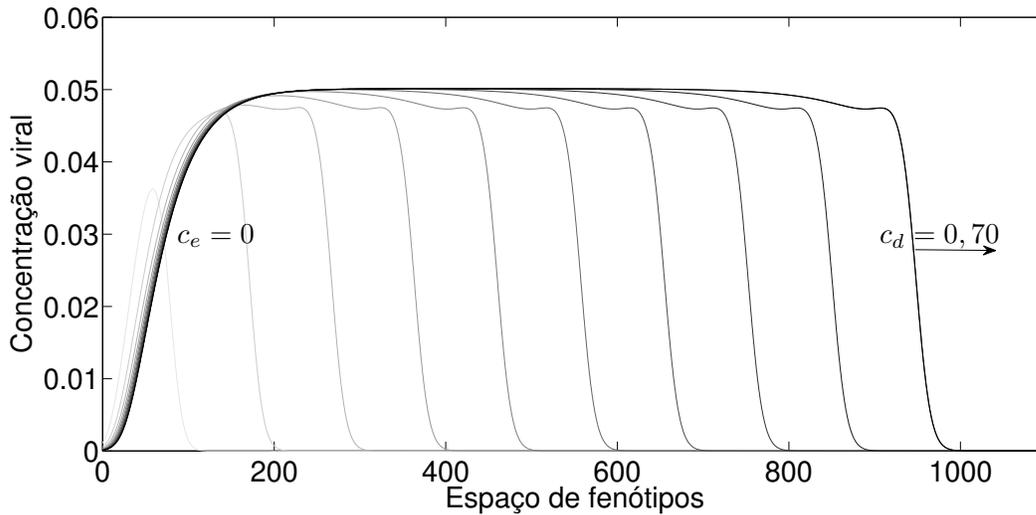


Figura 3.11: Onda viajante associada aos parâmetros correspondentes aos pontos P_1 e P_2 , da Figura 3.6 (d). A frente de onda esquerda   freada ($c_e = 0$) e a da direita segue com velocidade $c_d = 0,70$.

3.6.1 Consequência da muta o

Visando complementa es futuras, além da muta o, também foi incluída no modelo deste capítulo a dinâmica de células infectadas. Com isto, houve uma altera o na forma

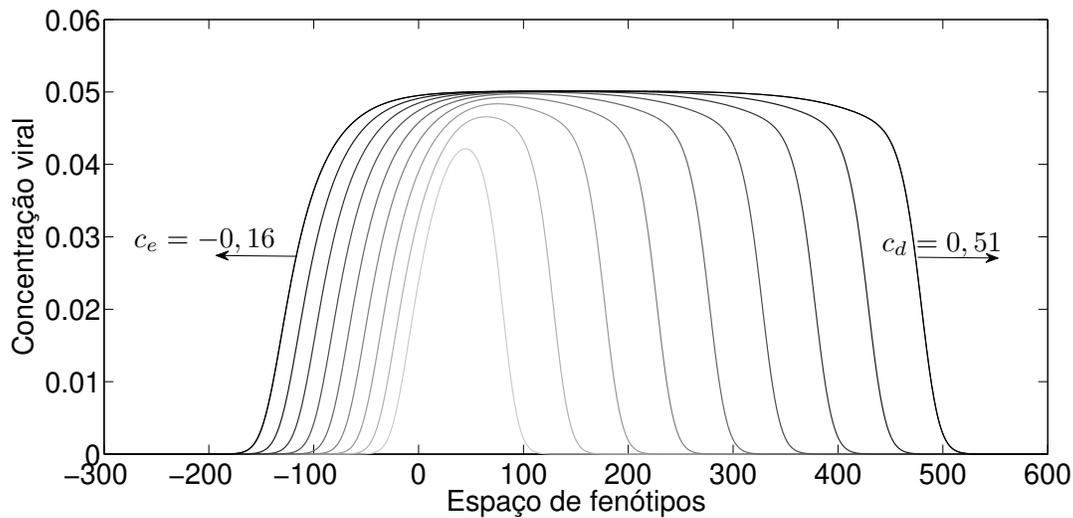


Figura 3.12: Onda viajante associada aos parâmetros correspondentes aos pontos P_3 e P_4 , da Figura 3.6 (d). As frentes de onda esquerda e direita deslocam-se em sentidos opostos e com velocidades de módulos distintos.

do limiar, que antes era representado por $\alpha_0 = \mu_V/\eta(1 - \varepsilon)Y_h$ e agora por $\alpha_0 = \mu_V r/\rho Y_h$. Esta última expressão foi obtida da condição $\mu_V > \alpha/r$, que sem a omissão dos asteriscos, realizada para simplificação da notação, é de fato $\mu_V^* > \alpha^*/r^*$. Pela mudança de variáveis (3.6), isto é equivalente a $\alpha < \mu_V r/\rho Y_h = \alpha_0$.

Quando no modelo desconsideramos a mutação, a análise é dada por meio de (3.8). Este sistema de equações diferenciais ordinárias permite as duas formas de eliminação viral comentadas no início da seção, como pode ser observado nos gráficos (a) e (b) da Figura 3.13. Em (a), tem-se a eliminação do vírus pelo limiar não ser superado e em (b), devido a uma forte resposta imunológica.

A dinâmica mais geral, em que a mutação não é desprezada, é dada pelo sistema de equações diferenciais parciais (3.18). Mesmo assim, quando o limiar não é superado, novamente, a infecção é barrada pelo sistema imunológico. A Figura 3.14, obtida com o mesmo conjunto de parâmetros da Figura 3.13 (a), ilustra esta situação. No gráfico, uma concentração viral inicial é admitida em torno da origem. A base formada pela curva em forma de sino torna-se mais larga com o tempo, indicando a ocorrência de mutação no eixo de fenótipos,

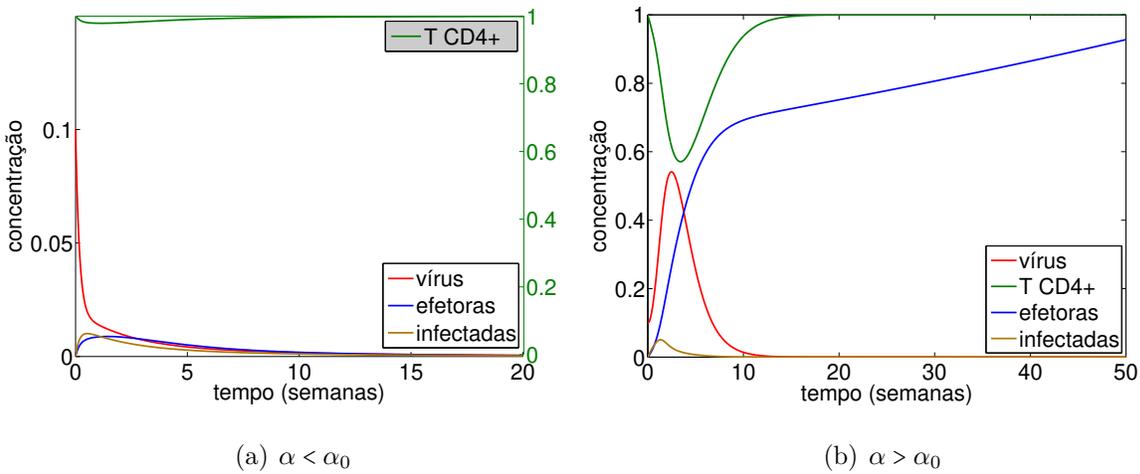


Figura 3.13: Para o item (a), foram usados os parâmetros $\mu_V = 0,7$; $\varphi = 0,1596$; $\mu_Y = 0,1$; $\alpha = 0,1$; $\beta = 0,06$; $\phi = 4,2553$; $r = 0,16$ e $\Upsilon = 0,08$; em (b), $\mu_V = 0,01$; $\varphi = 0,1596$; $\mu_Y = 0,1$; $\alpha = 0,1$; $\beta = 0,06$; $\phi = 4,2553$; $r = 0,16$ e $\Upsilon = 0,161$.

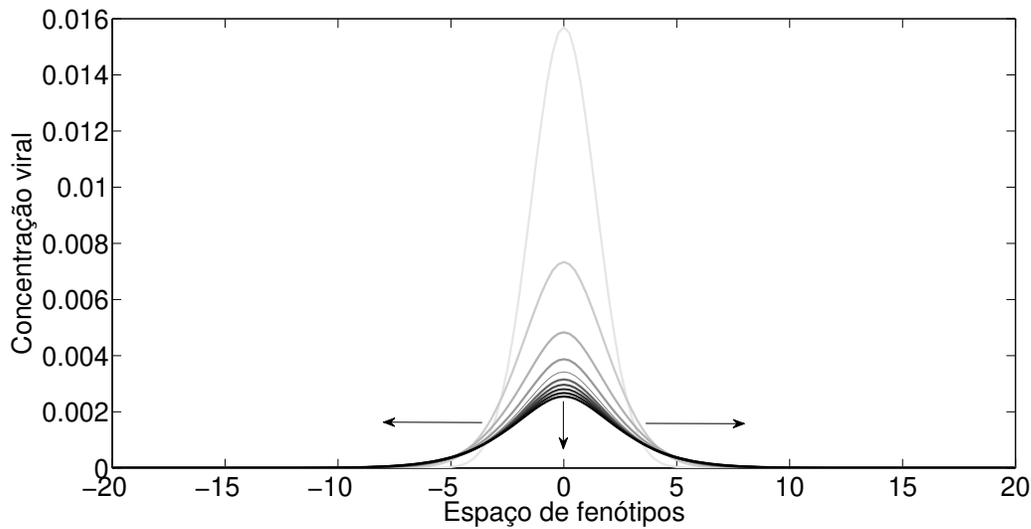


Figura 3.14: Quando o limiar não é superado, mesmo com mutação, a concentração viral tende a zero.

ao passo que sua altura diminui, representando a eliminação viral. Uma explicação para isto em termos de μ_V pode ser dada reinterpretando a condição $\alpha < \mu_V r / \rho Y_h = \alpha_0$, que corresponde a este caso. Note que $\alpha < \mu_V r / \rho Y_h$ é equivalente a $\mu_V > \alpha \rho Y_h / r$. Além disso, μ_V é a taxa de inativação viral, dada, principalmente, pela ocorrência de mutações letais (seleção negativa). Assim, o comportamento ilustrado pode ocorrer se o vírus produzir um número

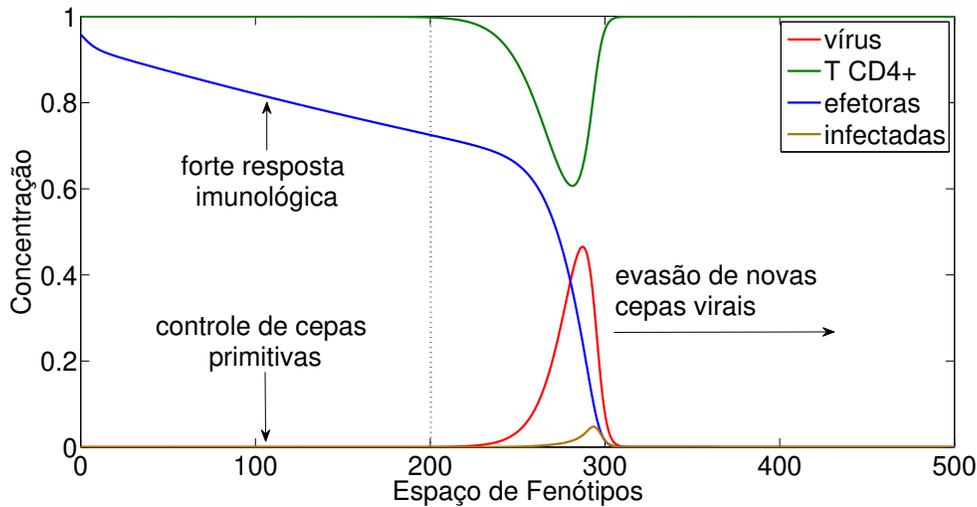


Figura 3.15: Evasão viral frente às defesas imunológicas, devida a mutação.

demasiado de mutações letais, tantas que façam com que μ_V seja maior que $\alpha\rho Y_h/r$, ou se existir algum outro fator, tal como uma vacina, que provoque uma inativação viral eficiente.

Quando o vírus produz poucas mutações letais ou não é eficientemente inativado ($\mu_V < \alpha\rho Y_h/r$), mesmo com uma forte ação das células efetoras ($\mu_Z < \Upsilon$), ele pode escapar das defesas do sistema imunológico. A Figura 3.15 ilustra isto para o mesmo conjunto de parâmetros utilizados na Figura 3.13 (b). Nesta, ainda que uma forte resposta imunológica consegue controlar cepas virais primitivas (levando a concentração viral a zero na parte esquerda da linha pontilhada) uma onda mutante escapa (curva em vermelho) e a defesa imunológica (em azul) segue sempre em desvantagem.

3.6.2 Apoptose no modelo com variação antigênica

Após a eliminação do antígeno, as células efetoras morrem por apoptose. O aumento no número destas, ilustrado à esquerda da linha pontilhada, na Figura 3.15, pode ser contido se incluirmos a modelagem da apoptose. Para mostrar isto, de maneira simplificada, procedemos como na seção “Controle celular pela apoptose”. Aqui no entanto, o caso é um pouco mais complicado e, primeiramente, convém comentar alguns detalhes importantes para a realização de simulações numéricas.

Como o modelo do capítulo anterior é dado por um sistema de EDO's, as condições

iniciais utilizadas são valores numéricos. Por exemplo, $V(0) = 0,1$, $Y(0) = 1$ e $Z(0) = 0$. Estas, significam que a partir de um instante inicial em que a concentra o de células T-CD4⁺ encontra-se normal, uma carga viral   admitida e o sistema imunológico não dispõe de células efectoras específicas para o antígeno.

No caso do modelo deste capítulo, por tratar-se de um sistema de EDP's, as condi es iniciais são fun es (definidas em \mathbb{R} , que corresponde ao eixo dos fenótipos). Fixamos $Z = Z(x, 0) = 0$, $I = I(x, 0) = 0$ e $Y = Y(x, 0) = 1$, para indicar a ausência de células infectadas e efectoras, e um número normal de células T-CD4⁺. Para a concentra o viral foi admitida uma curva em forma de "sino" com centro na origem, para representar uma distribui o de tipos antigênicos em torno de um dominante (tipo 0), cuja concentra o   representada pelo ponto mais alto da curva, Figura 3.16. A linha horizontal em vermelho corresponde a um

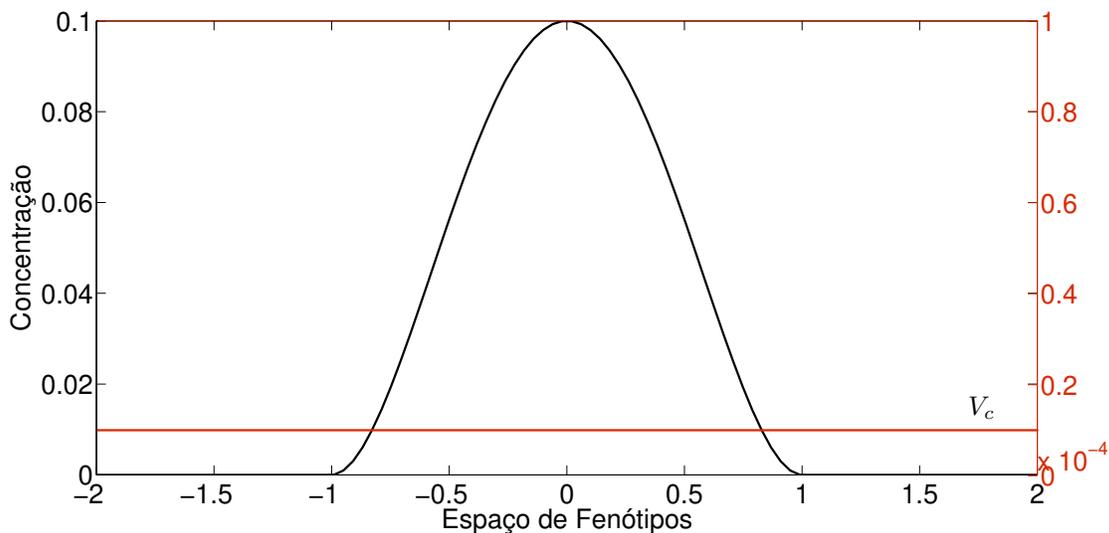


Figura 3.16: Condi o inicial.

valor crítico V_c para a concentra o viral, abaixo do qual   considerada nula. Para esta figura fixou-se $V_c = 0,00001$. Com base neste valor, a apoptose foi incluída no modelo por meio das seguintes expressões:

$$A = \begin{cases} 1, & \text{se } V > V_c \\ 0, & \text{c. c.} \end{cases}, V = \begin{cases} 0, & \text{se } V < V_c \text{ e } A = 1 \\ V, & \text{c. c.} \end{cases} \text{ e } \mu_Z = \begin{cases} \infty, & \text{se } V < V_c \text{ e } A = 1 \\ \mu_Z, & \text{c. c.} \end{cases}.$$

A variável A foi definida para indicar a cria o de tipos antigênicos, x . Quando a carga viral de x for maior do que o valor crítico, V_c , ele   considerado como existente e, por defini o,

$A = 1$; caso contrário, $A = 0$. A carga viral, V , é admitida nula se assumir um valor abaixo de V_c e o tipo antigênico em questão for considerado existente ($A = 1$); caso contrário, V permanece com o valor obtido na simulação numérica das equações do modelo. Na expressão para μ_Z , ele é admitido como um valor constante (p.ex. $\mu_Z = 0,16$). Se $V < V_c$ e $A = 1$, é atribuído um valor arbitrariamente grande para μ_Z , para significar um forte aumento na taxa de mortalidade das células efectoras. A Figura 3.17 ilustra o efeito desta modelagem.

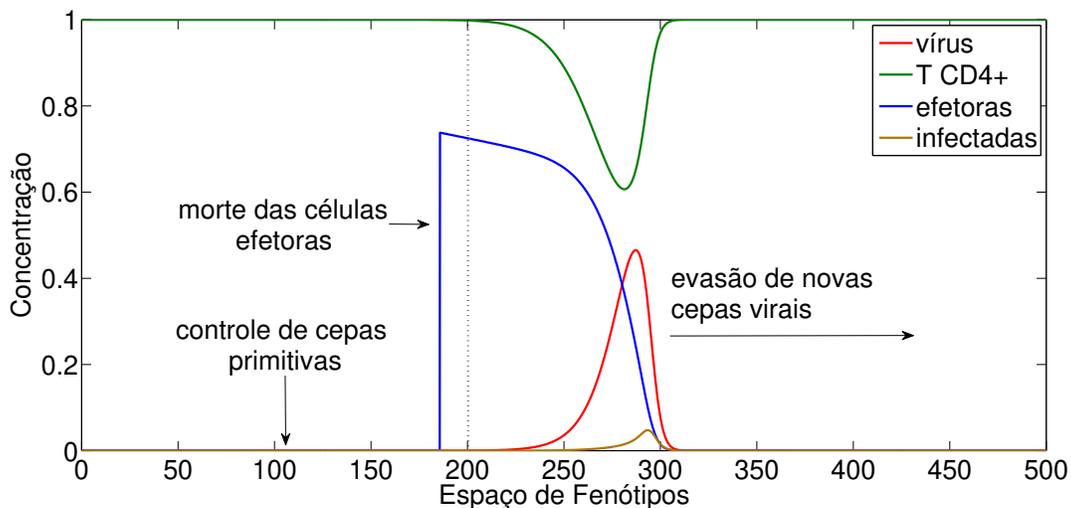


Figura 3.17: Evasão viral frente às defesas imunológicas, devida a mutação. Após a eliminação de cepas primitivas, células efectoras específicas a elas morrem por apoptose.

3.7 Estratégias para tentar conter a evasão viral

Façamos uma retrospectiva e vejamos de que maneira podemos tentar conter o avanço da frente de onda mutante observada na seção anterior. Inicialmente, cabe observar que ao formularmos o modelo (seção 3.2), supomos duas possibilidades de mutação: para um tipo j_e da esquerda ou para um j_d da direita. Desta forma, os intervalos de tamanho Δx que se estendem da origem a j_d (ou j_e) são como as sucessíveis evoluções que um tipo antigênico zero deve passar para transformar-se em j_d (ou j_e). Na Figura 3.17, devido à simetria, esboçamos somente um sentido mutacional. A Figura 3.18 ilustra os dois sentidos. Assim, tem-se uma frente de onda para a direita e outra para a esquerda. Na seção 3.5.2, vimos que

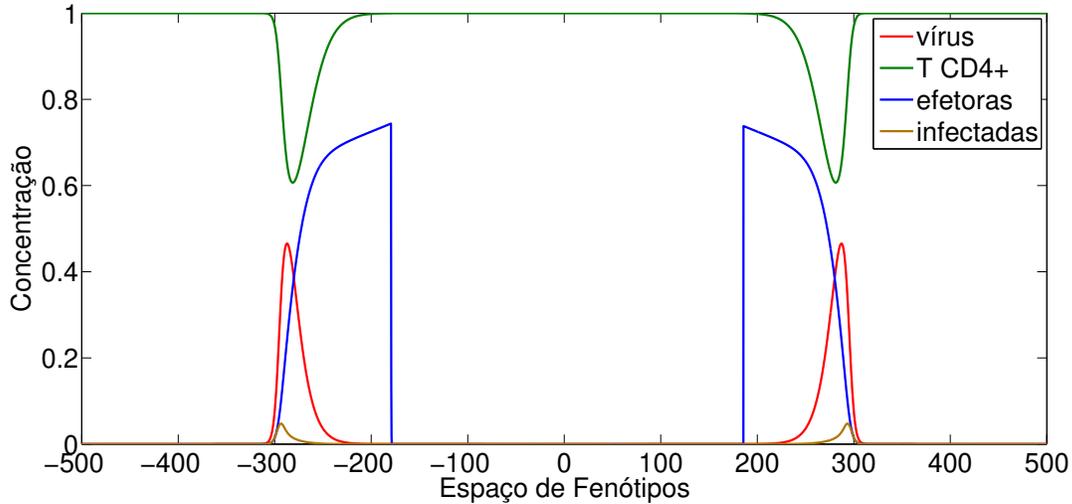


Figura 3.18: Evasão viral frente às defesas imunológicas, devida a mutação. Uma frente de onda desloca-se para a direita e outra para a esquerda.

era possível barrar o avanço de uma frente de onda mexendo no valor do parâmetro w . Com isto, tínhamos somente uma frente de onda deslocando-se para a direita, enquanto a outra encontrava-se parada. Mesmo assim, a área abaixo da curva, que pode ser interpretada como a soma de todos os tipos antigênicos existentes de uma frente de onda à outra, aumenta com o tempo (veja Figura 3.11). Por outro lado, segundo o modelo, cepas primitivas podem ser barradas com uma forte resposta imunológica, Figura 3.17. Então, nossa primeira estratégia seria: barrar uma frente de onda utilizando w e fornecer uma forte resposta imunológica com $\gamma_2 > \mu_Z$. O resultado de tal tentativa encontra-se ilustrado nas Figuras 3.19, 3.20 e 3.21. Utilizando o software Maple para resolver implicitamente a equação (3.23), encontramos que, para o mesmo conjunto de parâmetros da Figura 3.17, $w = 1,568929531$ ou $w = -1,567948281$ são os valores que fazem com que a velocidade c_m se anule. Isto é, uma frente seja freada. Se w for o valor positivo, frea-se a frente da esquerda e do contrário, da direita. Para as três ilustrações utilizamos w negativo e aproximando-se de $-1,567948281$. A medida que w aproxima-se deste valor, a frente de onda da direita assume valores cada vez mais baixos, de forma que para $w = -1,5679$, na Figura 3.21, foi eliminada. Ao passo que a frente da esquerda desloca-se mais rapidamente e com uma concentração maior que anteriormente.

Lembremos que w não nulo significa a ocorrência de mutações em um sentido privile-

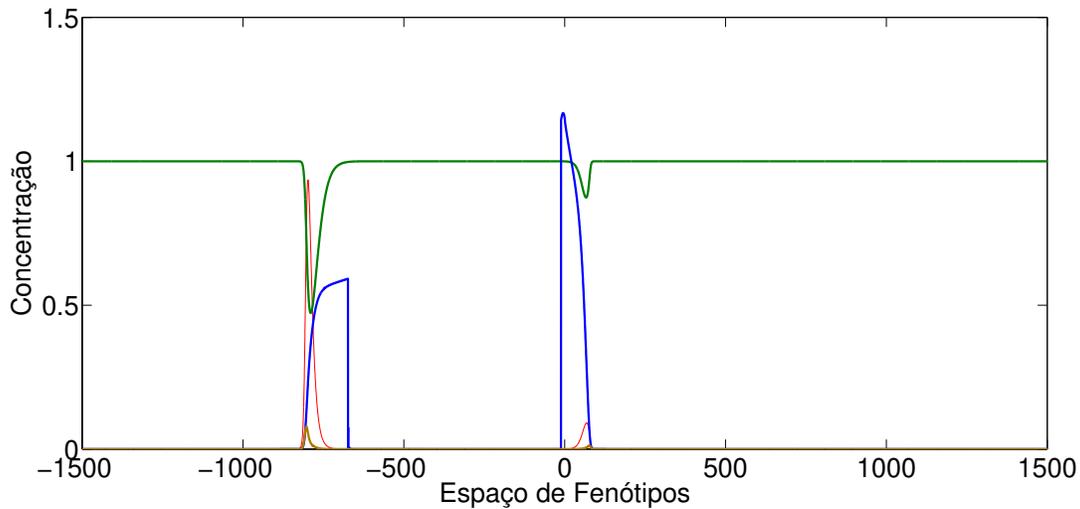


Figura 3.19: Frentes de onda para $w = -1$.

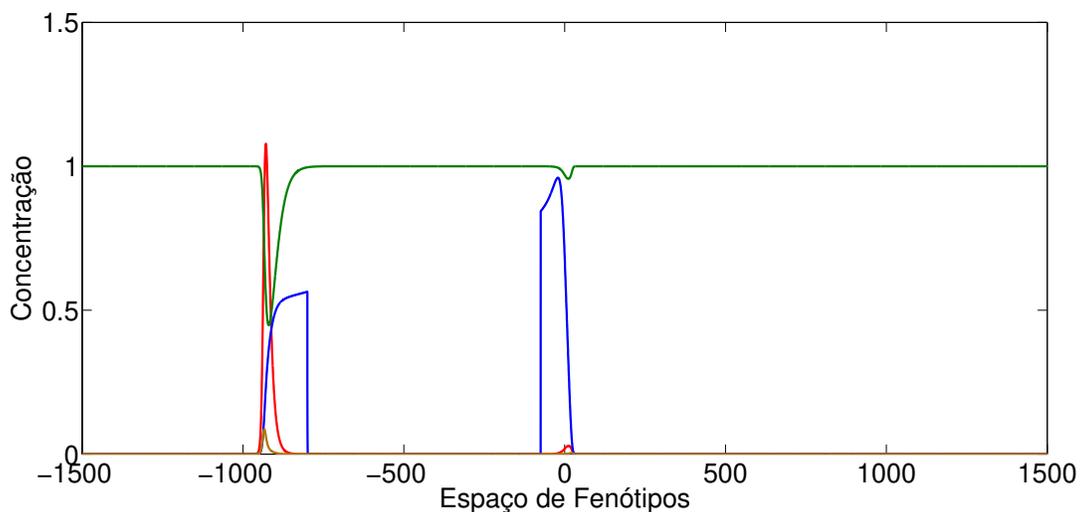


Figura 3.20: Frentes de onda para $w = -1, 3$.

giado (seção 3.2). Assim, w negativo significa que mutações para tipos da esquerda são privilegiadas. Portanto, nossa estratégia de tentar barrar uma onda mutante com w não nulo e uma forte resposta imunológica significa favorecer o surgimento de outro tipo de cepa (as da esquerda). Fascinantemente, este comportamento nos remete ao fato, conhecido da literatura, de que: o uso de antirretrovirais provoca pressão seletiva sobre o HIV, de forma que quando algumas pessoas param de tomar tais medicamentos, cepas mutantes se afloram [7]. A final, num certo sentido, barrar alguns tipos virais (aqueles que são suscetíveis ao

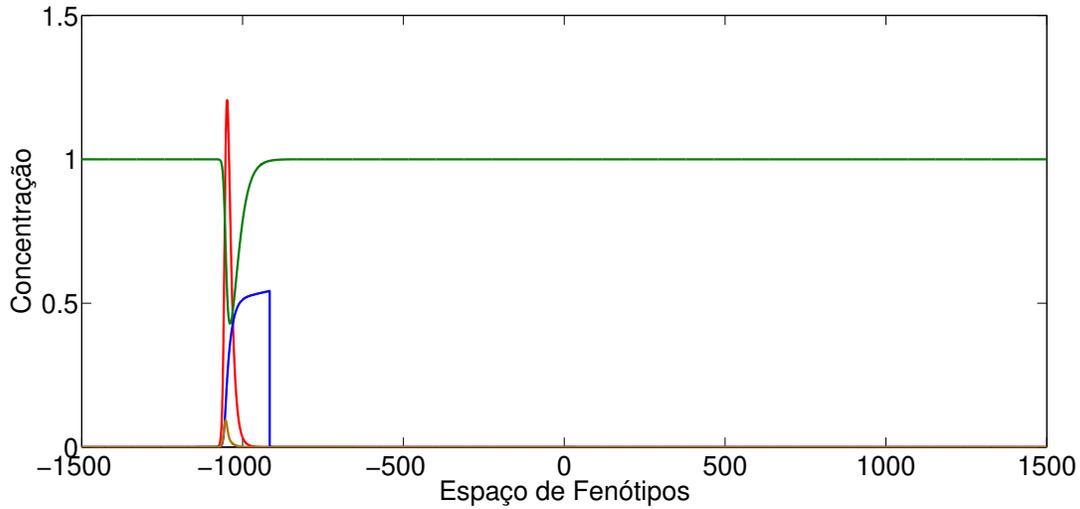


Figura 3.21: Frente de onda para $w = -1,5689$.

medicamento) e não impedir que outros (aqueles que não são afetados pelo medicamento) se aflorem, não deixa de ser uma maneira de privilegiar a gera o de uma cepa viral. Em outras palavras, o efeito desta primeira estratégia parece identificar-se com o provocado pelo uso de antirretrovirais: embora contenha um pouco a infec o, não elimina o vírus.

Pelo que obtemos até então, não vemos muitas alternativas a não ser mexer no limiar, que como visto no início da se o 3.6.1, na forma adimensional,   dado por meio da desigualdade

$$\mu_V > \frac{\alpha}{r}. \quad (3.33)$$

Segundo o modelo, se esta desigualdade for obedecida, então o vírus   eliminado. No caso em questão, ilustrado nos gráficos comentados a pouco, tem-se $\mu_V < \frac{\alpha}{r}$. Vimos, também, que os quatro gráficos na Figura 3.8 indicam que a velocidade c_m   regulada principalmente pela condi o

$$\mu_V < \frac{\alpha}{r}. \quad (3.34)$$

As observa es anteriores sugerem uma segunda estratégia: fazer com que uma situa o em que a condi o (3.34)   obedecida transforme-se em outra em que (3.33) seja satisfeita. Para tentar isto, temos três caminhos:

- (i) aumentar o valor de μ_V de forma que ultrapasse $\frac{\alpha}{r}$; ou
- (ii) diminuir α de maneira que $\frac{\alpha}{r}$ fique menor que μ_V ; ou
- (iii) aumentar r , fazendo com que $\frac{\alpha}{r}$ fique menor que μ_V .

Para seguir um dos caminhos (i), (ii) ou (iii), a maneira vista foi admitir que um dos parâmetros seja dependente do tempo. Mais precisamente, substituir μ_V , α e r , respectivamente, por:

- (i') $f_{\mu_V}(t)$, uma função positiva para a qual exista $T > 0$ tal que $f_{\mu_V}(t) > \frac{\alpha}{r}$ para todo $t > T$; ou
- (ii') $f_{\alpha}(t)$, uma função positiva para a qual exista $T > 0$ tal que $\mu_V > \frac{f_{\alpha}(t)}{r}$ para todo $t > T$; ou
- (iii') $f_r(t)$, uma função positiva para a qual exista $T > 0$ tal que $\mu_V > \frac{\alpha}{f_r(t)}$ para todo $t > T$.

Do ponto de vista matemático, uma maneira bem simples de obter isto é supondo μ_V e r funções positivas estritamente crescentes e α , uma função positiva estritamente decrescente. Biologicamente, significaria aumentar a inativação viral, μ_V , diminuir a taxa de infecção, α , ou aumentar a mortalidade das células infectadas, r , ao longo do tempo. Para testar a segunda estratégia, supondo μ_V , α e r fixados de tal forma que $\mu_V < \frac{\alpha}{r}$, definimos as funções dadas por:

$$f_{\mu_V}(t) = \mu_V + \left(\frac{\alpha}{r} - \mu_V\right) \frac{t}{T}; \quad f_{\alpha}(t) = \alpha + (r\mu_V - \alpha) \frac{t}{T} \quad e \quad f_r(t) = r + \left(\frac{\alpha}{\mu_V} - r\right) \frac{t}{T},$$

sendo $T > 0$ um parâmetro fixado, que pode ser interpretado como o tempo para que o limiar de existência viral seja atingido. Note que estas funções estão de acordo com as condições (i'), (ii') e (iii'), respectivamente. Além disso, para facilitar a comparação do efeito dado por cada uma, elas foram definidas obedecendo uma mesma regra. São funções afim, tais que $f_{\xi}(0) = \xi$ e $f_{\xi}(T)$ é o valor que ξ deveria assumir para que $\mu_V = \frac{\alpha}{r}$, $\xi \in \{\mu_V, \alpha, r\}$. Em outras palavras, cada função, inicialmente, assume um valor que não obedece a condição $\mu_V < \frac{\alpha}{r}$ e seu valor vai aumentando (no caso de μ_V e r) ou diminuindo (no caso de α) até que obedeça

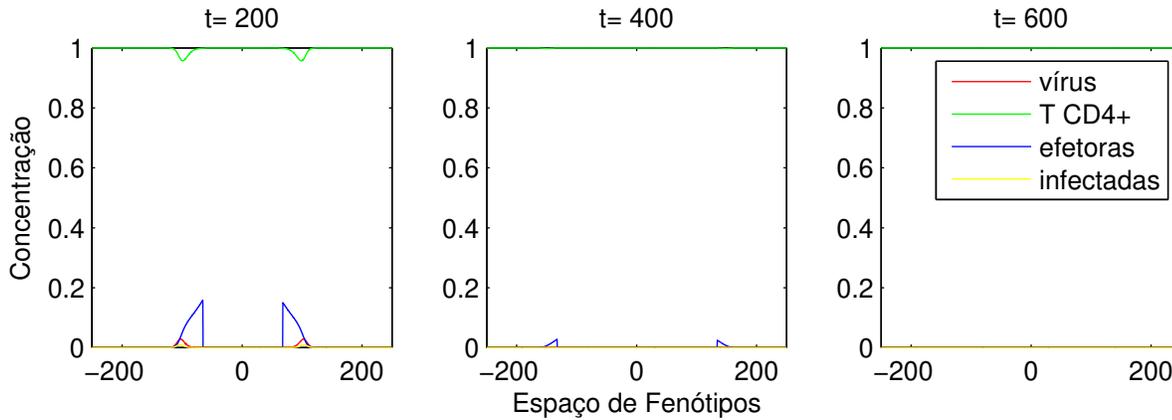


Figura 3.22: Resultado da estratégia para elimina o viral aumentando o valor de μ_V . Gráficos obtidos com a substitui o do parâmetro μ_V por f_{μ_V} , com $T = 400$, nas equa es do modelo 3.7.

$\mu_V > \frac{\alpha}{r}$, a igualdade ocorre em $t = T$. Poderíamos utilizar outras fun es, mas o objetivo aqui   basicamente testar se de fato nossa estratégia para eliminar o vírus pode funcionar. A forma afim foi empregada por ser a mais simples imaginada, envolvendo os parâmetros da condi o (3.34). Para cada fun o f_ξ , com $\xi \in \{\mu_V, \alpha, r\}$, utilizando o mesmo conjunto de parâmetros, obtemos as Figuras 3.22, 3.23 e 3.24. Todas as três ilustram a possibilidade de elimina o do vírus. No entanto, podemos fazer as seguintes observa es:

1. Na Figura 3.22, tanto a concentra o viral quanto a de células efetoras mant m-se baixa.
2. Na Figura 3.23, a concentra o viral permanece mais alta que nas demais.
3. Na Figura 3.24, embora a concentra o viral esteja baixa, a de células efetoras mant m-se elevada.

Estas observa es sugerem que aumentar o valor de μ_V seja o caminho mais interessante, visto que resultou em maior efeito (elimina o viral) com menor esforço (produ o de células efetoras). Vejamos a que reflexões, do ponto de vista biológico, isto pode conduzir.

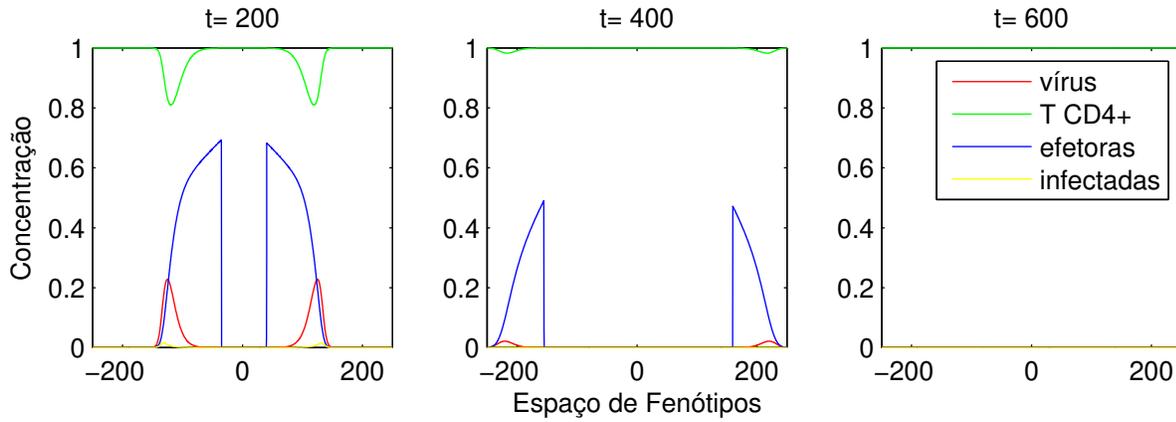


Figura 3.23: Resultado da estratégia para eliminação viral diminuindo o valor de α . Gráficos obtidos com a substituição do parâmetro α por f_α , com $T = 400$, nas equações do modelo 3.7.

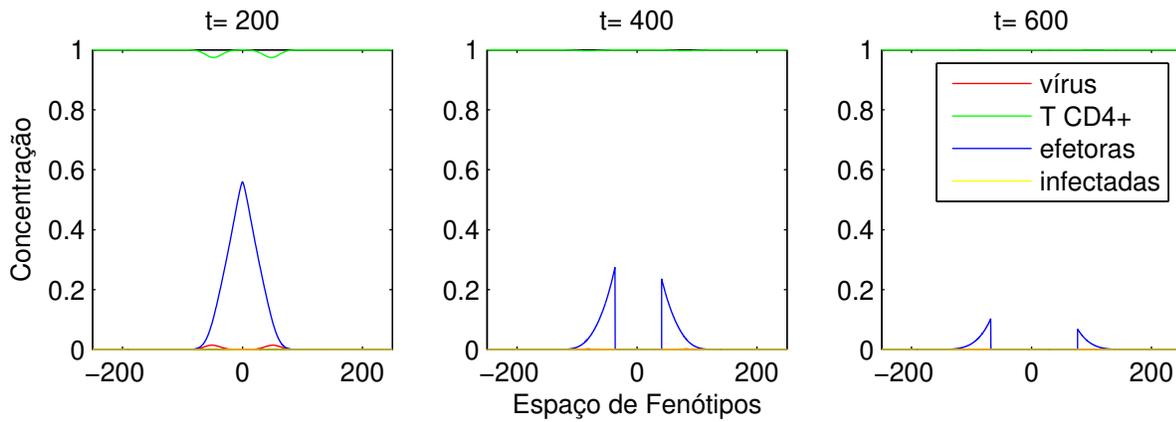


Figura 3.24: Resultado da estratégia para eliminação viral aumentando o valor de r . Gráficos obtidos com a substituição do parâmetro r por f_r , com $T = 400$, nas equações do modelo 3.7.

As estratégias para eliminar o HIV alterando o valor dos parâmetros μ_V , α e r vão de encontro com as tentativas atuais de combater o vírus. Um exemplo disto está na forma de atuação dos medicamentos anti-HIV disponíveis (Tabela D) pois afetam direta ou indiretamente os parâmetros comentados. Os inibidores de fusão e integrase impedem, respectivamente, a entrada do vírus na célula e a inserção do pró-vírus ao DNA humano. Portanto, reduzem a taxa de infecção α . Os inibidores da transcriptase reversa e protease influenciam o valor de μ_V , pois limitam o aumento da população viral com a introdução de erros durante a replicação ou bloqueando sua ação.

Além dos atiretrovirais existem tentativas mais ousadas para conter o HIV, como por exemplo acelerar a evolução viral. Isto parece contraditório mas já foi proposto e tem sido assunto de reflexão entre cientistas [13] [53] [54]. A idéia parte do princípio de que a maior parte das mutações ocorridas são letais. Assim, aumentando a taxa de mutação pode-se reduzir o número de boas proles. Pensando em termos do modelo aqui apresentado, esta estratégia se traduz em elevar o valor de μ_V , uma vez que a expectativa é que o vírus evolua até a morte devido a mutações letais.

Um detalhe importante que deve ser levado em consideração é a aleatoriedade das mutações. Embora, nem toda prole seja viável, existe uma parcela que, geralmente, consegue desenvolver a infecção e com chances de carregar alguma característica adaptativa favorável ao escape das defesas imunológicas. De acordo com o modelo, se ao tentar acelerar ou influenciar o processo evolutivo ocorrer uma pressão seletiva no sentido de alguma cepa viral (w não nulo) embora algumas sejam barradas (onda viajante freada) outras podem escapar com uma velocidade mais rápida no sentido da geração de um novo tipo antigênico. Isto sugere que a estratégia de aumentar μ_V pode falhar se o valor de w for alterado. Então, é conveniente pensar em mais algum caminho de intervenção caso ocorra o favorecimento de uma cepa mutante.

Outra estratégia para conter o vírus pode ser elaborada com base na Figura 3.21, que foi obtida barrando o avanço da frente de onda no sentido positivo do eixo dos fenótipos e, assim, possibilitando o escape viral no sentido oposto. Neste caso em que existem apenas duas alternativas para a evolução é possível prever que se ela não acontecer para a direita

no eixo dos fenótipos só pode ocorrer para a esquerda. Assim, para barrá-la basta impor a condição

$$V(x, t) = 0, \text{ para } |x| > x_c. \quad (3.35)$$

Biologicamente, isto significa assumir que o vírus pode ser eliminado se

1. evoluir até a morte, como na teoria de mutagênese letal [13]; ou
2. evoluir na direção de tipos antigênicos x_c ou $-x_c$, que de alguma forma podem ser eliminados.

O resultado da imposição (3.35) encontra-se ilustrado na Figura 3.25.

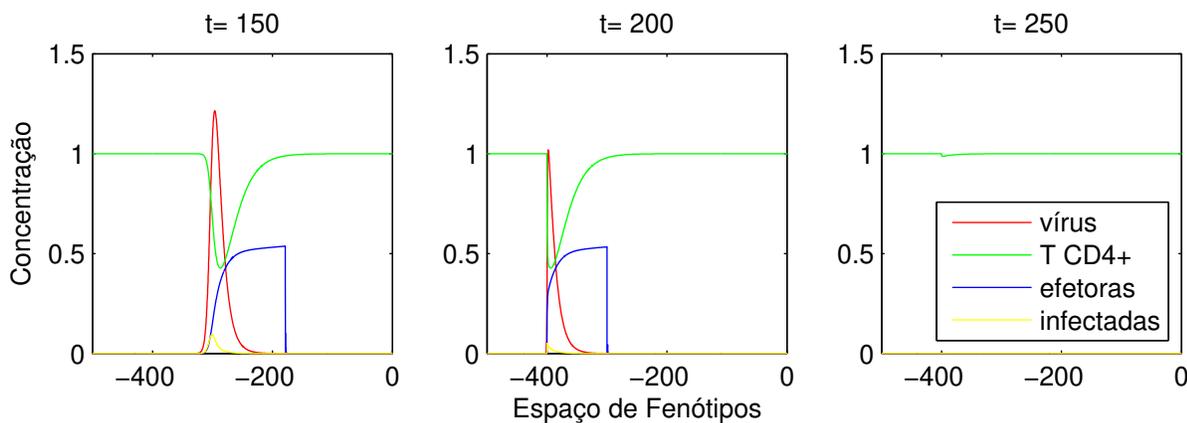


Figura 3.25: Eliminação do vírus por evoluir na direção de um tipo antigênico suposto conhecido e eliminável. Neste caso, $x_c = 400$.

Na ilustração, foram utilizados os mesmos parâmetros da Figura 3.21. A onda da direita é freada e eliminada, o vírus tenta escapar para a esquerda, mas também não consegue porque evolui para $-x_c$.

Acontece que na vida real não existem apenas duas alternativas para a evolução do HIV e também não sabemos para qual evoluirá. Mas se soubéssemos qual vírus seria criado e

como eliminá-lo isto poderia ser utilizado contra ele. Porém, existem algumas dificuldades que já foram encontradas por alguns que tentaram fazer o vírus evoluir até a morte, como toxicidade e o fato de medicamentos utilizados poderem induzir não apenas muta o viral mas também celular, além do risco de cânceres [20].

Dificuldades semelhantes às recém comentadas devem ser encontradas ao tentar fazer o vírus mutar para tipos elimináveis. Além disso, não encontramos na literatura se alguma variante pode ser eliminada. Caso não existam, o caminho seria criá-las de tal forma que carregassem epítopos sensíveis a medicamentos, como se fossem opsonizados (marcados) para a a o de remédios. Aqui também há outro empecilho: criar vírus   algo bastante delicado e assunto para discussão, ainda que alterar estruturas virais   uma prática comum para se obter vírus atenuados para a elabora o de vacinas [63].

Com o advento da engenharia genética   possível a manipula o do genoma de microorganismos vivos e a conseqente capacidade de altera o de suas potencialidades, o que permite cogitar a possibilidade de tentar conduzir muta es [14]. Claramente, isto pode trazer tanto riscos como benefícios e portanto   uma questão de escolha ou avalia o de prós e contras. A idéia de conduzir muta es não significa necessariamente tentar control -las em um sentido estrito como que dominando a situa o por completo, mas sim usar o conhecimento que se tem ou adquira com o tempo para tentar eliminar um pouco da característica aleatória.

Se em uma urna existirem muitas bolas numeradas a probabilidade de retirar uma específica   pequena, mas se reduzir o número de bolas as chances aumentam. Analogamente, se o vírus não possuir muitas possibilidades para mutar, as chances de que ele mute para um tipo específico ou cepas semelhantes também aumentam. Quem sabe isto seja possível alterando o ambiente em que ele se encontra de maneira a torná-lo próprio para algumas muta es e impróprio para outras.

  inquestionável que as características do ambiente alteram o fluxo das coisas ou a dinâmica de uma popula o. A constru o de pontes estradas ou mesmo irregularidades da superfície terrestre fazem com que pessoas, animais, rios, ventos ou outros elementos tomem determinados rumos. Até mesmo eventos aleatórios como a retirada de bolas em uma urna pode deixar de ser aleatória se alterada a forma da urna de maneira que as bolas

fiquem enfileiradas; ou, como outro exemplo, a busca de comida por formigas, que deixa de ser aleatória quando os caminhos tornam-se marcados por feromônio. No caso do vírus, o ambiente pode ser o corpo humano, células ou líquido no qual se encontra imerso. O problema é que não sabemos como construir os caminhos adequados e fazer com que o vírus siga por algum deles.

Nota-se que de fato existe uma necessidade de melhor compreensão de como ocorrem as mutações e dos fatores que as provocam. Assim talvez seja possível conduzi-las. Nesta tentativa, ao menos enquanto não conhecermos o inimigo por completo, a idéia não seria necessariamente forçar a mutação mas direcioná-la. Afinal, como diz a terceira lei de Newton, que aqui assumimos mais como algo para reflexão:

“Actioni contrariam semper et aequalem esse reactionem: sine corporum duorum actiones in se mutuo semper esse aequales et in partes contrarias dirigi.”

“A toda ação há sempre uma reação oposta e de igual intensidade: ou as ações mútuas de dois corpos um sobre o outro são sempre iguais e dirigidas em direções opostas.”

Capítulo 4

Considerações finais e conclusão

Alguns dos tópicos abordados ainda podem ser mais explorados, como o uso de antirretrovirais e o modelo apresentado no segundo capítulo. Embora teórico e, consideravelmente, abstrato, em algum momento pretende-se dar um caráter mais aplicado a este trabalho. No entanto, deste ponto em diante, surge a necessidade de uma maior interação com outros profissionais, principalmente da área médica, para um estabelecimento de relações mais fortes entre teoria e prática. Na próxima seção, procuramos ilustrar uma idéia de como isto pode ser iniciado e a forma que interpretamos a velocidade de uma onda.

4.1 Uma possível aplicação

Estamos interessados em responder a seguinte pergunta: Conhecidos os níveis de *setpoint* da carga viral e das células T-CD4 de um indivíduo, como obter o perfil e a velocidade de uma onda mutante que começa a se propagar após atingir estes níveis? Claramente, isto não depende simplesmente da concentração de vírus e células, mas também da dinâmica do sistema e dos valores dos parâmetros envolvidos no modelo.

4.1.1 Um algoritmo para o cálculo da velocidade

Estabelecemos um método para fixar os valores dos parâmetros com base na dinâmica do sistema, na carga viral e contagens de células T-CD4. Com isto, podemos calcular a

velocidade. A idéia é seguir alguns passos que já foram apresentados anteriormente e estão resumidos no seguinte algoritmo:

1. Receber valores de \bar{Y} e \bar{V} (níveis de *setpoint* da carga viral e das células T-CD4).
2. Fixar parâmetros μ_Y , μ_Z , r e w .
3. Considerar

$$\alpha = \frac{1}{2} \frac{\mu_Y(1-Y)}{VY}, \quad I = \frac{1}{2} \frac{\alpha Y V}{r}, \quad \mu_V = \frac{1}{2} \frac{I}{V} \quad \text{e} \quad \Upsilon = \frac{1}{2} \mu_Z.$$

4. Calcular

$$\varphi = \frac{I - \mu_V V}{VZ}, \quad \beta = \frac{\mu_Y(1-Y) - \alpha VY}{VY}, \quad Z = \frac{\beta VY}{\mu_Z - \Upsilon} \quad \text{e} \quad \phi = \frac{\alpha VY - rI}{ZI};$$

e velocidade da onda pela equação (3.23).

5. Simular numericamente o modelo (3.18) com parâmetros estabelecidos nos itens anteriores.

O primeiro item estabelece uma correspondência entre os níveis de *setpoint* de um indivíduo e as coordenadas \bar{Y} e \bar{V} do ponto de equilíbrio não trivial do modelo. Os valores de μ_Y , μ_Z e r , do item 2, foram fixados com base na literatura, Tabela 3.1. Estes parâmetros devem variar para cada indivíduo, mas os valores utilizados eram os que dispúnhamos. Desconsiderando mutações em algum sentido privilegiado, fixamos $w = 0$. Vimos que, segundo o modelo, α , I , μ_V e Υ devem pertencer nos intervalos definidos por (3.25)-(3.28). Assim, no item 3, consideramos para eles os valores médios de tais intervalos (para sermos imparciais, e por não termos outra referência). O item 4 segue diretamente das equações (3.24) e (3.23). O perfil da onda pode ser obtido utilizando o software MatLab para simular o modelo com os valores de parâmetros estabelecidos nos itens descritos.

A fim de ilustrar o procedimento, executamos o algoritmo anterior para as cargas virais e contagem de células T-CD4 de vinte pacientes. Os valores de \bar{V} e \bar{Y} foram obtidos do artigo de Perelson [44]. Na Tabela 4.1 são apresentados os parâmetros calculados para cada paciente. Para estes dados, a velocidade c_m variou entre os valores 0,5288 e 2,1051 com um

Tabela 4.1: Valores dos parâmetros para vinte pacientes (P).

P	\bar{V}	\bar{Y}	\bar{Z}	\bar{I}	φ	ϕ	μ_V	α	c_m
1	0,1930	0,0760	0,0370	0,0092	0,6477	4,3290	0,0239	0,2016	0,9970
2	0,0800	0,2090	0,0316	0,0079	1,5625	5,0569	0,0494	0,1514	0,8831
3	0,0410	0,2930	0,0283	0,0071	3,0488	5,6577	0,0862	0,1883	0,9029
4	0,1210	0,1740	0,0330	0,0083	1,0331	4,8426	0,0341	0,1255	0,8511
5	0,0880	0,2690	0,0292	0,0073	1,4205	5,4720	0,0415	0,0988	0,7769
6	0,1750	0,3120	0,0275	0,0069	0,7143	5,8140	0,0197	0,0403	0,6012
7	0,1850	0,3860	0,0246	0,0061	0,6757	6,5147	0,0166	0,0275	0,5288
8	0,5540	0,0490	0,0380	0,0095	0,2256	4,2061	0,0086	0,1121	0,8571
9	0,0150	0,3570	0,0257	0,0064	8,3333	6,2208	0,2143	0,3842	1,0186
10	0,1300	0,1070	0,0357	0,0089	0,9615	4,4793	0,0343	0,2054	0,9904
11	0,0700	0,0590	0,0376	0,0094	1,7857	4,2508	0,0672	0,7291	1,3955
12	0,1000	0,0470	0,0381	0,0095	1,2500	4,1973	0,0476	0,6489	1,3659
13	0,1010	0,2280	0,0309	0,0077	1,2376	5,1813	0,0382	0,1073	0,8035
14	0,0550	0,1690	0,0332	0,0083	2,2727	4,8135	0,0755	0,2861	1,0490
15	0,1260	0,1200	0,0352	0,0088	0,9921	4,5455	0,0349	0,1862	0,9608
16	0,2440	0,0460	0,0382	0,0095	0,5123	4,1929	0,0195	0,2720	1,0921
17	0,0180	0,4900	0,0204	0,0051	6,9444	7,8431	0,1417	0,1850	0,8317
18	0,0230	0,0360	0,0386	0,0096	5,4348	4,1494	0,2096	3,7256	2,1051
19	0,2560	0,0670	0,0373	0,0093	0,4883	4,2872	0,0182	0,1741	0,9618
20	0,0990	0,1030	0,0359	0,0090	1,2626	4,4593	0,0453	0,2815	1,0755

valor médio de 1,004. As Figuras 4.1, 4.2 e 4.3 ilustram o perfil da onda mutante para estes valores.

Nas Figuras 4.1, 4.2 e 4.3, foram ilustradas somente as concentração de células T-CD4⁺ e vírus. Na Figura 4.4 tem-se uma ilustração mostrando também a concentração das demais células. Da mesma forma, seus valores fixam segundo os apresentados na Tabela 4.1.

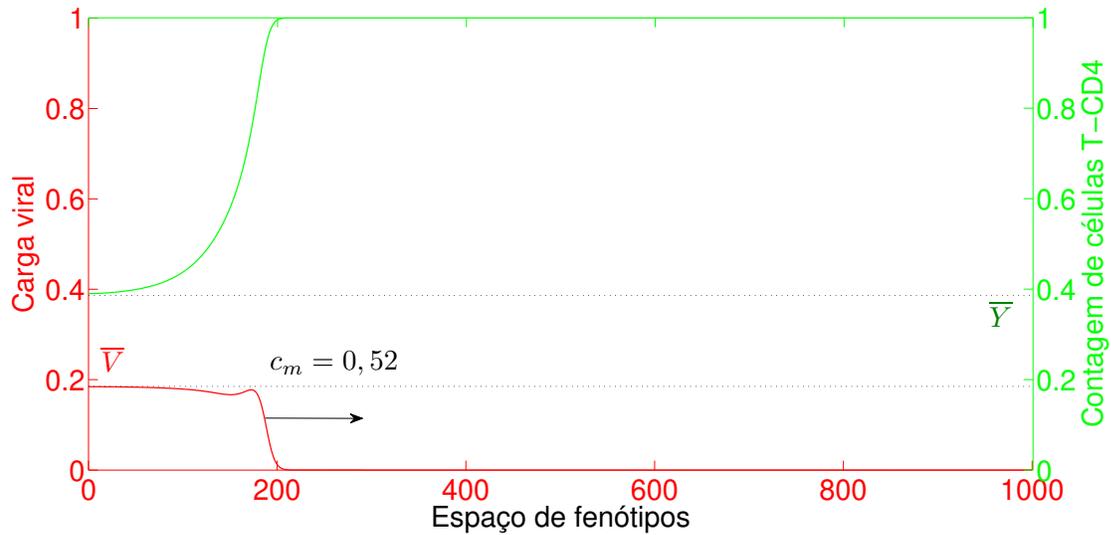


Figura 4.1: Perfil e velocidade da onda mutante para o paciente 7. A medida que a onda avança a “cauda” (parte da curva próxima da origem, do espaço de fenótipos) se estabelece na altura \bar{V} e o número de células T-CD4 decai para o nível \bar{Y} . O valor de c_m neste caso foi o menor dentre os vinte pacientes.

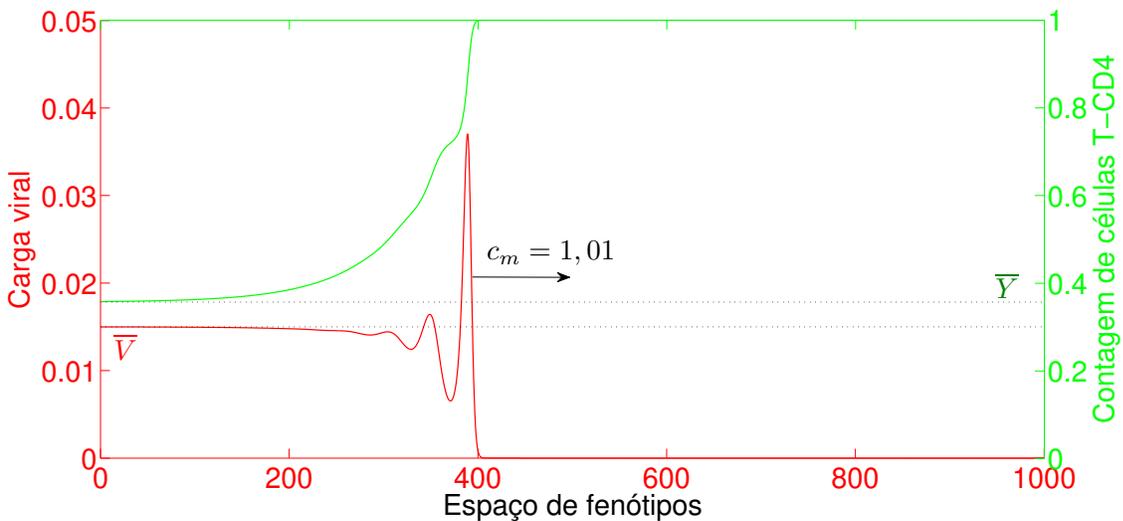


Figura 4.2: Perfil e velocidade da onda mutante para o paciente 9. Os valores de \bar{V} e \bar{Y} se estabelecem de acordo com a Tabela 4.1 e a onda mutante desloca-se com velocidade c_m próxima do valor médio das velocidades calculadas.

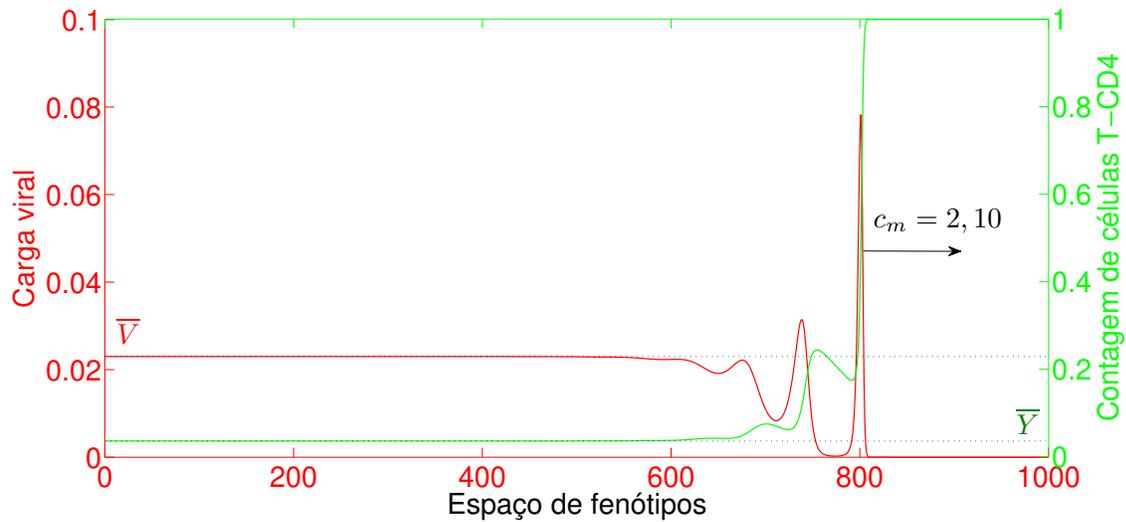


Figura 4.3: Perfil e velocidade da onda mutante para o paciente 18. Maior velocidade encontrada dentre os vinte valores tabelados .

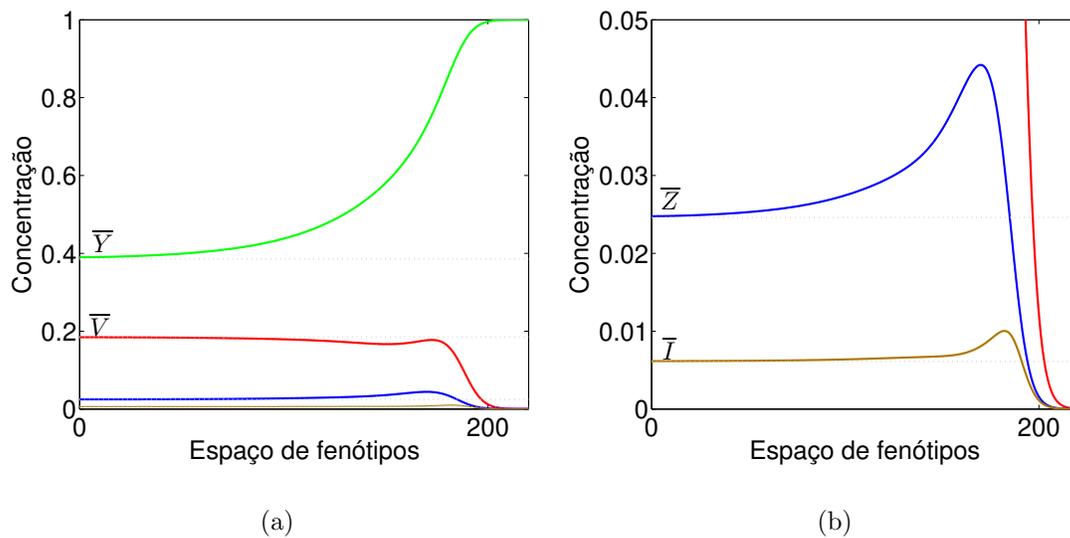


Figura 4.4: (a) Perfil da onda mutante para o paciente 7, apresentando também células infectadas, I , e efetoras, Z . (b) Restrição da imagem a um intervalo menor no eixo vertical, para melhor visualização de baixas concentrações.

4.1.2 Compreensão da velocidade

O cálculo de c_m é realizado por meio de parâmetros adimensionais, obtidos sem o conhecimento prévio do valor de D . No entanto, a velocidade de uma onda viajante em termos

dimensionais fica na dependência do valor deste parâmetro. Sendo dada por

$$\frac{dx}{dt} = c_m \sqrt{\rho D}. \quad (4.1)$$

Isto pode ser verificado derivando x^* em relação a t , observando que

$$x^* = \sqrt{\frac{\rho}{D}} x, \quad t^* = \rho t \quad \text{e} \quad c_m = \frac{dx^*}{dt^*}.$$

As igualdades para x^* e t^* seguem da mudança de variáveis (3.6) e a última é devida ao fato do cálculo de c_m ser realizado com o modelo adimensional, no qual omitiu-se os asteriscos para simplificar a escrita.

A equação (4.1) estabelece uma relação entre a velocidade de uma onda mutante “real” (dada em termos de parâmetros dimensionais) e a velocidade de uma onda mutante “abstrata” (dada em termos de parâmetros adimensionais). A primeira corresponde a dx/dt e a segunda, dx^*/dt^* . Os termos real e abstrata estão sendo usados com os significados apresentados entre parênteses. A final, ordenar as diversas variantes de um vírus num eixo unidimensional já é uma abstração.

A velocidade dx/dt possui dimensões de espaço por tempo. A variável t pode ser pensada em termos de dias meses ou anos, mas e x ? Como x representa um tipo viral, podemos imaginar o valor de x como sendo a medida de uma característica que distingue uma forma viral de uma variante. Por exemplo, diferenças na estrutura do envelope viral, infectividade, ou alguma outra característica que permita comparar e identificar a diferenças antigênicas entre os tipos virais. Claramente, medir estas características de maneira física, por algum procedimento prático, já seria um problema, ordená-las então seria algo ainda mais complexo, para não dizer impossível. Daí a vantagem e beleza da abstração matemática. Entretanto, como nem tudo são divagações, continuemos e vejamos como estas idéias podem ser úteis de alguma forma.

Atualmente, as diferenças entre tipos antigênicos são trabalhadas em termos de sequências genéticas, com o cálculo de taxas de mutações e construção de árvores filogenéticas, que se utilizam tanto de processos laboratoriais quanto simulações de algoritmos genéticos em super computadores. Estas abordagens diferem da apresentada aqui e, embora talvez seja possível

estabelecer uma relação entre elas por meio da equação (4.1), não realizamos isto neste trabalho.

Uma vez que modelos matemáticos são aproximações da realidade, não estamos preocupados em trabalhar realizando cálculos a níveis moleculares e nem tentando descrever com exatidão a evolução real. O que procuramos aqui foi apresentar uma caricatura do processo de infecção pelo HIV em um indivíduo, com a presença de mutação viral. As equações do modelo, baseadas em características biológicas, são como um motor que rege este fenômeno, a onda viajante, “com um pouco de imaginação”, é o esboço desta evolução e a velocidade da onda, a medida.

Sendo a velocidade da onda uma medida, precisamos estabelecer uma unidade. Voltemos à equação

$$\frac{dx}{dt} = c_m \sqrt{\rho D}. \quad (4.2)$$

Medir é comparar. Como o valor de c_m , na igualdade anterior, é o número de vezes que a quantidade $\sqrt{\rho D}$ está contida em dx/dt , podemos utilizar $\sqrt{\rho D}$ como unidade de medida. Assim, dizer que a velocidade de uma onda mutante no espaço de fenótipos abstrato é 0,52 significa dizer que a velocidade de uma onda no espaço de fenótipos real é de 0,52 vezes a quantidade $\sqrt{\rho D}$, a qual chamamos de unidade de velocidade fenotípica e representamos por vpt (v de velocidade; p do grego pheno, evidente, brilhante; e t de typos, característico.). Desta forma, neste contexto, um vpt é, por definição, a velocidade no espaço de fenótipos real (referente a um modelo matemático dimensional) que faz com que uma onda mutante em um espaço de fenótipos abstrato (referente ao modelo matemático adimensionalizado) se desloque com velocidade 1. Segundo esta definição, um vpt depende do modelo matemático em questão e sempre que utilizado deve-se explicitar o modelo. Neste sentido, dizemos que a evolução viral dos pacientes 1 e 2, listados na Tabela (4.1), possui, respectivamente, velocidades 0,9970 vpt e 0,8831 vpt, segundo o modelo (3.5).

Uma continuidade natural do que iniciou-se nesta seção seria tentar analisar o perfil e velocidade de ondas mutantes tentando relacioná-las ao quadro clínico de pacientes. Para isto é necessário uma análise mais detalhada e calibração dos parâmetros do modelo, que não são fáceis de serem obtidos. Neste nível, possivelmente seja necessário adaptar as equações e

também incluir modelagens relacionadas ao uso de antirretrovirais, visto que a pressão oferecida por eles sobre as populações virais é um dos importantes fatores que corroboram para o surgimento de vírus mutantes. No caso do modelo que apresentamos, esperamos abordar isto em outro momento, pensando em termos do parâmetro w , devido a sua característica de aumentar ou diminuir a velocidade de uma onda mutante. Mas tanto isto quanto outras idéias precisam ser melhor analisadas e sentimos a necessidade de uma maior interação com outros profissionais, para não nos enveredarmos em um amontoado de abstrações sem sentido.

4.2 Conclusão

Num primeiro momento, formulou-se um modelo em que o decaimento do número de células T-CD4⁺ ao longo do tempo pôde ser visto como resultado de um enfraquecimento do sistema imunológico, devido ao contínuo esforço em tentar combater a infecção. Alguns fatores que ajudam para a depleção do sistema imunológico são a existência de reservatórios virais não exauridos, o fato de que as células T-CD8⁺ eliminam T-CD4⁺ infectadas e principalmente a mutação, que vem sendo o maior obstáculo narrado por diversos autores para combater o HIV. Todos estes fatores ficaram subjacentes à modelagem utilizada, na qual focou-se primordialmente a consequência e não o meio. Este estudo inicial resultou em artigo [35] e serviu de base para o restante do trabalho.

Em um segundo estágio os esforços foram direcionados na abordagem da mutação, sendo incluída também outra população celular. A consideração da classe de células infectadas não refletiu em grandes consequências qualitativas com relação ao caso em que não estava presente, mas abriu espaço para novas formulações e extensões do modelo em que possivelmente sua importância seja evidenciada. Por outro lado, a introdução dos termos de difusão-advecção para a abordagem da mutação trouxeram mudanças significativas e permitem, com base em reflexões sugeridas pelo modelo e trabalho como um todo, a formação de algumas opiniões com relação ao assunto:

1. O maior problema com relação às mutações virais não é a ocorrência mas a aleatorie-

dade.

2. Para conduzir mutações é importante que se conheça como alterar o ambiente em que elas ocorrem de forma a tentar reduzir a característica imprevisível do fenômeno.
3. É importante que se desenvolva pesquisas na tentativa de conduzir mutações ou do contrário sempre estaremos na dependência do acaso.

O trabalho é condizente com a idéia de usar as mutações contra o próprio vírus, como na teoria da mutagênese letal, na qual sugere-se a evolução do vírus até a morte com o aumento da taxa de mutação. No entanto, com base no modelo, pode-se acrescentar que de fato é necessário reduzir a aleatoriedade para que não haja o escape do vírus às defesas imunológicas. Portanto, é conveniente conhecer como conduzir mutações. De maneira que se não evoluir até a morte ao menos seja direcionado para alguma cepa controlável por meio de medicamentos.

A mutação viral é um assunto bastante complexo e as consequências da abordagem apresentada aqui ainda precisam ser mais exploradas. Como Darwin levou vinte anos para desenvolver sua teoria da evolução, embora não esteja sendo feito o mesmo, este trabalho é apenas início de algo que pode ser melhorado e de alguma forma trazer contribuições não apenas para abordagens relacionadas ao HIV, mas também outros fenômenos análogos em que o reconhecimento de padrões semelhantes possam ser descritos pela Matemática.

Apêndice A

Noções e alguns termos de sistemas dinâmicos

Sejam $f_i : A \times \mathbb{R}_+ \rightarrow B$, $i = 1, 2, \dots, n$, funções de $A \subseteq \mathbb{R}^n$ em $B \subseteq \mathbb{R}$. Considere um sistema com n equações diferenciais de primeira ordem:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \end{aligned} \tag{A.1}$$

ou, na forma vetorial: $\frac{dx}{dt} = f(x, t)$, sendo $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t))$. Sistemas como este foram estudados nos capítulos anteriores. Convém no entanto, mesmo que superficialmente, explicitar o significado de alguns termos relacionados a (A.1).

Espaço de estados (ou espaço de fases): É um espaço n -dimensional, cujos eixos coordenados são o eixo- x_1 , eixo- x_2 , \dots , eixo- x_n .

Estado: Para cada t , um estado corresponde a um ponto $(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$ no espaço de fases.

Variáveis de estado: São as variáveis dependentes x_1, x_2, \dots, x_n .

Campo de velocidades: Função vetorial $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$.

Dimensão do espaço de fases: Equivale ao número de equações de primeira ordem necessárias para descrever o sistema, que é igual ao número de variáveis de estado.

Condição inicial: Ponto $x(t_0) = (x_1(t_0), x_2(t_0), \dots, x_n(t_0))$, sendo t_0 um valor fixo (normalmente $t_0 = 0$) que corresponde ao instante a partir do qual um sistema evolui.

Solução: É uma função $x^*(t) = (x_1^*(t), x_2^*(t), \dots, x_n^*(t))$ que torna verdadeira cada uma das igualdades em (A.1) e também $x^*(t_0) = x(t_0)$, sendo $x(t_0)$ um condição inicial dada. Uma vez que as coordenadas $x_1^*(t), x_2^*(t), \dots, x_n^*(t)$ definem $x^*(t)$, por vezes também dizemos que elas são soluções do sistema.

Retrato de fases: Conjunto de curvas obtidas pela evolução temporal do sistema a partir de todas as condições iniciais nas quais as funções f_i são definidas.

Ponto de equilíbrio (ou estado estacionário): É um ponto $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ tal que $f(\bar{x}) = 0$. As barras são apenas para indicar que $\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n$ não variam com o tempo. Se uma condição inicial coincide com um ponto de equilíbrio, $x(t_0) = \bar{x}$, então o sistema aí permanece indefinidamente, ou seja, $x(t) = \bar{x}$ para todo t .

Ponto ordinário (ou regular) : É qualquer ponto x , que não seja ponto de equilíbrio.

Pode-se dizer que uma solução x para o sistema (A.1) é um caminho no espaço de fases percorrido com velocidade $\frac{dx}{dt}$, que coincide, em cada ponto, com o campo de velocidades f , Figura A.1.

Um conjunto de equações diferenciais, lineares ou não, que não depende explicitamente da variável temporal t é chamado de sistema autônomo. Quando (A.1) representar um sistema autônomo, o escreveremos da seguinte forma

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{A.2}$$

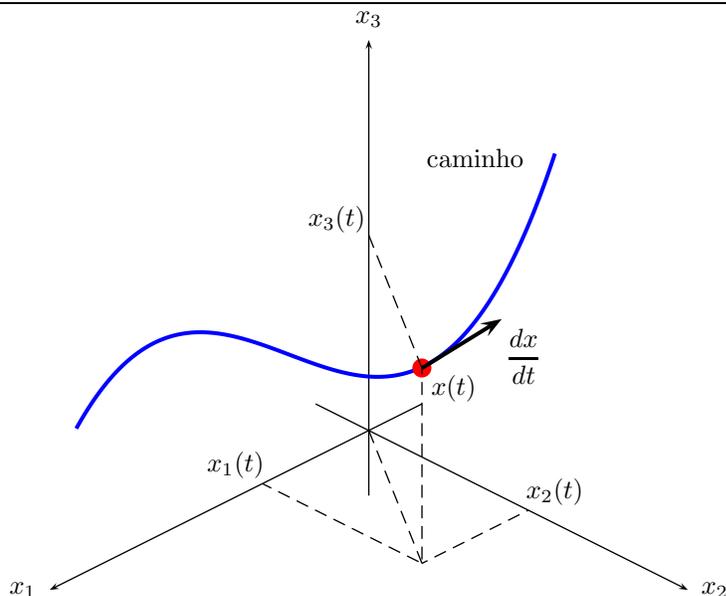


Figura A.1: Interpretação geométrica de alguns termos comentados, em um espaço de dimensão três. Os eixos representam o espaço de fases; o caminho, a solução; o ponto $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t))$, um estado; e $\frac{dx}{dt} = f(x, t)$, a velocidade com que o ponto $x(t)$ se desloca sobre o caminho no espaço de fases.

ou, $\frac{dx}{dt} = f(x)$.

Se $f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{j=1}^n a_{ij}x_j$, para $i = 1, \dots, n$, sendo a_{ij} constantes, dizemos que (A.2) é um sistema linear; e, caso contrário, não-linear. Em geral, um sistema não-linear é mais difícil de ser estudado. Mas, em algumas situações, um problema não-linear pode ser aproximado, nas vizinhanças de um ponto, por outro linear. Essa aproximação, chamamos de linearização e consiste em trocar $\frac{dx}{dt} = f(x)$ por

$$\frac{dx}{dt} = J(\bar{x}) \cdot x,$$

sendo

$$J(\bar{x}) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(\bar{x}) \right]_{n \times n} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}) \end{bmatrix},$$

a matriz jacobiana associada a (A.2), linearizado em torno do ponto de equilíbrio \bar{x} .

Uma outra noção que, devido a sua importância, comentamos a parte é a de estabilidade no sentido de Lyapunov.

Dizemos que um ponto de equilíbrio \bar{x} é assintoticamente estável se todas as trajetórias $x(t)$, cujas condições iniciais estão contidas numa esfera de raio δ com centro em \bar{x} , tendem para \bar{x} conforme o tempo passa. Assim, para qualquer perturbação na condição inicial $x(t_0) = \bar{x}$ que não retire a solução de dentro dessa esfera, tem-se que a trajetória $x(t) \rightarrow \bar{x}$ quando $t \rightarrow \infty$. Se essa esfera possui raio finito, \bar{x} é ponto de equilíbrio localmente assintoticamente estável. Se tal esfera possui raio infinito, ou seja, abrange todo espaço de fases, o ponto de equilíbrio é globalmente assintoticamente estável. Em ambos os casos o ponto é classificado como atrator. O conjunto de todas as condições iniciais que convergem para um mesmo atrator formam a bacia de atração desse atrator.

Dizemos que \bar{x} é neutramente ou marginalmente estável se existe uma esfera de raio δ centrada em \bar{x} tal que, para qualquer trajetória com condição inicial $x(t_0)$ pertencente a essa esfera, então $x(t)$ permanece dentro de uma outra esfera de raio ϵ centrada em \bar{x} , conforme o tempo passa. Nesse caso, porém, $x(t)$ não tende para \bar{x} quando $t \rightarrow \infty$.

O ponto de equilíbrio \bar{x} é instável se não existe esfera de raio δ centrada em x tal que todas as trajetórias, cujas condições iniciais pertencem a essa esfera, ficariam confinadas no interior de uma segunda esfera de raio ϵ com centro em \bar{x} . Assim, há pelo menos uma trajetória com condição inicial $x(t_0)$ pertencente à esfera de raio δ que deixa a esfera de raio ϵ num tempo finito.

Destas noções de estabilidade segundo Lyapunov, cabe destacar uma que utilizamos com frequência nos capítulos anteriores e, por isso, a escrevemos de maneira um pouco mais “formal”, por meio da

Definição A.1 *Um ponto de equilíbrio \bar{x} é localmente assintoticamente estável se*

$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0; \|x(t_0) - \bar{x}\| < \delta \Rightarrow (t \rightarrow \infty \Rightarrow \|x(t) - \bar{x}\| \rightarrow 0).$$

Em poucas palavras, esta definição estabelece que para t suficientemente grande a solução do sistema se aproxima do ponto de equilíbrio desde que a condição inicial esteja próxima o bastante deste valor.

Este apêndice foi elaborado com base na referência [37].

Apêndice B

Critérios de Routh-Hurwitz

O problema de descobrir se todas as raízes de um polinômio de grau n têm parte real negativa, sem calcular explicitamente essas raízes, foi solucionado em 1877 por E. J. Routh (1831-1907). Em 1895, A. Hurwitz (1859-1919) encontrou, independentemente, uma solução equivalente. A seguir, descreveremos de que forma isto pode ser feito.

Seja $a_k \in \mathbb{R}$, $k \in I = \{1, 2, \dots, n\}$, e p o polinômio dado por

$$p(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n. \quad (\text{B.1})$$

Utilizando os coeficientes de $p(\lambda)$, podemos construir uma matriz $H = [h_{ij}]_{n \times n}$ do seguinte modo:

- Na primeira linha, escrevem-se os coeficientes a_k com índice ímpar, k em ordem crescente; na segunda linha escrevem-se os coeficientes a_k com k par, k em ordem crescente. O coeficiente de λ^n , a_0 , é 1. As demais posições destas linhas, de n elementos, são preenchidas com zeros.
- As duas linhas seguintes são obtidas deslocando-se as duas primeiras uma coluna para a direita, e completando com zeros as posições que ficaram vazias.
- As demais linhas são construídas repetindo esse procedimento, até a_n ocupar o canto inferior direito da matriz.

Nota: H é chamada de matriz de Hurwitz.

Exemplo: Para $n = 6$, $p(\lambda) = \lambda^6 + a_1\lambda^5 + a_2\lambda^4 + a_3\lambda^3 + a_4\lambda^2 + a_5\lambda + a_6$ e

$$H = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 & a_6 & 0 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & a_5 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & a_2 & a_4 & a_6 & 0 \\ 0 & 0 & a_1 & a_3 & a_5 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & a_2 & a_4 & a_6 \end{bmatrix}.$$

O critério de Hurwitz estabelece que as raízes λ_k de $p(\lambda)$, $k \in I$, possuem parte real negativa, $Re(\lambda_k) < 0$, se

- (a) $a_k > 0$, $\forall k \in I$;
- (b) $\det(h_k) > 0$, $\forall k \in I$; $h_k = [h_{ij}]_{k \times k}$.

Exemplo (Critério de Hurwitz para $n = 2$): Se $n = 2$, $p(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$ e

$$H = \begin{bmatrix} a_1 & 0 \\ 1 & a_2 \end{bmatrix}.$$

Condições do critério:

- (a) $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$;
- (b) $\det(h_1) = |a_1| = a_1 > 0$;
- $\det(h_2) = \begin{vmatrix} a_1 & 0 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 > 0$.

Neste caso, como (a) implica em (b), o critério se resume na condição (a).

Exemplo (Critério de Hurwitz para $n = 3$): Se $n = 3$, $p(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$ e

$$H = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{bmatrix}.$$

Condições do critério:

$$(a) \quad a_1 > 0, a_2 > 0 \text{ e } a_3 > 0;$$

$$(b) \quad \det(h_1) = |a_1| = a_1 > 0;$$

$$\det(h_2) = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 > 0;$$

$$\det(h_3) = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_1 a_2 a_3 - a_3^2 = (a_1 a_2 - a_3) a_3 > 0.$$

Uma vez que, $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 - a_3 > 0$ implicam em $\det(h_1) > 0$ e $\det(h_3) > 0$, o critério se resume às condições

$$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0 \text{ e } a_1 a_2 - a_3 > 0.$$

Exemplo (Critério de Hurwitz para $n = 4$): Se $n = 4$, $p(\lambda) = \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4$ e

$$H = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & 1 & a_2 & a_4 \end{bmatrix}.$$

Condições do critério:

$$(a) \quad a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0 \text{ e } a_4 > 0;$$

$$(b) \quad \det(h_1) = |a_1| = a_1 > 0;$$

$$\det(h_2) = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 > 0;$$

$$\det(h_3) = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_1 a_2 a_3 - a_1^2 a_4 - a_3^2 = (a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 > 0;$$

$$\det(h_4) = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ 1 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & 1 & a_2 & a_4 \end{vmatrix} = a^4 \det(h_3) > 0.$$

Analogamente aos casos anteriores, é possível observar que são suficientes as condições:

$$a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0 \text{ e } (a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a^4 > 0.$$

Normalmente, os nomes Routh e Hurwitz são citados juntos. Enquanto Hurwitz estabelece o uso da matriz H , para determinar se a parte real das raízes do polinômio (B.1) são negativas, Routh considera uma tabela construída da seguinte forma:

- Na primeira linha, escrevem-se os coeficientes a_k com índice par, k em ordem crescente; na segunda linha, os coeficientes a_k com índice ímpar, com k crescente.
- Para obter cada elemento da coluna- i das $n-1$ linhas, calcule o determinante da matriz de ordem 2 cuja primeira coluna é formada pelos dois elementos da primeira coluna da tabela que estão nas linhas imediatamente acima e a segunda coluna é formada pelos dois elementos da coluna- $(i+1)$ da tabela que estão nas linhas imediatamente acima. Divida esse determinante pelo elemento da primeira coluna na linha imediatamente acima, tomado com sinal contrário.
- Essa tabela contém $n+1$ linhas, sendo que há apenas um elemento nas duas últimas linhas.

Exemplo: Para $n = 6$, a tabela de Routh é

	1	a_2	a_4	a_6
	a_1	a_3	a_5	
	b_1	b_2	b_3	
	c_1	c_2		
	d_1	d_2		
	e_1			
	f_1			

sendo

$$\begin{aligned}
 b_1 &= -\frac{1}{a_1} \begin{vmatrix} 1 & a_2 \\ a_1 & a_3 \end{vmatrix}, & b_2 &= -\frac{1}{a_1} \begin{vmatrix} 1 & a_4 \\ a_1 & a_5 \end{vmatrix}, & b_3 &= -\frac{1}{a_1} \begin{vmatrix} 1 & a_6 \\ a_1 & 0 \end{vmatrix}, \\
 c_1 &= -\frac{1}{b_1} \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ b_1 & b_2 \end{vmatrix}, & c_2 &= -\frac{1}{b_1} \begin{vmatrix} a_1 & a_5 \\ b_1 & b_3 \end{vmatrix}, & d_1 &= -\frac{1}{c_1} \begin{vmatrix} b_1 & b_2 \\ c_1 & c_2 \end{vmatrix}, \\
 d_2 &= -\frac{1}{c_1} \begin{vmatrix} b_1 & b_3 \\ c_1 & 0 \end{vmatrix}, & e_1 &= -\frac{1}{d_1} \begin{vmatrix} c_1 & c_2 \\ d_1 & d_2 \end{vmatrix}, & f_1 &= -\frac{1}{e_1} \begin{vmatrix} d_1 & d_2 \\ e_1 & 0 \end{vmatrix}.
 \end{aligned}$$

Se $a_k > 0$, $k \in I$, o critério de Routh estabelece que $Re(\lambda_k) < 0$, se todos os elementos da primeira coluna dessa tabela são positivos. Se há troca de sinal na primeira coluna, então o número de trocas de sinais corresponde ao número de raízes com parte real positiva.

Exemplo: Para $n = 2$, $p(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$ e a tabela de Routh é

$$\begin{array}{c|cc}
 & 1 & a_2 \\
 \hline
 & a_1 & \\
 \hline
 & a_2 &
 \end{array}$$

O polinômio terá duas raízes com parte real negativa se $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$, como no critério de Hurwitz. Se $a_1 > 0$ e $a_2 < 0$ ou $a_1 < 0$ e $a_2 < 0$, houve uma troca de sinal, existirá uma raiz com parte real positiva. Caso ocorra $a_1 < 0$ e $a_2 > 0$, duas trocas de sinais, existirão duas raízes com parte real positiva. Se há elemento nulo na primeira coluna, então existe raiz nula e/ou com parte real positiva.

Este apêndice foi elaborado com base nas referências [37] e [39].

Em poucas palavras, nesta seção, mostramos que o sistema (3.8) possui dois pontos de equilíbrio: $E_0 = (0, 1, 0, 0)$, que representa uma situação em que não há vírus na corrente sanguínea e $E_1 = (\bar{V}, \bar{Y}, \bar{Z}, \bar{I})$, associado a presença de vírus. No entanto, para que \bar{V} , \bar{Y} , \bar{Z} e

\bar{T} assumam valores positivos e assim possamos interpretá-las como populações, as condições $\mu_V > \frac{\alpha}{r}$ e $\mu_Z > \Upsilon$ devem ser obedecidas.

O principal resultado foi a análise dos pontos de equilíbrio do sistema e esta pode ser resumida em termos do

Apêndice C

Gráficos auxiliares

Na seção 3.4 encontramos uma expressão que relaciona a velocidade de uma onda, c_m , e os parâmetros μ_V , r , α e w . A saber:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{27c_m^3} \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m \right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m} r + \mu_V \right)} \right]^3 + \frac{1}{9c_m^2} \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m \right) \\ & \cdot \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m \right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m} r + \mu_V \right)} \right]^2 - \frac{1}{3c_m} \left(-\frac{w - c_m}{c_m} r + \mu_V \right) \\ & \cdot \left[c_m^2 - r - wc_m + \sqrt{c_m^2 \left(\frac{r}{c_m} + w - c_m \right)^2 + 3c_m^2 \left(-\frac{w - c_m}{c_m} r + \mu_V \right)} \right] + \left(\frac{\alpha}{r} - \mu_V \right) \frac{r}{c_m} = 0. \end{aligned}$$

Utilizando o software Maple, por meio desta equação, obtemos as quatro figuras seguintes, C.1, C.2, C.3 e C.4, que expressam c_m em função de μ_V , r , α e w , respectivamente. Em cada figura, dispomos três sequências na vertical de quatro gráficos na horizontal. O quarto de cada sequência rotulado com “Acoplados” corresponde aos três anteriores representados simultaneamente para facilitar a comparação. Os parâmetros envolvidos na equação e não comentados em cada ilustração foram fixados como na Tabela 3.1, $\mu_V = 0,0060$, $r = 0,1600$, $\alpha = 0,0077$ e $w = 0$.

Embora interessa apenas o primeiro quadrante, em que c_m e o parâmetro correspondente assumem valores positivos, para se ter uma idéia global, em todos os gráficos a seguir também esboçamos a parte negativa dos eixos vertical e horizontal. As figuras comentadas na seção 3.5 correspondem, nesta ordem, a C.1 (a), C.2 (a), C.3 (a), C.4 (a) e C.2 (k), após focar a

região de interesse e ampliar a imagem.

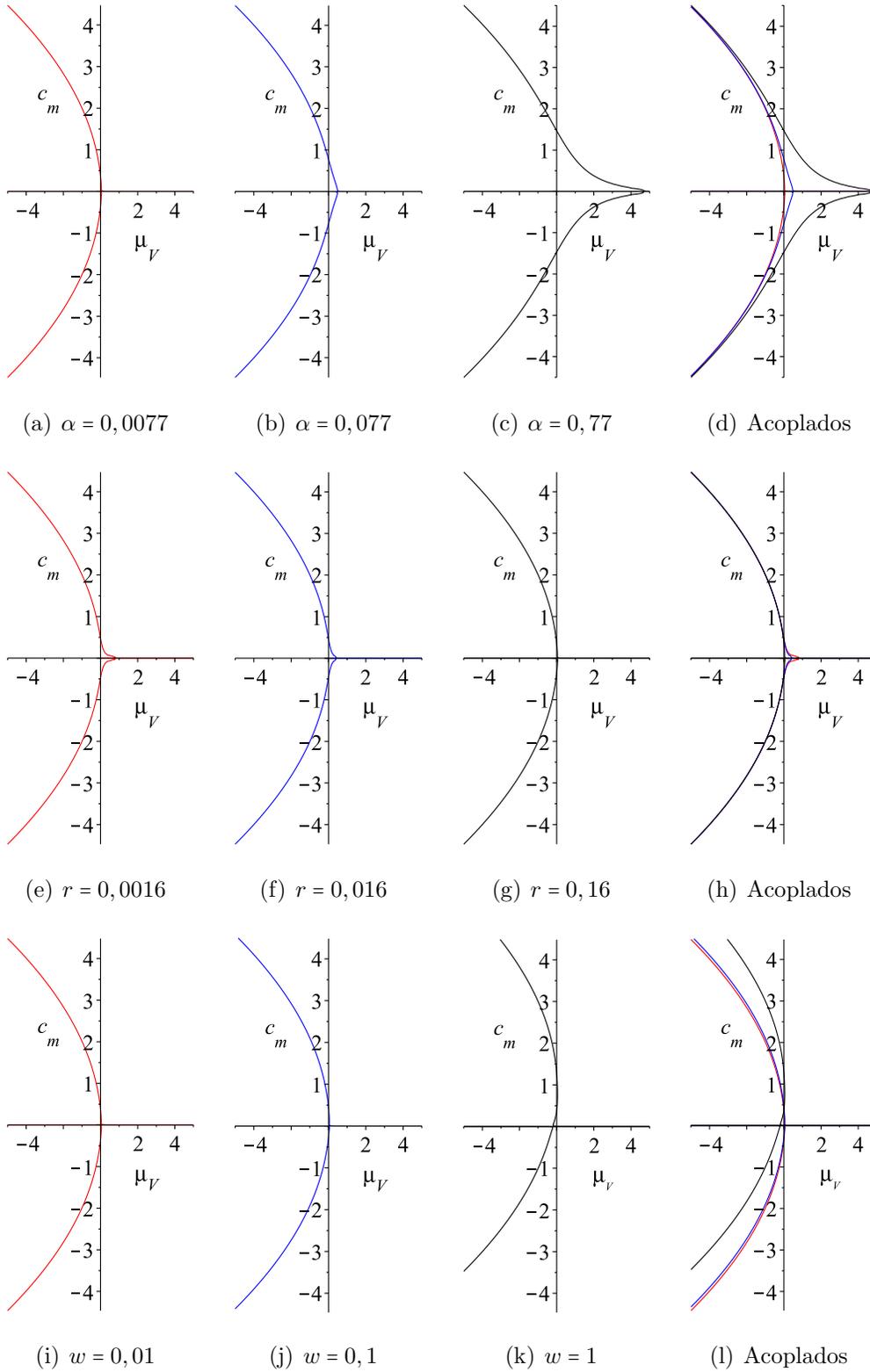


Figura C.1: Comportamento de c_m em função de μ_V . Nos gráficos (a)-(d) variou-se α ; (e)-(h), r ; e (i)-(l), w .

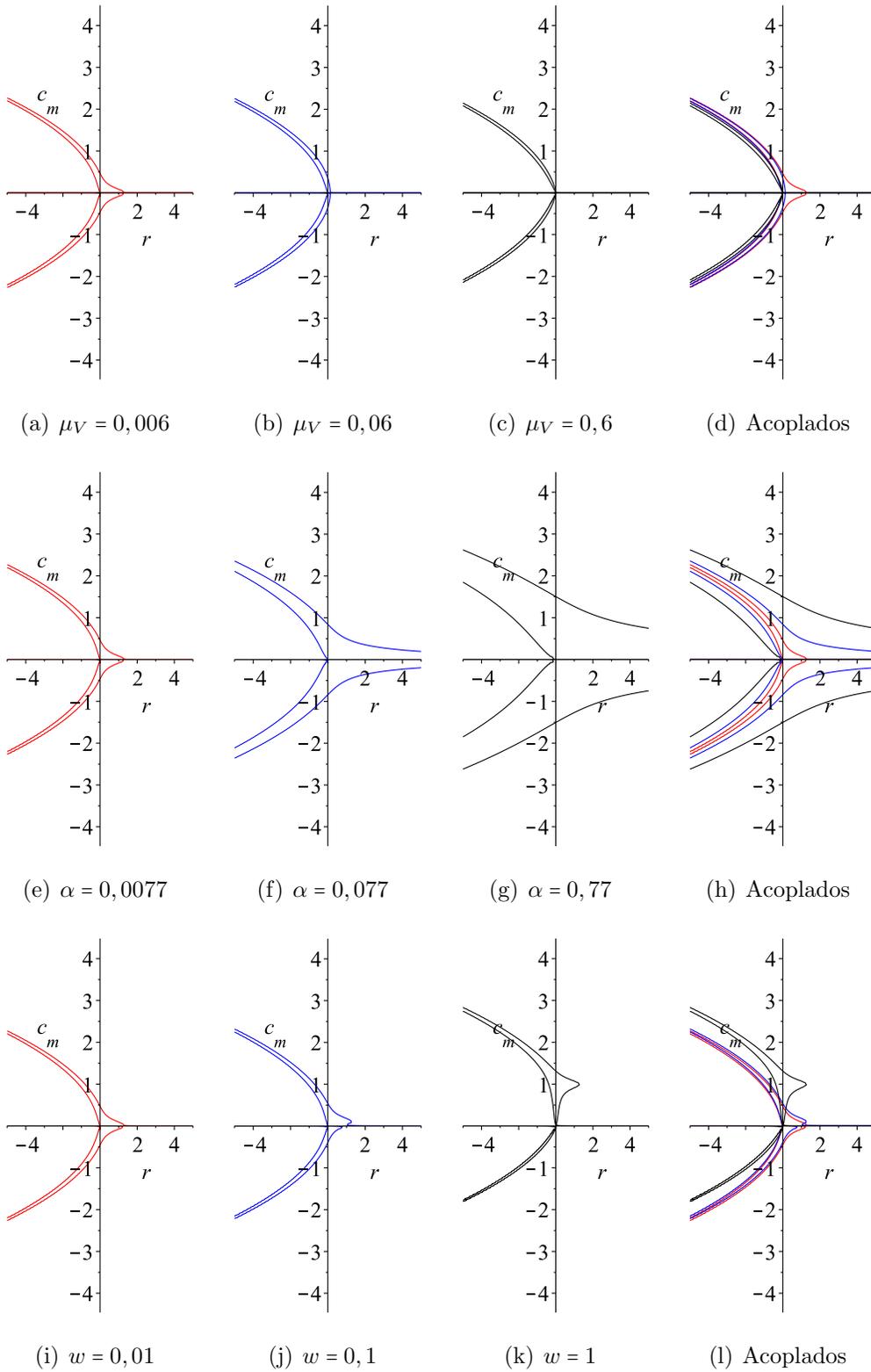


Figura C.2: Comportamento de c_m em função de r . Nos gráficos (a)-(d) variou-se μ_V ; (e)-(h), α ; e (i)-(l), w .

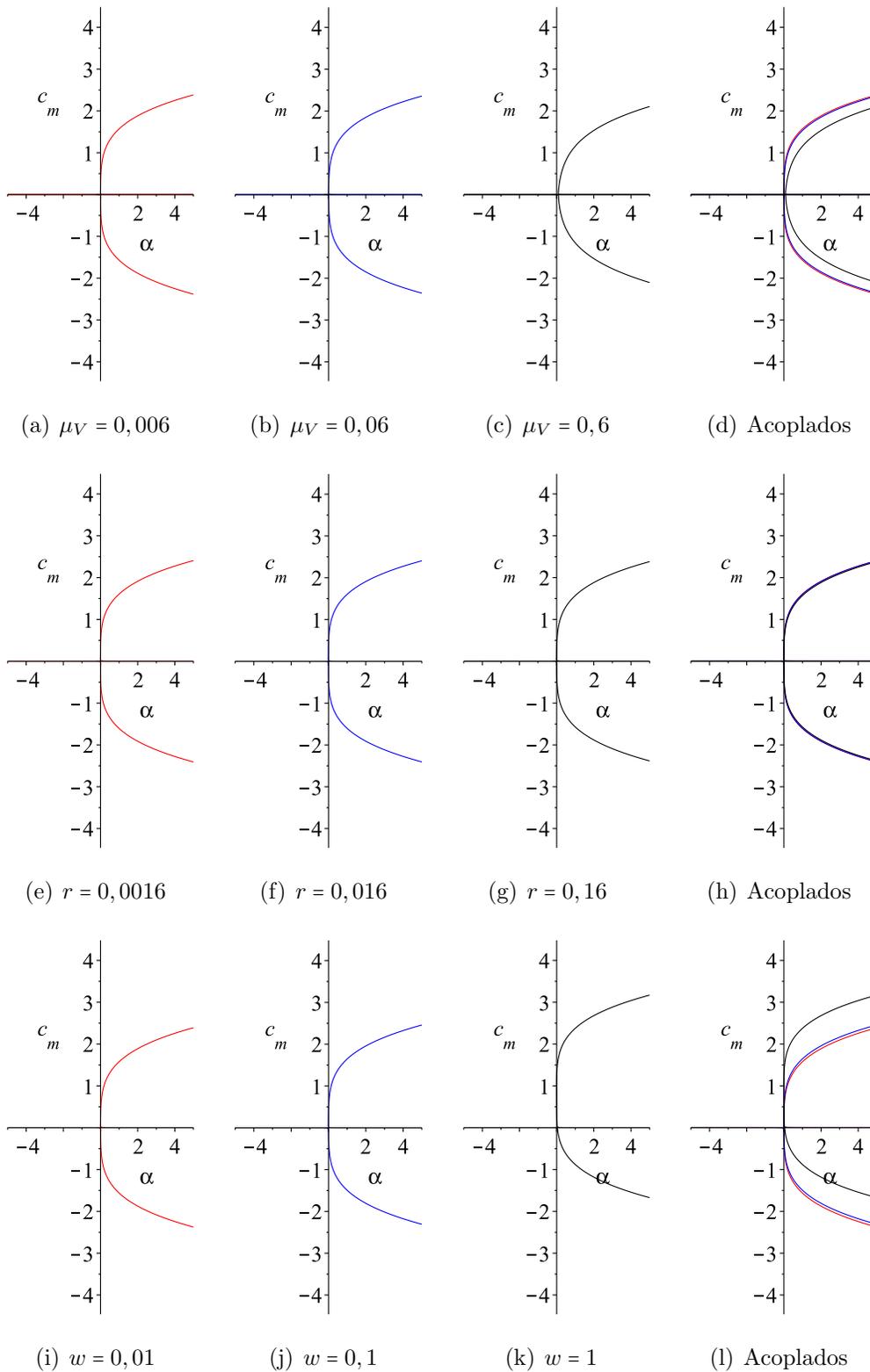


Figura C.3: Comportamento de c_m em função de α . Nos gráficos (a)-(d) variou-se μ_V ; (e)-(h), r ; e (i)-(l), w .

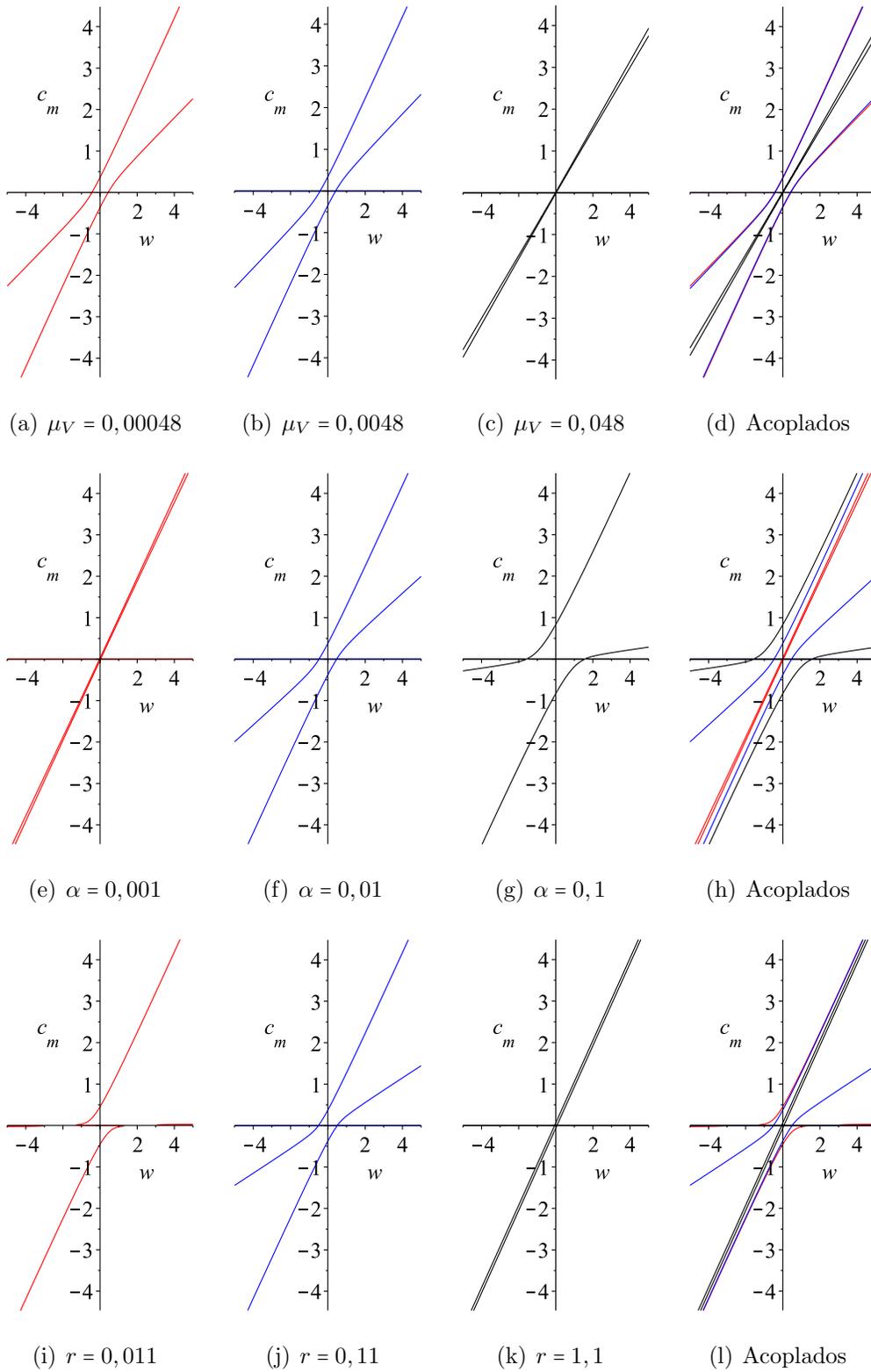


Figura C.4: Comportamento de c_m em função de w . Nos gráficos (a)-(d) variou-se μ_V ; (e)-(h), α ; e (i)-(l), r .

Apêndice D

Definição para Caso de AIDS e Doenças Oportunistas

Aqui, procuramos apresentar ao menos uma definição do que vem ser considerado caso de AIDS e uma pequena lista de doenças oportunistas [10]. Ao final, tem-se também uma tabela com as classes de medicamentos atualmente disponíveis. A definição a seguir é apenas para indivíduos com treze anos ou mais e a utilizada no Brasil para esta faixa etária (Critério Rio de Janeiro-Caracas).

Considera-se como um caso de aids todo aquele que apresente evidência laboratorial de infecção pelo HIV e um somatório de, no mínimo, 10 pontos de acordo com a escala de sinais, sintomas ou doenças em pacientes comprovadamente infectados pelo HIV, tabelados e descritos como segue

Sinais, Sintomas ou Doenças	Pontos
Sarcoma de Kaposi	10
Tuberculose disseminada/extrapulmonar/pulmonar não-cavitária	10
Candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa	5
Tuberculose pulmonar cavitária ou não-especificada	5
Herpes zóster em indivíduo com até 60 anos	5
Disfunção do sistema nervoso central	5
Diarréia por um período igual ou superior a 1 mês	2
Febre maior ou igual a 38°C (período \geq a um mês)	2
Caquexia ou perda de peso corporal superior a 10%	2
Astenia por um período igual ou superior a 1 mês	2
Dermatite persistente	2
Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia	2
Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose)	2
Linfadenopatia maior ou igual a 1 cm, em 2 ou mais sítios extra-inguinais, por um período igual ou superior a 1 mês	2

Descrição:

Sarcoma de Kaposi: diagnóstico definitivo (microscopia) ou presuntivo, por meio do reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas.

Tuberculose disseminada/extrapulmonar não-cavitária: tuberculose disseminada (especialmente do sistema nervoso central, ou SNC), incluindo as formas pulmonares, radiologicamente atípicas ou não, associadas a outra localização extrapulmonar ou tuberculose extrapulmonar em mais de uma localização (especialmente ganglionar); ou tuberculose pulmonar com padrão radiológico atípico (miliar, infiltrado intersticial, não cavitário). Diagnóstico etiológico por meio de baciloscopia, histologia ou cultura.

Disfunção do sistema nervoso central: indicada por convulsão mental (e.x.: desorientação temporal ou espacial), demência, diminuição do nível de consciência (exemplo: estupor

ou coma), convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia (exceto por criptococo), incluindo as de etiologia desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais.

Candidíase oral: pode ser diagnosticada pela aparência macroscópica de placas brancas em base eritematosa, removíveis na mucosa oral.

Leucoplasia pilosa oral: placas brancas pilosas não removíveis na língua e/ou cavidade oral.

Diarréia por um período igual ou superior a 1 mês: duas ou mais evacuações bruxas ou líquidas por dia, constante ou intermitente, por pelo menos um mês.

Febre igual ou superior a 38°, por um período igual ou superior a 1 mês: constante ou intermitente.

Caquexia ou perda de peso superior a 10%: emaciação ou perda de peso superior a 10% do peso normal do paciente.

Anemia: hematócrito inferior a 30% em homens e a 25% em mulheres, ou hemoglobina inferior a 11 mg/ml em homens e 10mg/ml em mulheres.

Linfopenia: contagem absoluta de linfócitos inferior a $1.000/mm^3$.

Trombocitopenia: inferior a $100.000/mm^3$.

Tosse persistente ou qualquer pneumonia (exceto tuberculose): qualquer pneumonia ou pneumonite determinada radiologicamente, ou por outro método de diagnóstico.

Doenças Oportunistas

São doenças que se desenvolvem em decorrência de uma alteração imunitária do hospedeiro. Geralmente de origem infecciosa, porém, várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas.

As doenças oportunistas associadas a AIDS são várias, podendo ser causadas por vírus, protozoários, fungos e certas neoplasias:

- Vírus: Citomegalovirose, Herpes simples, Leucoencefalopati Multifocal Progressiva.
- Bactérias: Micobacteioses (tuberculose e complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*), Pneumonias (*S. pneumoniae*), Salmonelose,
- Fungos: Pneumocistose, Candidíase, Criptococose, Histoplasmose, Histoplasmose,
- Protozoários: Toxoplasmose, Criptosporidiose, Isosporíase,
- Neoplasias: sarcoma de Kaposi, linfomas não-Hodgkin, neoplasias intra-epiteliais anal cervical.

Tabela D.1: Atuação de diferentes classes de medicamento anti-HIV [8].

Classes de medicamentos antirretrovirais

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - atuam na enzima transcriptase reversa, incorporando-se à cadeia de DNA que o vírus cria. Tornam essa cadeia defeituosa, impedindo que o vírus se reproduza.

São eles: Zidovudina, Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir.

Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa - bloqueiam diretamente a ação da enzima e a multiplicação do vírus.

São eles: Efavirenz, Nevirapina e Etravirina.

Inibidores de Protease – atuam na enzima protease, bloqueando sua ação e impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV.

São eles: Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir.

Inibidores de fusão - impedem a entrada do vírus na célula e, por isso, ele não pode se reproduzir.

É a Enfuvirtida.

Inibidores da Integrase – bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano (código genético da célula).

Assim, inibe a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células.

É o Raltegravir.

Referências

- [1] ABBAS, A. K. *Imunologia Celular e Molecular*. 5^aed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- [2] ADA, G. Vaccines vaccination. *N. Engl. J. Med.* v. 345,p. 1042–53,2001.
- [3] ALLERS, K. et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood*, v. 117, p. 2791-2799, 2011.
- [4] BARROZO, S.; YANG, H. M. Mecanismos da iteração antígeno-anticorpo em uma resposta primária célula T-mediada, *Tend. Mat. Apl. Comput.*, v. 7, n. 1, p. 43-52, 2006.
- [5] BARROZO, S.; YANG, H.M. Desenvolvimento de um modelo para resposta imunológica primária célula-mediada, *Tend. Mat. Apl. Comput.*, v. 7, n. 1, p. 31-41, 2006.
- [6] BIASIN M., et al. Mucosal and systemic immune activation is present in human immunodeficiency virus-exposed seronegative women. *J. Infect. Dis.*, v. 182, p. 1365-1374, 2000.
- [7] BONOLO, P. F., et al. Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids):fatores associados e medidas da adesão, *Epidemiol. Serv. Saúde* 16, p. 251-259, 2007.
- [8] BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/AIDS. *Aprenda sobre HIV e aids*. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em 1 de outubro de 2008.
- [9] BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/AIDS. Unidades de Assist. e Lab. da Coord. Nacional de DST e Aids. *Contagem de células T-CD+ e testes de carga viral: Principais Marcadores Laboratoriais para indicação e monitorização do tratamento anti-retroviral*. Disponível em:

- <http://www.aids.gov.br/udtv/boletim_4898_0899/boletim_contagem.htm>. Acesso em 7 de outubro de 2008.
- [10] BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/AIDS. *Manual de DST: Infecção pelo HIV*. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/assistencia/mandst99/man_infeccao hiv.htm>. Acesso em 7 de outubro de 2008.
- [11] BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST/AIDS. *DST no Brasil*. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>>. Acesso em 06 de dezembro de 2011.
- [12] BARRÉ-SINOUSSE F., et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.
- [13] BULL J. J., SANJUÁN R., WILKE C. O. Theory of lethal mutagenesis for Viruses. *Journal of Virology*, p. 2930-2939, 2007.
- [14] CANDEIAS, J. A. N. A engenharia genética. *Rev. Saúde Públ.*, v. 25, p. 3-10, 1991.
- [15] CDC. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. *Morbidity and mortality weekly report*, v. 30, n. 21, p. 250-252, 1981. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/Preview/mmwrhtml/june_5.htm>. Acesso em: 4 de novembro 2008.
- [16] CHEYNIER R., et al. Cytotoxic T lymphocyte responses in the peripheral blood of children born to human immunodeficiency virus- 1-infected mothers. *Eur. J. Immunol.*, v. 22, 2211-2217, 1992.
- [17] FOWKE, K. R. et al. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet*, v. 348, n. 9038, p. 1347-51, 1996.

- [18] FRASER, C.; FERGUSON, N.M.; Wolf, F.; ANDERSON, R. R. The role of antigenic stimulation and cytotoxic T cell activity in regulating the long-term immunopathogenesis of HIV: mechanisms and clinical implications. *The Royal Society*, v. 268, p. 2085-2095, 2001.
- [19] GALLO R.C. The discovery of the first human retrovírus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*, v. 17, n. 2, 2005. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=555587&blobtype=pdf>>. Acesso em: 12 de dezembro de 2008.
- [20] SBI. Cientistas aceleram evolução de vírus para exterminá-lo. Disponível em: <http://www.sbinfecto.org.br>. Acesso em 03/12/2011.
- [21] GRIVICICH, I., REGNER A., ROCHA A. B. Morte celular por apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, n. 3, p. 335-343, 2007.
- [22] HARAGUCHI, Y.; SASAKI, A. Evolutionary pattern of intra-host pathogen antigenic drift: effect of cross-reactivity in immune response. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, v. 352, p. 11-20, 1997.
- [23] HEFFERNAN, J. M.; WAHL, L. M. Natural variation in HIV infection: Monte Carlo estimates that include CD8 effector cells. *J. Theor. Biol.*, v. 243, p. 191-204, 2006.
- [24] HUGHES, A., BARBER T., NELSON M. New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. *J Infect, London*, 57, 1-10, 2008.
- [25] HUTTER, G. et al. Long-term control of HIV by CCR5 CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, v. 360, n. 7, p. 692-8, 2009.
- [26] JANEWAY, C. A. J. How the immune system recognizes invaders. *Scientific American*, 269, 73-79, 1993.
- [27] JANINI, L. M. A diversidade genética dos vírus de genoma RNA com ênfase no vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Tendências em HIV*, v. 1, n. 1, p. 4-11, 2006.

- [28] KIM, H., PERELSON A. S. Viral and latent reservoir persistence in HIV-1-infected patients on therapy, *PLoS Comput. Biol.* 2, 1232-1247, 2006.
- [29] KUTCH, J. J.; GURFIL, P. Optimal control of HIV infection with a continuously-mutating viral population. *Proc. of American Control Conference*, p. 4033-4038, 2002.
- [30] LANGLADE, D. P., et al. Human immunodeficiency virus (HIV) nef-specific cytotoxic T lymphocytes in noninfected heterosexual contact of HIV-infected patients. *J. Clin. Invest.*, v.93, 1293-7, 1994.
- [31] LEVINSON, W.; JAWETZ E. *Microbiologia Médica e Imunologia*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- [32] LIN, J.; ANDREASEN, V.; CASAGRANDI, R.; LEVIN, S. A. Traveling waves in a model of influenza A drift. *Journal of Theoretical Biology*, v. 222, p. 437-445, 2003.
- [33] MAIDANA N. A.; YANG, H. M. Describing the geographic spread of dengue disease by traveling waves. *Math. Biosciences*, v. 215, n. 1, p. 64-77, 2008.
- [34] MAIDANA N. A.; FERREIRA Jr. W. C. The geographic spread of “ El mal de las caderas ” in Capybaras (*Hydrochaeris hydrochaeris*). *Bull. of Mathematical Biology*, v. 70, n. 4, p. 1216-1234, 2008.
- [35] MALAQUIAS, A. M.; YANG, H. M. Explorando longo período de interação entre sistema imunológico e HIV. TEMA, p 159-170, 2010.
- [36] MALIM M. H.; EMERMAN M. HIV-1 Sequence variation: drift, shift, and attenuation. *Cell*, v. 104, p. 469-472, 2001.
- [37] MONTEIRO, L. H. A. *Sistemas Dinâmicos*. 2ªed. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2006.
- [38] MURRAY J. D.; STANLEY, E. A.; BROWN D. L. On the spatial spread of rabies among foxes. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.*, v. 229, n. 1255, p. 111-150, 1986.

- [39] MURRAY, J.D. *Mathematical Biology I: An Introduction*. 2^aed 3. New York: Springer, 2002.
- [40] NGUYEN, L.; GRIFFIN, T.; TRIDANE, A. Modeling B cell dysfunction in HIV infection. *Mathematical and Theroretical Biology Institute*. n. MTBI-04-09M, 2007.
- [41] NOWAK M. A.; MAY R.M.; ANDERSON R. M. The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease. *AIDS*, v. 4, n. 11, p. 1095–1103, 1990.
- [42] OPREA M.; PERELSON, A. S. Exploring the mechanisms of primary antibody responses to T-cell dependent antigens. *J. Theor. Biol.*, v. 181, n. 3, p. 215-236, 1996.
- [43] PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A. S. Mechanisms of disease: the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 328, n. 5, p. 327-35, 1993.
- [44] PERELSON, A. S.; NELSON, P. W. Mathematical analysis of HIV-I dynamics in vivo. *Society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 41, n. 1, p. 3-44, 1999.
- [45] PERELSON, A. S.; KIRSCHNER, D. E.; DE BOER, R. Dynamics of HIV Infection of CD4+ T Cells. *Math Biosci.*, v. 114, n. 1, p. 81-125, 1993.
- [46] POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; REITZ, M. S., KALYANARAMAN, V. S.; GALLO, R. C. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature*, v. 294, n. 5838, p. 268-271, Nov.1981.
- [47] POLI, G.I.; YANG, H.M. Modelo matemático aplicado para imunologia de HIV, *TEMA*, v. 7, n. 2, p. 327-335, 2006.
- [48] PINTO, L. A., et al. ENV-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIVcontaminated body fluids. *J. Clin. Invest.*, v. 96, 867-876,1995.

- [49] ROWLAND, J. S., et al. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV exposed but uninfected Gambian women. *Nat. Med.*, v. 1, 59-64, 1995.
- [50] ROWLAND, J. S. L., et al. HIV - specific CTL activity in an HIV - exposed but uninfected infant. *Lancet*, v. 341, 860-861, 1993.
- [51] SMITH, R. J. Can the viral reservoir of latently infected CD4+ T cells be eradicated with antiretroviral HIV drugs? *J. Math. Biol.*, n. 59, p. 697-715, 2009.
- [52] SMITH, R. J. Explicitly accounting for antiretroviral drug uptake in theoretical HIV models predicts long-term failure of protease-only therapy. *J. Theor. Biol.*, v. 251, p. 227-237, 2008.
- [53] SMITH, R. J., Loeb, L. A., Preston, B.D. Lethal mutagenesis of HIV. *Virus Research*, v. 107, p. 215-228, 2005.
- [54] SPRINGMAN R. et al. Evolution at a high imposed mutation rate: adaptation obscures the load in phage T7. *Genetics*, v. 118, n. 1, p. 221-235, 2010.
- [55] SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D.. *Introdução à Virologia Humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- [56] SASAKI, A. Evolution of antigen drift/switching: continuously evading pathogens. *Journal of Theoretical Biology*, v. 168, p. 291-308, 1994.
- [57] SHIGESADA, N.; KAWASAKI, K. *Biological invasions: theory and practice*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [58] SOMPAYRAC, L. *How pathogenic vírus work*. Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2002.
- [59] TAKAHASHI, L. T., et al. Mathematical models for aedes aegypti dispersal dynamics: Travelling waves by wing and wind. *Bull Math Biol*, v. 67, n. 3, p. 509-528, 2005.

- [60] TAVEIRA, N.; BÁTULO, I.; BARROSO H. *Papel dos vírus recombinantes na epidemiologia da infecção pelo HIV*. Disponível em: <<http://www.aidscongress.net>>. Acesso em 6 de novembro de 2008.
- [61] USA. National Institute for Allergy and Infectious Disease. *Course of HIV Infection: The Relationship Between the Human Immunodeficiency Virus and the Acquired Immunodeficiency Syndrome*. Disponível em: <http://www.aegis.org/factshts/NIAID/1995/niaid95_fact_sheet_hiv aids_9.html>. Acesso em 10 de dezembro de 2008.
- [62] USA. National Institute for Allergy and Infectious Disease. *Understanding the Immune System*. Disponível em: <www3.niaid.nih.gov/topics/immuneSystem/PDF/theImmuneSystem.pdf>. Acesso em 10 de dezembro de 2008.
- [63] VIGNUZZI M. , WNDT E., ANDINO R. Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity. *Nature Medicine*, v. 14, 154-161, 2008.
- [64] XIAOFANG Y., et al. The matrix protein of human immunodeficiency virus type 1 is required for incorporation of viral envelope protein into mature virions. *Journal of Virology*, v. 66, n. 8, p. 4966-4971, 1992.