

Ana Rita Moreira Carvalho

Modelos matemáticos para a transmissão do vírus HIV/SIDA



Departamento de Matemática
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
2013

Ana Rita Moreira Carvalho

Modelos matemáticos para a transmissão do vírus HIV/SIDA



*Tese submetida à Faculdade de Ciências da
Universidade do Porto para obtenção do grau de Mestre
em Engenharia Matemática*

Departamento de Matemática
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
2013

Agradecimentos

Agradeço a todos os professores que me acompanharam e incentivaram em todo o meu percurso acadêmico. Em especial, à professora Carla Pinto, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicional que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e, sem dúvida, muito estimularam o meu desejo de querer, sempre, saber mais e a vontade constante de querer fazer melhor ao longo deste ano.

Agradeço a toda a minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós, um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim e naquilo que faço e por todos os ensinamentos de vida. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir e compensar todo o carinho, apoio e dedicação que, constantemente, me oferecem. Ao João, um agradecimento especial pelo apoio e carinho diários, pelas palavras doces e pela transmissão de confiança e de força, em todos os momentos.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos, pela amizade, companheirismo e ajuda, fatores muito importantes na realização desta Tese e que me permitiram que cada dia fosse encarado com particular motivação.

Resumo

A aplicação de modelos matemáticos na área da epidemiologia é uma área de investigação em pleno desenvolvimento. Neste trabalho começa-se por rever os modelos existentes na literatura sobre a transmissão do vírus HIV/SIDA. De seguida, propõem-se três modelos (Modelos I, II e III) para a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA.

O Modelo I descreve a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA a partir das células T CD4⁺ específicas, restritas a uma única população de células auxiliares. O comportamento dinâmico do modelo, para valores do número de reprodução, R_0 , inferiores a 1, sugere a existência do fenómeno de bifurcação subcrítica. Os resultados da variação do período de latência das células infetadas e o período de produção de partículas de vírus livre sugere que uma boa estratégia para controlar a propagação do vírus HIV/SIDA seja o uso de drogas que prolonguem o período de latência e/ou diminuam a produção de vírus.

O Modelo II para a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA modela o comportamento das populações quando sujeitas à infeção do vírus, considerando o tratamento, a transmissão vertical e o uso ou não de preservativo. O aumento da taxa dos indivíduos infetados, traduz-se na diminuição das proporções de infetados, que usam ou não preservativos, e num aumento dos indivíduos tratados e dos pacientes com SIDA. Um aumento da taxa de contacto de suscetíveis que não usam preservativo, em relação aos infetados que não usam preservativo, conduz ao aumento do número destes infetados e do número de tratados. O mesmo comportamento é observado quando se aumenta o número médio de parceiros sexuais nas populações suscetíveis e infetadas.

O Modelo III estuda a coinfeção da malária e do HIV/SIDA. Analisa-se o comportamento do modelo para diferentes condições iniciais, número de reprodução e valores de parâmetros. Uma diminuição da atividade sexual devido à malária traduz-se numa diminuição dos seres humanos infetados apenas com HIV, dos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, e dos infetados só com malária. O aumento da mortalidade relacionada com o HIV conduz a uma diminuição dos indivíduos infetados apenas com HIV e dos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, e num aumento dos infetados com malária.

Concluí-se assim que os modelos apresentados nesta tese estão matematicamente e epidemiologicamente bem definidos.

Abstract

The application of mathematical models in epidemiology is a research area in full development. In this thesis, we begin by reviewing the existing models in the literature, concerning the dynamics of transmission of HIV/AIDS. Then, are proposed three models (Models I, II and III) for the transmission dynamics of HIV/AIDS.

Model I describes the dynamics of the transmission of HIV/AIDS from cells T CD4⁺ specific restricted to a single population of helper cells. The dynamic behavior of the model, for values of the reproduction number, R_0 , less than 1 suggests the existence of a phenomenon of backward bifurcation. The results of the variation of the latency period and the production period suggests that a good strategy to control the HIV/AIDS should focus on drugs to prolong the latent period and/or slow down the virus production.

Model II for the transmission dynamics of HIV/AIDS focus on the behavior of populations subjected to virus infection, considering the treatment for HIV, vertical transmission and use of condoms. The increased rate of infected individuals translates into decreased proportions of infected, that use or not use condoms, and an increase of treated individuals and patients with AIDS. An increase in the contact rate of susceptibles, that don't use condom, comparatively to the proportion of infected that don't use condoms, leads to the increase of these infected individuals as well as treated individuals. The same behavior is observed when increasing the average number of sexual partners in te susceptible and infected population. Model III studies the co-infection of malaria and HIV/AIDS. It analyses the behavior of the model for different initial conditions, reproduction number and parameter values. A decrease in sexual activity due to malaria translates into a decrease of humans only infected with HIV, co-infected with malaria and HIV individuals, without symptoms of AIDS, and individuals only infected with malaria. The increased mortality associated with HIV leads to a decrease in HIV only infected individuals, the co-infected with malaria and HIV individuals, without symptoms of AIDS, and an increase in the infected with only malaria individuals.

We conclude that the models presented in this thesis are mathematically and epidemiologically well posed.

Conteúdo

Agradecimentos	I
Resumo	III
Abstract	V
Índice de Tabelas	IX
Índice de Figuras	XIII
1 Introdução	1
1.1 A epidemiologia	1
1.2 Funcionamento do sistema imunológico com HIV	2
2 Modelos matemáticos para o vírus HIV e células T	5
2.1 Modelo de Perelson, Kirschner e Boer (1993)	5
2.2 Modelo de Nowak (1996)	9
2.3 Modelo de Bonhoeffer, May, Shaw e Nowak (1997)	10
2.4 Modelo de Wodarz e Nowak (1999)	12
2.5 Modelo de Wodarz, Arnaout, Nowak e Lifson (2000)	13
2.6 Modelo de Wodarz e Bangham (2000)	14
2.7 Modelo de Culshaw e Ruan (2000)	16
2.8 Modelo de Wodarz e Nowak (2000)	20
2.9 Modelo de Perelson (2002)	22
2.10 Modelo de Wodarz e Nowak (2002)	23
2.11 Modelo de Komarova, Barnes, Klenerman e Wodarz (2003)	24
2.12 Modelo de Altes, Ribeiro e Boer (2003)	26
2.13 Modelo de Jansen, Altes, Funk e Wodarz (2005)	27
2.14 Modelo de Ribeiro, Hazenberg, Perelson e Davenport (2006)	29
2.15 Modelo de Wodarz e Hamer (2007)	30
2.16 Modelo de Lv e Yuan (2009)	32
2.17 Modelo de Roy e Wodarz (2012)	36
2.18 Modelo de Dalal, Greenhalgh, Mao (2007)	40
2.19 Modelo de Chaharborj, Bakar, Alli e Malik (2009)	47
2.20 Modelo de Waiziri, Massawe e Makinde (2012)	51
3 Modelos Propostos	57

3.1	Modelo I	57
3.2	Modelo II	68
3.3	Modelo III	79
4	Conclusão	99
4.1	Principais resultados	99
4.2	Contribuições	100
4.3	Limitações	100
4.4	Trabalho futuro	100
A	Declaração do Júri	103
	Referências	105

Lista de Tabelas

3.1	Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.4).	65
3.2	Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.23).	72
3.3	Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.28).	93

Lista de Figuras

2.1	Esquema para o modelo DI [12]	48
2.2	Esquema para o modelo SP [12]	48
2.3	Esquema para o modelo DSSP [12]	49
2.4	Fluxograma para o modelo com tratamento e transmissão vertical [56]	52
3.1	Células alvo não infetadas (linha) e infetadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infetadas (linha) e infetadas específicas (tracejado), (em cima, à direita) e as partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros usados são os da Tabela 3.1, com as seguintes condições iniciais $x(0) = 12$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 12$, $R_0 = 0.9158$	66
3.2	Células alvo não infetadas (linha) e infetadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infetadas (linha) e infetadas específicas (tracejado),(em cima, à direita) e partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros usados são os da Tabela 3.1, com as seguintes condições iniciais $x(0) = 100$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 100$, $R_0 = 0.9158$	67
3.3	Células alvo não infetadas (linha) e infetadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infetadas (linha) e infetadas específicas (tracejado), (em cima, à direita) e as partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.1, exceto para $b_2 = 0.0125$ ($\bar{\tau}_2 = 0.05$) e $b_4 = 0.015$ ($\bar{\tau}_4 = 0.09$). As condições iniciais são $x(0) = 12$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 12$, $R_0 = 1.1855 > 1$	68
3.4	Dinâmica dos suscetíveis, s_1 e s_2 , infetados, i_1 e i_2 , tratados, h , e com SIDA, a , para os parâmetros da Tabela 3.2 exceto os valores de π_1 , π_2 e θ . Usam-se $\pi_1 = \pi_2 = \theta = 0$ (em cima) e $\pi_1 = \pi_2 = 0.1$ e $\theta = 0.7$ (em baixo), com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.35$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.1$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.03$ (em cima) e $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.03$ (em baixo).	73
3.5	Dinâmica da população suscetível, s_1 e s_2 , em tratamento, h , e da classe com SIDA, a , para diferentes valores de π_2 . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.02$	74
3.6	Dinâmica dos indivíduos infetados, i_1 e i_2 , dos indivíduos em tratamento, h , e dos pacientes com SIDA, a , para diferentes valores de δ . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$	75

3.7	Dinâmica dos indivíduos em tratamento, h , e dos pacientes com SIDA, a , para diferentes valores de σ_2 . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$	76
3.8	Dinâmica dos indivíduos suscetíveis, s_2 , dos indivíduos infetados, i_2 , e dos indivíduos em tratamento, h , para diferentes valores de β_{11} . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$	77
3.9	Dinâmica dos indivíduos suscetível, s_2 e dos indivíduos infetados, i_2 para diferentes valores de c_{11} , número médio de parceiros sexuais por unidade de tempo. Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$	78
3.10	Variação da proporção da população com SIDA, a , e da população tratada, h , para diferentes valores de k e v . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.05$ e $a(0) = 0.05$	78
3.11	Variação da proporção da população com SIDA, a , para diferentes valores de α . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.2$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.1$, $h(0) = 0.05$ e $a(0) = 0.25$	79
3.12	Fluxograma do modelo da coinfeção (3.28).	81
3.13	Número de seres humanos infetados com malária $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos infetados só com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em baixo, à esquerda) e de mosquitos infetados, $I_m(t)$ (em baixo, à direita) para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} < 1$. Os parâmetros usado nas simulações são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.0002$ e $\beta_h = 0.0002$ ($R_m = 0.7361$, $R_{hiv} = 0.4340$ e $R_{mhiv} = 0.7361$).	94
3.14	Número de seres humanos infetados com malária $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados só com HIV $I_{hiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA $I_{mhiv}(t)$ (em baixo, à esquerda) e de mosquitos infetados $I_m(t)$ (em baixo, à direita), para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} > 1$. Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.009$ ($R_m = 33.1265$, $R_{hiv} = 2.1701$ e $R_{mhiv} = 33.1265$).	95
3.15	Número de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à direita) e de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\nu_2 = 1.5$ (linha solida), $\nu_2 = 10$ (pontos) e $\nu_2 = 100$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.01$	96

- 3.16 Número de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\epsilon_2 = 0$ (linha), $\epsilon_2 = 0.5$ (pontos), e $\epsilon_2 = 1$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.05$ 97
- 3.17 Número de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\psi = 1.002$ (linha), $\psi = 2$ (pontos) e $\psi = 3$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.05$ 98

Capítulo 1

Introdução

1.1 A epidemiologia

A epidemiologia estuda a incidência das doenças transmissíveis em grandes populações. Ao longo dos anos, os epidemiologistas recorreram à estatística para descrever os seus dados e formular as suas hipóteses. A epidemiologia clássica está muito associada à descrição do número de casos de doença por milhares de habitantes, por área geográfica e/ou unidade de tempo. Esta descrição pode-se resumir a simples gráficos de barras, técnicas de mapeamento ou mesmo a sofisticados métodos de análise multivariada. Nas últimas décadas, houve também avanços significativos na compreensão da propagação das doenças transmissíveis em grandes populações, resultantes da aplicação de modelos matemáticos. As conclusões destes estudos são importantíssimas, desempenhando um papel importante na conceção dos programas de controlo de doenças transmissíveis nos países desenvolvidos.

A infeção, patologia e sintomatologia da maioria das doenças infecciosas humanas são razoavelmente compreendidas. Este conhecimento, porém, não é suficiente para prever a forma como a doença se vai propagar numa grande população. Para isso, há que ter em consideração fatores que complicam consideravelmente a investigação. Estes fatores são a biologia do agente infeccioso (ciclo de vida, vulnerabilidade a fatores climáticos), as características demográficas da população infetada (natalidade, mortalidade de infetados e não infetados, estrutura etária, distribuição no espaço), aspetos comportamentais (taxas de contacto entre indivíduos, higiene, entre outros) e, evidentemente, eventuais medidas de controlo (vacinação, isolamento de infetados, entre outros). A complexidade do assunto impossibilita, portanto, que se possa prever o curso de uma epidemia, por exemplo, baseando-nos apenas na intuição. Pelo contrário, é necessário integrar toda a informação relevante de forma eficaz e esta integração pode ser feita através de modelos matemáticos. A matemática oferece os instrumentos mais adequados à expressão de relações complexas, de uma forma que torna relativamente fácil avaliar as consequências dessas relações. Trata-se de uma ciência que obriga a expor com a máxima exatidão os fatores que determinam a epidemiologia da doença e permite investigar as suas consequências. Não seria impossível expor verbalmente as informações contidas nas equações dos modelos matemáticos, mas a matemática oferece uma forma mais poderosa e concisa de transmitir estas informações.

Os modelos usados frequentemente para descrever a dinâmica das doenças transmissíveis são do tipo compartimental. A população é dividida em categorias ou compartimentos.

Estes compartimentos têm em atenção o percurso por que passa um indivíduo infetado e a forma como a infeção se transmite. Numa população muito grande, a transferência de indivíduos entre compartimentos é um fenómeno contínuo. É, por isso, possível representar matematicamente a variação do número de indivíduos dentro de cada compartimento, à medida que o tempo passa, por sistemas de equações diferenciais. Estes sistemas de equações podem ter solução analítica mas, quando o modelo tem um mínimo de realismo, isso raramente acontece e torna-se necessário implementar computacionalmente o sistema de equações.

A aplicação deste tipo de modelos matemáticos à epidemiologia é uma área de investigação em pleno desenvolvimento. Os primeiros modelos que surgiram são designados de modelos SIS (suscetíveis – infetados – suscetíveis). Este tipo de modelos é apropriado para várias doenças causadas por agentes bacterianos, nas quais a recuperação não protege contra uma reinfeção. Existem ainda os modelos SIR (suscetíveis – infetados – recuperados) e SIRS (suscetíveis – infetados – recuperados – suscetíveis) que são alternativos aos modelos SIR. Alguns autores propõem os modelos SIQS e SIQR, que introduziram o compartimento de quarentena, Q. Outros tipos de modelos abordados foram os modelos SIS-VS (suscetíveis – infetados – suscetíveis – vacinação), SEIR (suscetíveis – expostos – infetados – recuperados), MSEIRS (imunes – suscetíveis – expostos – infetados – recuperados – suscetíveis), MSEIR (imunes – suscetíveis – expostos – infetados – recuperado) e os modelos acoplados.

A SIDA é uma doença transmissível e, como tal, descrita por modelos matemáticos compartimentais. Esta doença é um dos grandes problemas de saúde global dos nossos tempos, o que a torna um aliciente objeto de estudo de vários autores, existindo muitos estudos recentes nesta área [6, 12, 17, 18, 31, 33, 44, 48, 56, 60, 65].

1.2 Funcionamento do sistema imunológico com HIV

A SIDA é o síndrome da imunodeficiência adquirida, isto é, é uma doença infecciosa causada pelo vírus da imunodeficiência, denominado HIV. O vírus tem um longo período de incubação antes do surgimento dos sintomas da doença e da infeção das células do sangue e do sistema nervoso. A fase final da infeção do HIV é denominada por SIDA. Esta fase ocorre quando a densidade de células T CD4⁺, que normalmente é de 1000 células/mm³ de sangue, atinge um número abaixo de 200 células/mm³ de sangue. Por isso, uma pessoa pode ser portadora do vírus sem necessariamente estar com SIDA.

O HIV danifica e, por fim, destrói o sistema imunológico. Este processo é extremamente complexo, uma vez que o HIV afeta uma grande variedade de elementos do sistema imunológico e os seus efeitos alteram-se de acordo com o momento da infeção.

O sistema imunológico é composto por vários leucócitos e órgãos especiais, que defendem o organismo contra bactérias e vírus. O HIV é um vírus potente que se reproduz dentro de determinados leucócitos, destruindo-os. Essa perda de leucócitos pode provocar a debilidade do sistema imunológico, a ponto deste não conseguir defender o organismo de doenças.

O HIV tem como alvo principal os leucócitos com recetores CD4⁺, conhecidos como células T CD4⁺ ou linfócitos T. O HIV infeta diversos tipos de células T CD4⁺, mas o seu alvo principal é a célula T CD4⁺ auxiliar. O linfócito T auxiliar é a célula que interage com os macrófagos, reconhecendo epítomos particulares, selecionando e ativando os mecanismos efetores apropriados. Os monócitos e os macrófagos são leucócitos que atacam organismos

estranhos. Como tal, o HIV pode, por exemplo, enfraquecer a capacidade destas células, de eliminar microbactérias que podem causar infeções fatais. As células T CD4⁺ auxiliares saudáveis libertam substâncias químicas especiais denominadas de citocinas, que estimulam as células-B, os linfócitos T citotóxicos (CTL) e outros aliados do sistema imunológico que tentam combater o vírus, produzindo anticorpos. As células apresentadoras de antígenos (APC) são células capazes de prender fragmentos de antígeno nas suas membranas. Estas células são centrais no desenvolvimento da resposta imunitária, porque em contacto com as células T CD4⁺, ativam-nas.

As células-B são leucócitos que produzem anticorpos. Embora estas células não sejam infetadas pelo HIV, o seu funcionamento pode ser debilitado.

Os linfócitos T citotóxicos produzem perforinas e outras proteínas que matam as células infetadas por vírus HIV. Os linfócitos T supressores têm a função de moderar ou suprimir a resposta imunitária, tornando mais lenta a divisão celular. Estas células agem através da inativação dos linfócitos T citotóxicos e auxiliares, limitando a ação deles no organismo. Por outro lado, os linfócitos T de memória são células preparadas para responder mais rapidamente e com maior intensidade perante uma nova exposição do mesmo antígeno.

A diminuição das células T conduz à redução da capacidade de desenvolvimento de anticorpos para novos agressores, ao anormal funcionamento dos macrófagos e à redução na produção de mensageiros químicos.

Conclui-se que, quando o vírus danifica e destrói as células T CD4⁺ auxiliares, todo o sistema imunológico é destruído. Desta forma, quanto mais cedo a presença do vírus for detetada no organismo, mais eficiente será o tratamento. A SIDA é considerada uma doença de perfil crónico, ou seja, uma doença que não tem cura, mas tem tratamento. Atualmente, o tratamento da infeção do HIV consiste na administração de dois tipos de drogas: os inibidores de transcriptase reversa e os inibidores de protease. Os inibidores de transcriptase reversa impedem a ação da transcriptase reversa e, conseqüentemente, a produção do DNA viral a partir do seu RNA. Dessa forma, embora consiga entrar na célula, o vírus torna-se incapaz de fazê-la produzir cópias de si mesmo. Por sua vez, os inibidores de protease anulam os efeitos dessa enzima, impedindo a produção da proteína gp-120. Sem essa proteína, os novos vírus gerados não conseguem fixar-se na membrana das células T CD4⁺ e, por conseguinte, são incapazes de infetá-las.

Capítulo 2

Modelos matemáticos para o vírus HIV e células T

Neste capítulo faz-se uma revisão de artigos existentes na literatura sobre a evolução do vírus HIV/SIDA.

A modelação matemática de epidemias apresenta grande relevância para a área de epidemiologia. Nos modelos considerados a população de células é dividida em compartimentos, que refletem o estado em que as células se encontram ao longo do desenvolvimento da doença, por exemplo, considera-se as células suscetíveis, as células infetadas, as partículas de vírus. Os modelos matemáticos possibilitam uma melhor compreensão do desenvolvimento da doença na população e permitem analisar o impacto de medidas de controlo e erradicação.

2.1 Modelo de Perelson, Kirschner e Boer (1993)

Perelson, Kirschner e Boer [44] estudam um modelo para o HIV considerando o desenvolvimento das células T CD4⁺. Dado que a infeção do HIV é consequência da depleção de células T CD4⁺, considera-se, primeiramente, a dinâmica populacional das células T CD4⁺, na ausência de HIV:

$$\frac{dT}{dt} = s + rT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T \quad (2.1)$$

Denota-se por T o número de células T CD4⁺, s a taxa de fornecimento de células T CD4⁺ imunocompetentes a partir de precursores no timo, μ_T a taxa média de mortalidade per capita das células T CD4⁺, r a taxa de crescimento média intrínseca das células T CD4⁺ na ausência de limitação da população e T_{max} é limite máximo do número de células T CD4⁺. Analisam-se os pontos de equilíbrio e para tal calcula-se:

$$\frac{dT}{dt} = 0 \Leftrightarrow T = \frac{T_{max}}{2r} \left(r - \mu_T \mp \sqrt{(r - \mu_T)^2 + \frac{4rs}{T_{max}}} \right).$$

Então o ponto de equilíbrio fisicamente aceitável é $T_0 = \frac{T_{max}}{2r} \left(r - \mu_T + \sqrt{(r - \mu_T)^2 + \frac{4rs}{T_{max}}} \right)$. Sabe-se que as soluções do modelo que começarem no intervalo $[0, T_{max}]$ permanecem no intervalo $]0, T_{max}[$, porque T_0 é um ponto de equilíbrio globalmente estável.

Modelo da dinâmica das células T CD4⁺ infetadas com HIV

Considerando os conceitos biológicos, uma célula uma vez infetada permanece infetada para toda a vida. O vírus dentro de uma célula T CD4⁺ pode permanecer latente, sem dar qualquer sinal da sua presença, por meses ou anos. Como tal, divide-se as células em quatro estados: não infetadas T , latentemente infetadas T^* , ativamente infetadas T^{**} e células de vírus livre V . Conclui-se que a dinâmica das várias populações é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}\right) - k_1 VT \\ \frac{dT^*}{dt} &= k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^* \\ \frac{dT^{**}}{dt} &= k_2 T^* - \mu_b T^{**} \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_v V \end{aligned} \tag{2.2}$$

Denota-se por μ_T a taxa de mortalidade das células T CD4⁺ não infetadas e latentemente infetadas, μ_b a taxa de mortalidade das células T CD4⁺ ativamente infetadas, μ_v a taxa de mortalidade das partículas de vírus livres, k_1 a constante de conversão das células de vírus livres para células T CD4⁺ infetadas, k_2 a taxa de conversão das células T CD4⁺ latentemente infetadas em ativamente infetadas.

O termo $k_1 VT$ é a ação de massa simples, ou seja, a taxa a partir da qual uma partícula de vírus livre passa a ser uma célula T CD4⁺ infetada. Percebe-se, pela análise das equações, que as células T CD4⁺ ativamente infetadas são geradas a partir das células T CD4⁺ latentemente infetadas com uma taxa constante k_2 . O fator principal a ser modelado é o número total de partículas de vírus produzidas por uma célula infetada durante a sua vida útil, N .

Análise do modelo

Mostra-se que $R_+^4 = \{x \in R^4 : x \geq 0\}$ é positivamente invariante, isto é, toda a solução que começa neste subespaço permanece nele para $t \geq 0$.

Mostra-se seguidamente que existem dois pontos de equilíbrio, um equilíbrio livre de doença e um equilíbrio endêmico. Calculam-se então os pontos de equilíbrio do modelo (2.2). Vem:

$$\begin{aligned} \frac{dT^*}{dt} = 0 &\Leftrightarrow T^* = \frac{k_1 VT}{k_2 + \mu_T} \\ \frac{dT^{**}}{dt} = 0 &\Leftrightarrow T^{**} = \frac{k_2 k_1 VT}{\mu_b (k_2 + \mu_T)} \end{aligned} \tag{2.3}$$

Substituindo na equação $\frac{dV}{dt}$, obtém-se:

$$\frac{dV}{dt} = \left[\left(\frac{Nk_2}{k_2 + \mu_T} - 1 \right) k_1 T - \mu_v \right] V$$

Fazendo $\frac{dV}{dt} = 0$ tem-se que $V = 0$ ou $T = \frac{\mu_v}{\alpha}$, onde $\alpha = k_1 \left(\frac{Nk_2}{k_2 + \mu_T} - 1 \right)$.

Se $V = 0$, analisando as equações obtidas conclui-se que $T^* = T^{**} = 0$ e $T = T_0 = \frac{p + \sqrt{p^2 + 4s\gamma}}{2\gamma}$, onde $p = r - \mu_T$ e $\gamma = \frac{r}{T_{max}}$, ou seja, o ponto de equilíbrio é livre de doença.

Por outro lado, se $\bar{T} = \frac{\mu_V}{\alpha}$ obtém-se o ponto de equilíbrio endêmico, dado por $\bar{T}^* = \frac{\mu_V V}{Nk_2 - k_3}$, $\bar{T}^{**} = \frac{k_2 \mu_V V}{\mu_b(Nk_2 - k_3)}$ e $\bar{V} = \frac{s\alpha^2 + p\alpha\mu_V - \gamma\mu_V^2}{k_1\mu_V(\alpha + \beta\mu_V)}$, onde $k_3 = k_2 + \mu_T$ e $\beta = \frac{\gamma}{k_3} \left(1 + \frac{k_2}{\mu_b}\right)$.

Analisa-se seguidamente a estabilidade dos pontos de equilíbrio. Para que o ponto de equilíbrio livre de doença seja assintoticamente estável exige-se que $\frac{dV}{dt} < 0$ se e só se $N < N_{crit}$, onde $N_{crit} = \frac{k_3(\mu_V + k_1 T_0)}{k_2 k_1 T_0}$. Conjetura-se que este ponto de equilíbrio é estável se e só se $N < N_{crit}$. Para averiguar a veracidade da conjectura, calcula-se a matriz jacobiana associada ao sistema de equações diferenciais ordinárias (2.2) no ponto de equilíbrio e os valores próprios associados à matriz. Se todos os valores próprios tiverem parte real negativa então o ponto de equilíbrio é estável.

A matriz da linearização associada ao sistema de equações (2.2) é dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_T + r \left(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}\right) - \frac{rT}{T_{max}} - k_1 V & -\frac{rT}{T_{max}} & -\frac{rT}{T_{max}} & -k_1 T \\ k_1 V & -(\mu_T - k_2) & 0 & k_1 T \\ 0 & k_2 & -\mu_b & 0 \\ -k_1 V & 0 & N\mu_b & -k_1 T - \mu_V \end{bmatrix}$$

A matriz da linearização em torno do ponto de equilíbrio livre de doença é dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_T + r \left(1 - 2\frac{T_0}{T_{max}}\right) & -\frac{rT_0}{T_{max}} & -\frac{rT_0}{T_{max}} & -k_1 T_0 \\ 0 & -(\mu_T - k_2) & 0 & k_1 T_0 \\ 0 & k_2 & -\mu_b & 0 \\ 0 & 0 & N\mu_b & -k_1 T_0 - \mu_V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a & -\gamma T_0 & -\gamma T_0 & -k_1 T_0 \\ 0 & -k_3 & 0 & k_1 T_0 \\ 0 & k_2 & -\mu_b & 0 \\ 0 & 0 & N\mu_b & -k_4 \end{bmatrix}$$

onde $k_4 = k_1 T_0 + \mu_V$ e $a = -p + 2T_0\gamma$.

Os valores próprios da matriz da linearização em torno do ponto de equilíbrio livre de doença são os zeros da seguinte equação caraterística:

$$(\lambda + a)[(\lambda + \mu_b)(\lambda + k_3)(\lambda + k_4) - k_1 k_2 T_0 N \mu_b] = 0$$

Assim, $\lambda = -a$ é um valor próprio negativo e dividindo a equação anterior por $\lambda + a$ obtém-se $\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$, onde $A = \mu_b + k_3 + k_4 > 0$, $B = k_3 k_4 + \mu_b(k_3 + k_4) > 0$ e $C = \mu_b k_1 k_2 T_0 (N_{crit} - N)$. Pelo critério Routh-Hurwitz, as três raízes da equação são negativas se e só se $A, C > 0$ e $AB - C > 0$. É facilmente observável que os coeficientes A e C são positivos. Calcula-se seguidamente $AB - C = \mu_b^2(k_3 + k_4) + \mu_b(k_3^2 + k_4^2 + 2k_3 k_4 + k_1 k_2 T_0 N) + k_3 k_4(k_3 + k_4) > 0$.

Se $N < N_{crit}$ então todos os valores próprios são negativos, logo o ponto de equilíbrio livre de doença é assintoticamente estável.

Se $N = N_{crit}$ então $C = 0$, logo $\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda = 0$, pelo que existe um valor próprio igual a zero e dois valores próprios com parte real negativa. Então o ponto de equilíbrio livre de doença é neutro estável.

Se $N > N_{crit}$ então $C < 0$. Pela regra dos sinais de Descartes conclui-se que existe um valor próprio positivo, logo o ponto de equilíbrio livre de doença é instável.

Após esta análise percebe-se que N é um parâmetro de bifurcação para este ponto de equilíbrio.

Seguidamente mostra-se que quando $N < N_{crit}$ então o ponto de equilíbrio livre de doença é globalmente estável. Para tal, considera-se $L(t) = T^* + NT^{**} + V$, uma função de Liapunov

e conclui-se que $L(t) \geq 0$ e $\frac{dL}{dt} = [(N - 1)k_2 - \mu_T]T^* - \mu_v V$. Se $N < \frac{k_2 + \mu_T}{k_2}$, o termo entre parêntesis é negativo logo $\frac{dL}{dt} < 0$. Assim, quando $t \rightarrow \infty$, $L(t) \rightarrow 0$, logo T^* , T^{**} e V tendem para 0 e $T \rightarrow T_0$.

Analisa-se seguidamente a estabilidade do ponto de equilíbrio endémico. Se $N = N_{crit}$ existe uma bifurcação transcítica e o ponto de equilíbrio, emerge para $N > N_{crit}$ como um novo ponto de equilíbrio em R_+^4 . Se $N < N_{crit}$ o ponto de equilíbrio não pertence a R_+^4 pois $V, T^*, T^{**} < 0$. Resta assim, analisar o ponto de equilíbrio para $N > N_{crit}$. Calcula-se a matriz da linearização neste ponto de equilíbrio endémico. Vem:

$$A = \begin{bmatrix} -a & -\gamma\bar{T} & -\gamma\bar{T} & -k_1\bar{T} \\ 0 & -k_3 & 0 & k_1\bar{T} \\ 0 & k_2 & -\mu_b & 0 \\ -k_1\bar{V} & 0 & N\mu_b & -\hat{k}_4 \end{bmatrix}$$

onde $\hat{k}_4 = k_1\bar{T} + \mu_v$, $a = -p + \gamma(2\bar{T} + \bar{T}^* + \bar{T}^{**}) + k_1\bar{V}$.

A equação caraterística é dada por $\lambda^4 + b\lambda^3 + c\lambda^2 + d\lambda + e$, onde:

$$\begin{aligned} b &= a + k_3 + \hat{k}_4 + \mu_b > 0 \\ c &= a(k_3 + \hat{k}_4 + \mu_b) + \mu_b(k_3 + \hat{k}_4) + k_3\hat{k}_4 + k_1\bar{T}\bar{V}(\gamma - k_1) \\ d &= a[k_3\hat{k}_4 + \mu_b(k_3 + \hat{k}_4)] + k_1\bar{V}\bar{T}[\gamma(\mu_v + k_2 + \mu_b) - k_1(k_3 + \mu_b)] \\ e &= k_1\bar{V}\bar{T}[k_1\mu_b(Nk_2 - k_3) + \gamma\mu_v(k_2 + \mu_b)] \end{aligned} \tag{2.4}$$

Para $N > N_{crit}$ e $Nk_2 > k_3$ tem-se e positivo. Logo para estudar a estabilidade do ponto de equilíbrio, é necessário mostrar que $c, d > 0$ e $\frac{bc-d}{db^2} > e$. Analisando os parâmetros conclui-se que dependendo dos seus valores, o ponto de equilíbrio pode ou não ser estável.

Modelo sob o efeito do AZT

Analisa-se o efeito da administração de uma droga no modelo enunciado. Para tal, considera-se a azidotimidina (AZT) pois é um dos tratamentos mais eficazes contra a SIDA. Os efeitos do AZT são dependentes da dose e da estirpe do HIV. Assume-se que durante algum tempo, τ , é administrado AZT, provocando o bloqueio de réplicas virais. Se a replicação viral é completamente bloqueada, para $t > \tau$, $N = 0$. Contudo, o que é mais provável de acontecer é um bloqueio parcial e como tal, se $t > \tau$, tem-se $N = N'$, onde $N' < N$.

Se antes da administração de AZT, $N < N_{crit}$ então o vírus estaria em declínio ($\frac{dV}{dt} < 0$) e a droga iria simplesmente acelerar a sua eliminação, nestes casos a droga é dispensada. No entanto, se $N > N_{crit}$ antes do tratamento, o vírus apresenta um comportamento crescente. Porém, se após o tratamento com a droga, $N' < N_{crit}$, então V, T^* e T^{**} estão num declínio e o vírus não afetou os precursores do timo ou células T CD4⁺. Este facto leva a que o número de células T CD4⁺ acabem por recuperar o seu valor inicial T_0 .

Modelo no estado de quase-estacionaridade

Começa-se por estudar o comportamento do sistema para t pequeno. Para tal, assume-se as seguintes condições iniciais: $V(0) = V_0, T(0) = T_0$ e $T^* = T^{**} = 0$. Inicialmente, $T(t) \approx T_0$ e

$T^{**}(t) \approx 0$. Como tal, assume-se que $T = T_0 = \text{constante}$ e $T^{**}(t) = 0$. A equação do modelo é $\frac{dV}{dt} = -k_4V$, onde $k_4 = k_1T_0 + \mu_v$. Conclui-se assim que o vírus decai exponencialmente de acordo com a equação: $V(t) = V_0e^{-k_4t}$.

Pelo facto de $T = T_0$, tem-se:

$$\frac{dT}{dt} = s - \mu_T T_0 + rT_0(1 - T_0) - k_1T_0V_0e^{-k_4t}.$$

Assim, $T(t) = T_0 \left[1 - \frac{k_1V_0}{k_4} (1 - e^{-k_4t}) \right]$.

A equação que modela T^* é dada por: $\frac{dT^*}{dt} = k_1T_0V_0e^{-k_4t} - k_3T^* \Leftrightarrow T^*(t) = \frac{k_1T_0V_0}{k_4 - k_3} (e^{-k_3t} - e^{-k_4t})$. Com resultado obtido para as restantes populações, conclui-se que:

$$T^{**}(t) = \frac{k_2k_1T_0V_0}{k_4 - k_3} \left(\frac{e^{-k_4t}}{k_4 - \mu_b} + \frac{e^{-k_3t}}{\mu_b - k_3} + \frac{(k_4 - k_3)e^{-\mu_b t}}{(k_4 - \mu_b)(\mu_b - k_3)} \right)$$

Usando a expressão obtida anteriormente de $T^{**}(t)$ e de $V(t)$, conclui-se que: $\frac{dV}{dt} = N\mu_bT^{**} - k_4V_0e^{-k_4t}$. Usa-se esta última equação para estimar o valor de $t = t_{min}$, ou seja, a solução da equação $\frac{dV}{dt} = 0$:

$$\frac{n\mu_bk_2k_1T_0}{\mu_b - k_3} \left(\frac{e^{-k_3t}}{k_4 - k_3} - \frac{e^{-\mu_b t}}{k_4 - \mu_b} \right) - \left(k_4 - \frac{N\mu_bk_2k_1T_0}{(k_4 - k_3)(k_4 - \mu_b)} \right) = 0.$$

Para t_{min} , $V = V_{min} = V_0e^{-k_4t_{min}}$.

Estas aproximações são suficientemente precisas para o que se pretendia e mostram que a redução inicial de V devido à ligação e infeção das células T CD4⁺ é bastante rápida.

Devido à rápida absorção por parte das células T CD4⁺, espera-se que o nível de vírus livre seja bem aproximado pelo seu estado de quase-estacionaridade. De igual modo, as células infetadas de forma ativa equilibram-se rapidamente com as latentemente infetadas. Como tal, supõe-se que numa escala de tempo longa, $\frac{dT^{**}}{dt} = \frac{dV}{dt} = 0$, ou seja,

$$\begin{aligned} T^{**} &= \frac{k_2T^*}{\mu_b} \\ V &= \frac{Nk_2T^*}{k_1T + \mu_v} \end{aligned} \tag{2.5}$$

Substituindo nas equações de T e T^{**} obtém-se o sistema de quase-estacionaridade:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s + pT - \gamma T^2 - \left(k_3\beta + \frac{Nk_1k_2}{k_1T + \mu_v} \right) TT^* \\ \frac{dT^*}{dt} &= \frac{Nk_1k_2}{k_1T + \mu_v} TT^* - k_3T^* \end{aligned} \tag{2.6}$$

2.2 Modelo de Nowak (1996)

Nowak [41] apresentou o seguinte modelo para a dinâmica das respostas CTL vs o HIV:

$$\begin{aligned} \frac{dv_{ij}}{dt} &= v_{ij}(r_{ij} - p_i x_i - q_j y_j), & i = 1, \dots, n_1 \text{ e } j = 1, \dots, n_2 \\ \frac{dx_i}{dt} &= \eta c_i v_{i*} + x_i(c_i v_{i*} - b), & i = 1, \dots, n_1 \\ \frac{dy_j}{dt} &= \eta k_j v_{*j} + y_j(k_j v_{*j} - b), & j = 1, \dots, n_2 \end{aligned} \tag{2.7}$$

As variáveis v_{ij} denotam a abundância de vírus na sequência i do epítipo, região do antígeno onde se ligam os anticorpos, A, e na sequência j do epítipo B, x_i denotam os CTLs dirigidos à sequência i do epítipo A e y_j denotam os CTLs dirigidos à sequência j do epítipo B. Existem n_1 sequências diferentes para o epítipo A e n_2 para o epítipo B. Assim, no total, consideramos $n_1 \times n_2$ possíveis variantes do vírus. A variante do vírus reproduz-se a uma taxa r_{ij} . As células infectadas por vírus são mortas por respostas CTL a uma taxa $p_i x_i v_{ij}$ e $q_j y_j v_{ij}$, onde p_i e q_j são constantes de velocidade específicas da cinética de remoção das células infectadas. Os CTLs são produzidos ou por ativação de um grupo de células precursoras a uma taxa $\eta c_i v_{i*}$ e $\eta k_j v_{*j}$ ou por proliferação de células já ativadas a uma taxa $c_i x_i v_{i*}$ e $k_j y_j v_{*j}$. O fator η descreve a razão entre a velocidade a que os CTLs são ativados a partir de células precursoras sobre a taxa de proliferação de CTLs já ativados. Usa-se a seguinte notação $v_{i*} = \sum_j v_{ij}$ e $v_{*j} = \sum_i v_{ij}$. As constantes c_i e k_j descrevem a imunogenicidade da sequência i do epítipo A e da sequência j do epítipo B, respetivamente.

Neste modelo é assumido que a imunogenicidade é uma propriedade específica da sequência do epítipo e não é afetada por mutações de diferentes epítipos, mas o modelo pode ser generalizado para incluir tais interações. Finalmente, supõe-se que na ausência de estímulos antigénicos, os CTLs ativados diminuem a uma taxa $b x_i$ e $b y_j$.

Se todas as variantes do vírus têm a mesma taxa de replicação, então a imunodominância não é sempre completa e a desigualdade seguinte determina a competição. As respostas contra o epítipo A acabam por vencer se $\sum_{i=1}^{n_1} \frac{1}{c_i} < \sum_{j=1}^{n_2} \frac{1}{k_j}$. Se todas as variantes de um dado epítipo têm a mesma imunogenicidade, ou seja, $c_i = c$ e $k_j = k$, a desigualdade anterior é equivalente a $\frac{c}{n_1} > \frac{k}{n_2}$.

O modelo pode ser expandido para incluir uma reatividade cruzada entre as sequências dos epítipos. Supõe-se que há n_1 sequências do epítipo A, todas com a imunogenicidade c e n_2 sequências do epítipo B, todas com a imunogenicidade k . Supõe-se que qualquer sequência do epítipo A estimula a resposta contra qualquer outra sequência doutro epítipo a uma taxa c_1 . Obtém-se a seguinte desigualdade para a imunodominância a favor do epítipo A: $\frac{c}{n_1} [1 + (n_1 - 1)s_1] > \frac{k}{n_2} [1 + (n_2 - 1)s_2]$. Denota-se s_1 como a reatividade cruzada do epítipo A, $0 \leq s_1 \leq 1$ e, analogamente, s_2 para o epítipo B.

O modelo pode gerar séries de tempo muito complicadas, com picos distintos das abundâncias virais contendo diferentes variantes antigénicas, denominada por oscilação antigénica.

A interação entre as respostas imunológicas e os epítipos antigénicamente diferentes tem implicações na conceção de uma vacina contra o HIV.

2.3 Modelo de Bonhoeffer, May, Shaw e Nowak (1997)

Bonhoeffer, May, Shaw e Nowak [6] desenvolveram um modelo básico da dinâmica viral com três variáveis: as células não infectadas x , as células infectadas y e as partículas de vírus livres v . As células não infectadas são produzidas a uma taxa constante λ e morrem a uma taxa dx . As partículas de vírus livres infectam as células não infectadas a uma taxa βxv . As células infectadas morrem a uma taxa ay . Os novos vírus são produzidos a partir de células infectadas a uma taxa ky e morrem a uma taxa uv . O tempo médio de vida das células não infectadas, das células infectadas e partículas de vírus livres é, respetivamente, $\frac{1}{d}$, $\frac{1}{a}$ e $\frac{1}{u}$. O número médio de partículas de vírus, produzidas durante o tempo de vida de uma única célula infectada, é dado por $\frac{k}{a}$. Estes pressupostos são o ponto de partida para o modelo

seguinte:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv\end{aligned}\tag{2.8}$$

O ponto de equilíbrio antes da infecção, isto é, o ponto de equilíbrio livre de doença é dado por $(x_0, y, v) = (\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$. Uma pequena quantidade inicial de vírus, v_0 , pode crescer, se o seu número de reprodução, R_0 , for maior do que um. O número de reprodução é definido como o número de infecções secundárias produzidas por um único indivíduo infeccioso durante o seu período de infecção. Matematicamente, o número de reprodução é definido como um raio espectral. O raio espectral é uma quantidade limite para o controlo da doença. Para este modelo, tem-se $R_0 = \frac{\beta\lambda k}{adu}$. Por outro lado, o crescimento inicial das partículas de vírus livres é exponencial, dado aproximadamente por $v(t) = v_0 \exp[-a(R_0 - 1)t]$, quando $u \gg a$. Logo, o sistema converge para um equilíbrio dado por $(x^*, y^*, v^*) = (\frac{au}{\beta k}, \frac{(R_0 - 1)du}{\beta k}, (R_0 - 1)\frac{d}{\beta})$. A probabilidade de uma célula permanecer não infetada durante a sua vida é $\frac{1}{R_0}$. Desta forma, a razão de equilíbrio de células não infetadas antes e depois da infecção é dada por $\frac{x_0}{x^*} = R_0$. Analisa-se o modelo, supondo em primeiro lugar, para simplificar, que a droga é 100% eficaz e que o sistema está em equilíbrio antes do início do tratamento, para tal considera-se $\beta = 0$. Como tal, $\dot{y} = -ay$ e $\dot{v} = ky - uv$ pelo que $y(t) = y^* e^{-at}$ e $v(t) = v^* \frac{ue^{-at} - ae^{-ut}}{u-a}$.

No caso mais geral, a inibição não é 100% eficaz, como tal considera-se $\hat{\beta} = s\beta$ com $s < 1$. Se a escala de tempo para as células não infetadas é maior do que as outras escalas de tempo, então pode-se aproximar $x(t) \approx x^*$. Assim, a semi-vida da produção de células de vírus, $T_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{a(1-s)}$, depende da eficácia da droga.

Por outro lado, as partículas de vírus produzidas antes da terapia continuam a infetar novas células, mas as células infetadas produzem partículas de vírus não infetadas, w . As equações são agora dadas por:

$$\begin{aligned}\dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv \\ \dot{w} &= ky - uw\end{aligned}\tag{2.9}$$

Este modelo apresenta um número total de vírus $v(t) + w(t) = v^* [e^{-ut} + ((e^{-at} - e^{-ut})\frac{u}{a-u} + ate^{-ut})\frac{u}{a-u}]$.

O problema da terapia antiviral é o surgimento de vírus resistentes às drogas. Um modelo que capta a dinâmica essencial dessa resistência é o seguinte:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \lambda - dx - \beta_1 xv_1 - \beta_2 xv_2 \\ \dot{y}_1 &= \beta_1(1 - \mu)xv_1 + \beta_2\mu xv_2 - ay_1 \\ \dot{y}_2 &= \beta_1\mu xv_1 + \beta_2(1 - \mu)xv_2 - ay_2 \\ \dot{v}_1 &= k_1 y_1 - uv_1 \\ \dot{v}_2 &= k_2 y_2 - uv_2\end{aligned}\tag{2.10}$$

Denota-se por y_1 e y_2 as células infetadas por vírus do tipo selvagem e as células infetadas por vírus mutantes, repetivamente. As variáveis v_1 e v_2 denotam os vírus de tipo selvagem livres e os vírus mutantes livres, respetivamente. A taxa de mutação entre o tipo selvagem e mutante é dada por μ . Para μ pequeno, os números de reprodução do vírus do tipo selvagem e mutante são $R_1 = \frac{\beta_1\lambda k_1}{adu}$ e $R_2 = \frac{\beta_2\lambda k_2}{adu}$, respetivamente.

Suponha-se que o tratamento com medicamentos reduz as taxas de infecção de novas células de tipo selvagem e de vírus mutantes, β_1 e β_2 , para β'_1 e β'_2 , que correspondem a reduzir os números de reprodução para R'_1 e R'_2 . Estuda-se as consequências da terapia da droga em situações em que os mutantes resistentes estão presentes antes da terapia ser iniciada. Se $R'_1 > R'_2 > 1$, o vírus mutante não será afetado. Se $R'_2 > R'_1 > 1$, o vírus mutante eventualmente domina a população de vírus após o longo período de tratamento, mas o ressurgimento inicial do vírus pode ser, na maior parte, de tipo selvagem. Se $R'_2 > 1 > R'_1$, o vírus selvagem diminui exponencialmente, após o início da terapia e é mantido em níveis muito baixos. Se $1 > R_1 > R_2$, a população de vírus será eliminada.

Os modelos acima sugerem que a terapia antiviral deve começar imediatamente com as drogas. Usando várias drogas ao mesmo tempo reduz-se a probabilidade do vírus resistente estar presente num paciente antes da terapia. Começar com um medicamento e, em seguida, adicionar outras drogas, ou ciclos de medicamentos diferentes, cria um cenário evolutivo, que favorece o aparecimento de vírus resistentes a múltiplas drogas.

2.4 Modelo de Wodarz e Nowak (1999)

Wodarz e Nowak [64] descrevem as dinâmicas do HIV e do sistema imunológico num modelo matemático com quatro variáveis: as células T CD4⁺ não infetadas x , as células T CD4⁺ infetadas y , os linfócitos T citotóxicos (CTL) precursores w e os linfócitos T citotóxicos (CTL) efetores z . O modelo apresentado, baseado em [6], é o seguinte:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy - ay - pyz \\ \dot{w} &= cxyw - cqyw - bw \\ \dot{z} &= cqyw - hz \end{aligned} \tag{2.11}$$

As células T CD4⁺ não infetadas são produzidas a uma taxa λ , morrem a uma taxa dx e ficam infetadas pelo vírus a uma taxa βxy . As células infetadas decaem a uma taxa ay e são mortas por CTLs efetores a uma taxa pyz . A proliferação da população de CTLp é dada por $cxyw$, que é proporcional à carga de vírus e ao número de células T CD4⁺ não infetadas. Os CTLp morrem a uma taxa bw e diferenciam-se em efetores a uma taxa $cqyw$. Os efetores de CTL morrem a uma taxa hz .

O número de reprodução do vírus é dado por: $R_0 = \frac{\beta\lambda}{da}$. Se $R_0 > 1$, o sistema pode convergir para um de dois equilíbrios. O agente patogénico pode-se replicar na ausência da resposta de CTL e é descrito pelo equilíbrio E_1 , dado por:

$$\begin{aligned} x^{(1)} &= \frac{a}{\beta} \\ y^{(1)} &= \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta} \\ w^{(1)} &= 0 \\ z^{(1)} &= 0 \end{aligned} \tag{2.12}$$

Por outro lado, a resposta de CTL pode ser estabilizada, o que é descrito pelo equilíbrio E_2 :

$$\begin{aligned}
x^{(2)} &= \frac{c(\lambda+dq)-b\beta+\sqrt{[c(\lambda+dq)-b\beta]^2-4c^2\lambda qd}}{2cd} \\
y^{(2)} &= \frac{b}{c(x^{(2)}-q)} \\
w^{(2)} &= \frac{hz^{(2)}}{cqy^{(2)}} \\
z^{(2)} &= \frac{\beta x^{(2)}-a}{p}
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Se $cy^{(1)}(x^{(1)} - q) > b$, o ponto de equilíbrio E_1 perde estabilidade e o sistema converge para o ponto de equilíbrio E_2 . Se esta condição não for cumprida, o ponto de equilíbrio E_1 é estável. No entanto, o ponto de equilíbrio E_2 pode ou não ser estável, dependendo dos parâmetros virais. Se o ponto de equilíbrio E_2 , for um número complexo, ou seja $[c(\lambda + dq) - b\beta]^2 < 4c^2\lambda qd$, ou for um número negativo, se $x^{(2)} < q$ ou $\beta x^{(2)} < a$, então o ponto de equilíbrio não é estável. Por outro lado, se o ponto de equilíbrio E_2 for um número positivo e real, ambos os equilíbrios são estáveis e os resultados dependem das condições iniciais. Em geral, se a taxa de replicação do vírus for elevada, assim como se a capacidade da resposta imune for baixa, o sistema imunológico extingui-se-á.

Pode-se introduzir o tratamento com drogas no modelo (2.11). Assume-se que o tratamento reduz a taxa de replicação viral, expressa por $s\beta xy$, onde $0 < s < 1$. As drogas são 100% eficientes se $s = 0$ e não têm efeito nenhum se $s = 1$. Um parâmetro importante para que a terapia seja bem sucedida é a duração do tratamento durante a fase primária da infecção. De acordo com o modelo, o controlo da infecção pode ser conseguido através de um regime de tratamento que consiste em quatro fases: o primeiro tratamento, a janela de tratamento, o tratamento secundário e o fim do tratamento. A primeira fase do tratamento reduz a carga de vírus, pelo menos até que o vírus esteja abaixo do limite de deteção. A janela de tratamento desenvolve a retirada simultânea de todas as drogas em uso, minimizando as hipóteses de resistência. A fase secundária do tratamento muda as condições em favor dos CTLs de memória. A duração desta fase é crucial para o sucesso deste regime. Além disso, a combinação de um tratamento de droga com a vacinação pode ser capaz de reduzir a quantidade de vírus no organismo para níveis extremamente baixos, maximizando as hipóteses de erradicação do HIV.

2.5 Modelo de Wodarz, Arnaout, Nowak e Lifson (2000)

Wodarz, Arnaout, Nowak e Lifson [58] alteram o modelo (2.11), com o objetivo de estudar a relação entre a proliferação de respostas imunes e o controlo do vírus. Para tal, considera-se as seguintes variáveis: as células T $CD4^+$ em repouso s , as células T $CD4^+$ específicas não infetadas ativadas x_1 , as células alvo não infetadas x_2 , as células infetadas y e os CTLs z . O modelo é dado pelas seguintes equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
\dot{s} &= \zeta - fs - rsy \\
\dot{x}_1 &= rsy - d_1x_1 - \beta_1x_1y \\
\dot{x}_2 &= \lambda - d_2x_2 - \beta_2x_2y \\
\dot{y} &= y(\beta_1x_1 + \beta_2x_2) - ay - pyz \\
\dot{z} &= \frac{cx_1yz}{\varepsilon x_1 + 1} - bz
\end{aligned} \tag{2.14}$$

As células de repouso são produzidas a uma taxa ζ , morrem a uma taxa fs e tornam-se células ativadas a uma taxa rsy . As células ativadas morrem a uma taxa d_1x_1 e tornam-se infetadas a uma taxa β_1x_1y . As células alvo suscetíveis são produzidas a uma taxa λ , morrem a uma taxa d_2x_2 e tornam-se infetadas a uma taxa β_2x_2y . As células infetadas decaem a uma taxa ay e são mortas por CTLs a uma taxa pyz . O CTL cresce a uma taxa $\frac{cx_1yz}{\varepsilon x_1 + 1}$. Finalmente, os CTLs degradam-se a uma taxa bz .

O número de reprodução do vírus é dado por $R_0 = \frac{\beta_2\lambda}{ad_2}$. A expansão de CTLs ocorre se $\frac{cx_1^*y^*}{\varepsilon x_1^* + 1} > b$, onde x_1^* e y_1^* denotam os valores de equilíbrio das células não infetadas ativadas e de células infetadas, na ausência de CTLs. Quando o vírus é controlado pelos CTLs, obtém-se o seguinte ponto de equilíbrio:

$$\begin{aligned}
s^{(1)} &= \frac{\zeta}{f + ry^{(1)}} \\
x_1^{(1)} &= \frac{B + \sqrt{B^2 - 4AC}}{2A} \\
x_2^{(1)} &= \frac{\lambda}{d_2 + \beta_2 y^{(1)}} \\
y^{(1)} &= \frac{b(x_1^{(1)} + 1)}{cx_1^{(1)}} \\
z^{(1)} &= \frac{\beta_1 x_1^{(1)} + \beta_2 x_2^{(1)} - 1}{p}
\end{aligned} \tag{2.15}$$

onde $A = (d_1c + b\beta_1)(rb + fc)$, $B = (b[c(\zeta r - f\beta_1 - rd_1) - 2rb\beta_1])$ e $C = rb(b\beta_1 - \zeta c)$.

Conclui-se que as células T CD4⁺ auxiliares são necessárias para gerar CTLs. Estas células são capazes de persistir sem estimulação antigénica contínua e são necessárias para eliminar a infeção ou para controlar a infeção a longo prazo.

2.6 Modelo de Wodarz e Bangham (2000)

Wodarz e Bangham [59] estudam um modelo básico para a replicação do vírus nas células T CD4⁺, considerando as células T CD4⁺ auxiliares ativadas pela proliferação, x , as células T CD4⁺ auxiliares infetadas, y e a resposta de CTL, z . Este modelo é dado pelo seguinte conjunto de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= (\eta + rxy)\left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - dx - \beta xy \\
\dot{y} &= \beta xy - ay - pyz \\
\dot{z} &= cy - bz
\end{aligned} \tag{2.16}$$

A maioria das células T CD4⁺ ativadas são ativadas em resposta à infeção a uma taxa de densidade dependente de $rxy\left(1 - \frac{x+y}{k}\right)$. Além disso, assume-se que as células T CD4⁺ são

ativadas e proliferam de forma independente da infecção a uma taxa de densidade dependente de $\eta(1 - \frac{x+y}{k})$. As células hospedeiras morrem a uma taxa dx e são infetadas pelo vírus a uma taxa βxy . As células infetadas morrem a uma taxa ay . A população de CTL cresce em resposta ao antígeno a uma taxa cy , decresce a uma taxa bz e matam as células infetadas a uma taxa pyz .

O número de reprodução do modelo é dado por $R_0 = \frac{\eta\beta k}{a(\eta+dk)}$. Quando $\eta = 0$, tem-se $R_0 = 0$, obtém-se o ponto de equilíbrio trivial, descrevendo a extinção do vírus, $E_1 = (x^{(1)}, y^{(1)}, z^{(1)}) = (0, 0, 0)$, que é sempre estável. Por outro lado, a persistência do vírus é descrito pelo equilíbrio E_2 , dado por:

$$\begin{aligned} x^{(2)} &= \frac{kpc[y^{(2)}(r-\beta)-d]+y^{(2)}abr}{y^{(2)}r(pc+b\beta)} \\ y^{(2)} &= \frac{A+\sqrt{A^2-4\beta bdk(r\beta b+pcr)}}{2(r\beta b+pcr)} \\ z^{(2)} &= \frac{cy^{(2)}}{b} \end{aligned} \quad (2.17)$$

onde $A = \beta bk(r - \beta) - abr$. Este ponto de equilíbrio é estável, se $y^{(2)} > \frac{d}{r\left(1 - \frac{y^{(2)}}{k}\right) - \beta}$. Na região em que os dois pontos coexistem e ambos são estáveis, as condições iniciais é que determinam a evolução da infecção.

Inclui-se no modelo anterior a transmissão por mitose, usando o termo $sy\left(1 + \frac{x+y}{k}\right)$, vem:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= (\eta + rxy)\left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy + sy\left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - ay - pyz \\ \dot{z} &= cy - bz \end{aligned} \quad (2.18)$$

O número de reprodução é dado por $R_0 = \frac{1}{a} \left(\frac{\beta\eta k}{\eta+dk} + \frac{sdk}{\eta+dk} \right)$. Se a taxa de ativação das células T CD4⁺ auxiliares se situa acima do limiar, ou seja, se $\eta > dk\frac{s-a}{a}$ a infecção persistente não pode ser mantida por meio da transmissão por mitose. Por outro lado, se o valor de η se encontra abaixo do limiar, ou seja, se $\eta < \frac{adk}{\beta k - a}$, a transmissão infecciosa por si só não pode manter a população do vírus. Na ausência da infecção, o ponto de equilíbrio trivial E_1 é alcançado. Se $R_0 > 1$, o vírus estabelece uma infecção, contudo o sistema pode mover-se para um de dois pontos de equilíbrio. A população de células T CD4⁺ auxiliares infetadas é controlada pelos CTLs, pelo que podem persistir sem a presença de células hospedeiras infetadas ativadas, convergindo para o seguinte ponto de equilíbrio E_3 :

$$\begin{aligned} x^{(3)} &= 0 \\ y^{(3)} &= \frac{bk(s-a)}{sb+pkc} \\ z^{(3)} &= \frac{kc(s-a)}{sb+pkc} \end{aligned} \quad (2.19)$$

Alternativamente, a população de células infetadas é controlada pelos CTLs, podendo coexistir com as células suscetíveis ativadas, sendo este estado descrito pelo ponto de equilíbrio E_4 :

$$\begin{aligned}
x^{(4)} &= \frac{kcp(y^{(4)}(r-\beta)-d)+y^{(4)}b(ar-s\beta)-sbd}{y^{(4)}r(\beta b+cp)} \\
y^{(4)} &= \frac{B+\sqrt{B^2-4bd(\beta k-s)(\beta br+pcr)}}{2(\beta br+pcr)} \\
z^{(4)} &= \frac{cy^{(4)}}{b}
\end{aligned} \tag{2.20}$$

onde $B = \beta bk(r - \beta) - b(ar - s\beta)$. O equilíbrio E_4 é estável e a população de células T CD4⁺ não infectadas ativas persistem se $r > \frac{[k\beta b(s-a)+d(sb+pkc)](sb+pkc)}{bk(s-a)(pkc+ba)}$.

Para concluir, os modelos sugerem que o vírus HIV não se espalha por mitose, mas por infectar os macrófagos. Consequentemente, o número de células auxiliares suscetíveis é elevado na presença de uma forte resposta de CTLs e provoca alterações que se podem acumular rapidamente na população de vírus.

2.7 Modelo de Culshaw e Ruan (2000)

Culshaw e Ruan [17] reduzem a dimensão do sistema apresentado por Perelson, Kirschner e Boer [44]. Este sistema é constituído por três equações e assume-se que todas as células infectadas são capazes de produzir vírus. O modelo obtido é o seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+I}{T_{max}}\right) - k_1 VT \\
\frac{dI}{dt} &= k'_1 VT - \mu_I I \\
\frac{dV}{dt} &= N\mu_b I - k_1 VT - \mu_V V
\end{aligned} \tag{2.21}$$

Denota-se por $T(t)$ a concentração de células T CD4⁺ saudáveis no tempo t , $I(t)$ a concentração de células T CD4⁺ infectadas e $V(t)$ a concentração de vírus HIV livre, s é a fonte de precursores de células T CD4⁺, μ_T é a taxa de mortalidade natural das células T CD4⁺, r é sua taxa de crescimento e T_{max} é o limite máximo do seu número. O parâmetro k_1 representa a taxa de infeção de células T CD4⁺ com o vírus livre, k'_1 é a velocidade a que as células infectadas se tornam ativamente infectadas. O rácio $\frac{k'_1}{k_1}$ é a proporção de células T CD4⁺ que são ativamente infectadas. O termo μ_I é a taxa de mortalidade das células infectadas e μ_b é a taxa de mortalidade por lise das células infectadas. São libertadas N partículas de vírus por cada célula de lise. Finalmente, μ_V é a taxa de mortalidade das partículas de vírus. Na ausência de vírus, a população de células T CD4⁺ tem um equilíbrio estacionário dado por:

$$T_0 = \frac{r - \mu_T + [(r - \mu_T)^2 + 4rsT_{max}^{-1}]^{1/2}}{2rT_{max}^{-1}} \tag{2.22}$$

Assim as condições iniciais razoáveis para a infeção por vírus livres são $T(0) = T_0$, $I(0) = 0$ e $V(0) = V_0$. O sistema (2.21) tem dois pontos de equilíbrio: o ponto de equilíbrio livre de doença, $E_0 = (T_0, 0, 0)$ e o ponto de equilíbrio endémico $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V})$, onde

$$\begin{aligned}
\bar{T} &= \frac{\mu_V \mu_I}{k'_1 N \mu_b - k_1 \mu_I} \\
\bar{I} &= \frac{k'_1 \bar{T} \bar{V}}{\mu_I} \\
\bar{V} &= \frac{\mu_I [(s + (r - \mu_T) \bar{T}) T_{max} - r \bar{T}^2]}{\bar{T} [k'_1 r \bar{T} + k_1 \mu_I T_{max}]}
\end{aligned} \tag{2.23}$$

O parâmetro de bifurcação é N . Quando $N < N_{crit} = \frac{\mu_I(\mu_V + k_1 T_0)}{k'_1 \mu_b T_0}$, o equilíbrio livre de doença E_0 é estável e o equilíbrio endêmico \bar{E} não existe. Quando $N = N_{crit}$, os equilíbrios livre de doença e endêmico colidem e existe uma bifurcação transcítica. Quando $N > N_{crit}$, E_0 torna-se instável e \bar{E} existe. Estuda-se a estabilidade local do equilíbrio endêmico \bar{E} quando $N > N_{crit}$. Para tal, considera-se o sistema (2.21) linearizado em \bar{E} . A matriz da linearização em torno de \bar{E} é dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -\left(\mu_T + \frac{r(2\bar{T} + \bar{I})}{T_{max}} + k_1 \bar{V} - r\right) & -\frac{r\bar{T}}{T_{max}} & -k_1 \bar{T} \\ k'_1 \bar{V} & -\mu_I & k'_1 \bar{T} \\ -k_1 \bar{V} & N\mu_b & -(k_1 \bar{T} + \mu_v) \end{bmatrix}$$

A equação caraterística do sistema linearizado é $\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + (a_2 + a_4) \lambda + (a_3 + a_5) = 0$, onde:

$$\begin{aligned}
a_1 &= \mu_I + \mu_V + k_1 \bar{T} + M \\
a_2 &= M(k_1 \bar{T} + \mu_I + \mu_V) + \mu_I(\mu_V + k_1 \bar{T}) - k'_1 \bar{T} \bar{V} \\
a_3 &= k'_1 \bar{T} \left(k_1 N \mu_b \bar{V} + \frac{r \mu_V \bar{V}}{T_{max}} - M N \mu_b \right) \\
a_4 &= k'_1 \bar{T} \left(\frac{r \bar{V}}{T_{max}} - N \mu_b \right) \\
a_5 &= M \mu_I (\mu_V + k_1 \bar{T}) - \mu_I k_1^2 \bar{T} \bar{V}
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Considera-se $M = \mu_T + \frac{r(2\bar{T} + \bar{I})}{T_{max}} + k_1 \bar{V} - r$. Pelo critério Routh-Hurwitz, sabe-se que todos os valores próprios da equação caraterística têm parte real negativa se e somente se $a_1 > 0$, $a_3 + a_5 > 0$ e $a_1(a_2 + a_4) - (a_3 + a_5) > 0$. Conclui-se que o ponto de equilíbrio endêmico \bar{E} é assintoticamente estável se as desigualdades anteriores forem satisfeitas.

Introduz-se no sistema (2.21) um atraso de tempo para representar a fase de infecção do vírus. O modelo obtido é o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias com atraso:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T(t) + r T(t) \left(1 - \frac{T(t) + I(t)}{T_{max}} \right) - k_1 T(t) V(t) \\
\frac{dI}{dt} &= k'_1 T(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_I I(t) \\
\frac{dV}{dt} &= N \mu_b I(t) - k_1 T(t) V(t) - \mu_V V(t)
\end{aligned} \tag{2.25}$$

com os seguintes valores iniciais $T(\theta) = T_0$, $I(0) = 0$ e $V(\theta) = V_0$ com $\theta \in [-\tau, 0]$. Todos os parâmetros têm o mesmo significado que no sistema (2.21). A constante positiva τ representa a duração do atraso em dias.

Os pontos de equilíbrio são o ponto de equilíbrio livre de doença, $E_0 = (T_0, 0, 0)$ e o ponto de equilíbrio endêmico $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V})$, onde \bar{T} , \bar{I} e \bar{V} são os mesmos do sistema (2.21). O ponto de equilíbrio livre de doença E_0 é instável quando $\tau = 0$ e $N > N_{crit}$, logo a incorporação do atraso não afeta a instabilidade. Assim, E_0 é instável se $N > N_{crit}$, que é também a condição de viabilidade para o ponto de equilíbrio \bar{E} . Para estudar a estabilidade deste ponto, define-se: $x(t) = T(t) - \bar{T}$, $y(t) = I(t) - \bar{I}$ e $z(t) = V(t) - \bar{V}$. Em seguida, determina-se o sistema linearizado de (2.25) no ponto \bar{E} :

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= -\left(\mu_T + \frac{2r\bar{T} + r\bar{I}}{T_{max}} + k_1\bar{V} - r\right)x(t) - \frac{r\bar{T}}{T_{max}}y(t) - k_1\bar{T}z(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= k'_1\bar{V}x(t - \tau) - \mu_I y(t) + k_1\bar{T}z(t - \tau) \\ \frac{dz(t)}{dt} &= -k_1\bar{V}x(t) + N\mu_b y(t) - (k_1\bar{T} + \mu_V)z(t) \end{aligned} \quad (2.26)$$

Expressa-se o sistema anterior em forma de matriz:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \end{pmatrix} = A_1 \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \end{pmatrix} + A_2 \begin{pmatrix} x(t - \tau) \\ y(t - \tau) \\ z(t - \tau) \end{pmatrix} \quad (2.27)$$

As matrizes A_1 e A_2 são dadas por:

$$A_1 = \begin{bmatrix} -M & -\frac{r\bar{T}}{T_{max}} & -k_1\bar{T} \\ 0 & -\mu_I & 0 \\ -k_1\bar{V} & N\mu_b & -(k_1\bar{T} + \mu_V) \end{bmatrix}$$

$$A_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ k'_1\bar{V} & 0 & k_1\bar{T} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

O valor de M é o mesmo que o definido para o sistema (2.21). A equação característica do sistema (2.26) é dada por: $\Delta(\lambda) = |\lambda I - A_1 - e^{-\lambda\tau} A_2| = 0 \Leftrightarrow \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3e^{-\lambda\tau} + a_4\lambda e^{-\lambda\tau} + a_5 = 0$, onde a_i são definidos como no sistema (2.21). Sabe-se que \bar{E} é assintoticamente estável se todas as raízes da equação característica tiverem parte real negativa. Primeiro, observa-se que é uma equação transcendental e tem uma infinidade de valores próprios. Em segundo lugar, uma vez que é transcendental o clássico critério de Routh-Hurwitz não pode ser usado. Então estuda-se a distribuição das raízes da equação transcendental analiticamente. O ponto de partida é assumir que o ponto de equilíbrio \bar{E} é estável para o modelo (2.21) e deriva-se as condições sobre os parâmetros para assegurar que o ponto de equilíbrio seja estável no modelo com atraso. Para continuar, considera-se que $\tau = 0$ na equação característica e obtêm-se a equação característica do modelo (2.21) e assume-se que todas as raízes têm parte real negativa. Pelo teorema de Rouché's e a continuidade em τ , a equação transcendental tem raízes com parte real positiva se e somente se tiver raízes imaginárias puras. Estuda-se as raízes imaginárias puras, para tal denota-se $\lambda = \eta(n) + i\omega(t)$, com $\omega > 0$, os valores próprios da equação característica. Uma vez que o equilíbrio é estável no modelo (2.21), resulta que $\eta(0) < 0$ quando $\tau = 0$. Por continuidade, se $\tau > 0$ for suficientemente pequeno então $\eta(\tau) < 0$ e \bar{E} é ainda estável. Se $\eta(\tau_0) = 0$ para determinado valor $\tau_0 > 0$, de modo que $\lambda = i\omega(\tau_0)$ seja uma raiz imaginária pura, logo \bar{E}

perde a sua estabilidade e, eventualmente, torna-se instável quando $\eta(\tau)$ se torna positivo. Por outras palavras, se um tal $\omega(\tau_0)$ não existe, ou seja, se a equação característica não tem raízes imaginárias puras para todos os atrasos, o ponto de equilíbrio \bar{E} é sempre estável. Então $i\omega$, com $\omega > 0$ é uma raiz da equação se e só se

$$-i\omega^3 - a_1\omega^2 + ia_2\omega + a_3(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau) + a_4\omega(\sin\omega\tau + i\cos\omega\tau) + a_5 = 0 \quad (2.28)$$

Separando a parte real e a parte imaginária obtém-se:

$$\begin{aligned} a_1\omega^2 - a_5 &= a_3\cos\omega\tau + a_4\omega\sin\omega\tau \\ \omega^3 - a_2\omega &= -a_3\sin\omega\tau + a_4\omega\cos\omega\tau \end{aligned} \quad (2.29)$$

Soma-se os quadrados de ambas as equações, obtendo-se:

$$\omega^6 + (a_1^2 - 2a_2)\omega^4 + (a_2^2 - 2a_1a_5 - a_4^2)\omega^2 + (a_5^2 - a_3^2) = 0 \quad (2.30)$$

Supondo $z = \omega^2$, $\alpha = a_1^2 - 2a_2$, $\beta = a_2^2 - 2a_1a_5 - a_4^2$ e $\gamma = a_5^2 - a_3^2$ então a equação (2.30) é a seguinte:

$$h(z) = z^3 + \alpha z^2 + \beta z + \gamma = 0 \quad (2.31)$$

Assume-se que $\gamma \geq 0$, pois se $\gamma \geq 0$ e $\beta > 0$, então a equação característica não tem raízes reais positivas. De facto, observe-se que $\frac{dh(z)}{dz} = 3z^2 + 2\alpha z + \beta$. Calcula-se $\frac{dh(z)}{dz} = 0$ e conclui-se que as raízes desta equação são:

$$z_{1,2} = \frac{-\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - 3\beta}}{3} \quad (2.32)$$

Se $\beta > 0$, então $\alpha^2 - 3\beta < \alpha^2$, ou seja, $\sqrt{\alpha^2 - 3\beta} < \alpha$. Deste modo, nem z_1 nem z_2 são positivas. Uma vez que $h(0) = \gamma \geq 0$, então a equação (2.31) não tem raízes positivas. A análise efetuada é resumida pela seguinte proposição:

Suponha-se que:

1. $a_1 > 0$, $a_3 + a_5 > 0$, $a_1(a_2 + a_4) - (a_3 + a_5) > 0$;
2. $\gamma \geq 0$ e $\beta > 0$

Então o ponto \bar{E} do modelo (2.25) é absolutamente estável, isto é, \bar{E} é assintoticamente estável para todo $\tau \geq 0$.

Por outro lado, se $\gamma < 0$, então na equação (2.31), $h(0) < 0$ e $\lim_{z \rightarrow \infty} h(z) = \infty$. Logo a equação tem pelo menos uma raiz positiva, denota-se por z_0 . Se $\beta < 0$, então $\sqrt{\alpha^2 - 3\beta} > \alpha$, pelo que $z_1 > 0$, logo existe uma raiz positiva. Isto implica que a equação característica tem um par de raízes imaginárias puras. Assume-se que $\lambda(\tau)$ é valor próprio da equação característica se $\eta(\tau_0) = 0$ e $\omega(\tau_0) = \omega_0$, logo

$$\tau_j = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left(\frac{a_4\omega_0^4 + (a_1a_3 - a_2a_4)\omega_0^2 - a_3a_5}{a_3^2 + a_4^2\omega_0^2} \right) + \frac{2j\pi}{\omega_0}, \quad j = 0, 1, 2, \dots \quad (2.33)$$

Adicionalmente, pode-se verificar que se mantém a seguinte condição de transversalidade:

$$\frac{d}{d\tau} \operatorname{Re} \lambda(\tau) \Big|_{\tau=\tau_0} = \frac{d}{d\tau} \eta(\tau) \Big|_{\tau=\tau_0} > 0 \quad (2.34)$$

Por continuidade, a parte real de $\lambda(\tau)$ torna-se positiva quando $\tau > \tau_0$ e ponto de equilíbrio torna-se instável. Além disso, ocorre uma bifurcação de Hopf quando τ passa o valor crítico τ_0 . A análise pode ser resumida na seguinte proposição:

Suponha-se que:

1. $a_1 > 0$, $a_3 + a_5 > 0$ e $a_1(a_2 + a_4) - (a_3 + a_5) > 0$

Se

2. $\gamma < 0$

ou

3. $\gamma \geq 0$ e $\beta < 0$

Então o ponto \bar{E} do modelo (2.25) é assintoticamente estável quando $\tau < \tau_0$ e instável quando $\tau > \tau_0$, onde

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left(\frac{a_4 \omega_0^4 + (a_1 a_3 - a_2 a_4) \omega_0^2 - a_3 a_5}{a_3^2 + a_4^2 \omega_0^2} \right) \quad (2.35)$$

Quando $\tau = \tau_0$, ocorre uma bifurcação de Hopf, como tal, uma família de soluções periódicas bifurca a partir de \bar{E} .

Conclui-se que a incorporação de um atraso no modelo pode numa fase inicial causar algumas oscilações na dinâmica das células T CD4⁺ e do vírus, mas a longo prazo estas dinâmicas tendem para o ponto de equilíbrio endêmico.

2.8 Modelo de Wodarz e Nowak (2000)

Wodarz e Nowak [62] analisam a dinâmica das respostas CTLs antivirais e, para tal, consideram um modelo básico da infecção do vírus, baseado em [64], tendo em conta as células não infetadas x e as células infetadas y . Supõem ainda que os CTLs consistem em duas populações: as células precursoras w e as células efetoras z , obtendo o modelo enunciado pelas seguintes equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy - ay - pyz \\ \dot{w} &= cyw(1 - q) - bw \\ \dot{z} &= cqyw - hz \end{aligned} \quad (2.36)$$

As células alvo são produzidas a uma taxa λ , morrem a uma taxa dx e são infetadas por vírus a uma taxa βxy . As células infetadas morrem a uma taxa ay e são mortas por células CTLs efetoras a uma taxa pyz . O p é a taxa de lise das células infetadas. Em contacto com o antigénio, os CTLp proliferam a uma taxa cyw e diferenciam-se em células efetoras a uma taxa $cqyw$. Os CTL precursoros morrem a uma taxa bw e os efetores morrem a uma taxa hz . Os CTLp são caracterizados por um tempo médio de vida de $\frac{1}{b}$.

Se o número de reprodução do vírus, que é dado por $R_0 = \frac{\beta \lambda}{da}$, for maior do que a unidade, o vírus pode estabilizar uma infecção persistente. Assim, a replicação do vírus, na ausência da imunidade é descrita pelo equilíbrio: $(x^{(1)}, y^{(1)}, w^{(1)}, z^{(1)}) = (\frac{a}{\beta}, \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta}, 0, 0)$.

Se a resposta dos CTL for suficientemente forte para expandir, isto é se $c(1-q)y^{(1)} > b$, o sistema converge para o seguinte equilíbrio:

$$\begin{aligned} x^{(2)} &= \frac{\lambda c(1-q)}{dc(1-q)+b\beta} \\ y^{(2)} &= \frac{b}{c(1-q)} \\ w^{(2)} &= \frac{z^{(2)}h(1-q)}{bq} \\ z^{(2)} &= \frac{\beta x^{(2)}-a}{p} \end{aligned} \tag{2.37}$$

Para valores baixos de b , o sistema leva muito tempo a convergir para o equilíbrio. Depois de uma fase inicial transiente, a dinâmica converge para um estado de quase-estacionaridade, $y^{(1)} = \frac{\lambda}{a} - \frac{d}{\beta}$. O vírus no seu estado de quase-estacionaridade pode ser aproximado por $\hat{y} = ay^{(2)}$, onde $a > 1$. Porém depois de um período de tempo $\frac{1}{b}$, o sistema converge para o equilíbrio, $y^{(2)}$.

Os autores alteraram o modelo anterior para incluir clones múltiplos de CTL ($i = 1, \dots, n$) específicos para diferentes tipos da população do vírus. Assume-se que os clones de CTL se caracterizam por uma diferente capacidade de resposta ao antigénio c_i e por diferentes taxas de lise celular p_i . Estas duas taxas podem ser correlacionadas, obtendo-se o seguinte modelo:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy - ay - y \sum_{i=1, \dots, n} p_i z_i \\ \dot{w}_i &= c_i y w_i (1-q) - b w_i \\ \dot{z}_i &= c_i q y w_i - h z_i \end{aligned} \tag{2.38}$$

Pode-se ordenar os clones pelas suas habilidades competitivas, expressadas pelo valor do c_i : $c_1 > c_2 > c_3 > \dots > c_n$. Pelo que, se y estiver no seu ponto de equilíbrio, w_i diminui de acordo com uma taxa exponencial, descrita por $w_i(t) = e^{-b(1-\frac{c_i}{c_1})t}$. No entanto, se b for muito pequeno, o sistema leva muito tempo a convergir para o seu valor de equilíbrio. Neste caso, o sistema permanece num estado de quase-estacionaridade durante um período de tempo de cerca de $\frac{1}{b}$. O vírus, no seu estado de quase-estacionaridade, tem as mesmas propriedades que o vírus no seu estado de equilíbrio, mas é caracterizado por um valor superior, ou seja, $\hat{y} = \alpha \frac{b}{c(1-q)}$, onde $\alpha > 1$. Neste caso, w_i decresce a uma taxa $w_i(t) = e^{-b(1-\frac{c_i}{c_1})\alpha t}$. Assim, o clone de CTL persiste, se $c_i \alpha > c_1$.

Alguns vírus requerem ativação das suas células alvo, a fim de completar o seu ciclo de replicação. Pode-se usar o modelo básico descrevendo a dinâmica entre a replicação do vírus e os CTLs, obtendo-se:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{\lambda y}{\varepsilon y + 1} - dx - \beta xy \\ \dot{y} &= \beta xy - ay - pyz \\ \dot{w} &= cyw(1-q) - bw \\ \dot{z} &= cqyw - hz \end{aligned} \tag{2.39}$$

Neste modelo, a taxa de produção de células alvo não é constante, depende do nível de carga

de vírus fornecido por um estímulo de ativação. O equilíbrio que descreve a replicação do vírus persistente na presença de uma resposta de CTL é o seguinte:

$$\begin{aligned}
 x^* &= \frac{\lambda bc(1-q)}{[c(1-q)+b][dc(1-q)+b\beta]} \\
 y^* &= \frac{b}{c(1-q)} \\
 w^* &= \frac{z^* h}{c p y^*} \\
 z^* &= \frac{\beta x^* - a}{p}
 \end{aligned} \tag{2.40}$$

A presença de CTLs dirigidos contra epítomos múltiplos pode indicar duas situações alternativas, dependendo da quantidade de vírus no paciente. Se a quantidade de vírus é baixa, a presença de CTLs de memória são de longa duração, na ausência de antigénio e têm potencial para controlar a replicação do vírus, a longo prazo. Se a quantidade de vírus é elevada, a presença de CTLs dirigidos a múltiplos epítomos indicam a heterogeneidade da população de vírus causada pela variação antigénica.

2.9 Modelo de Perelson (2002)

Perelson estudou a dinâmica da transmissão do HIV [43]. O modelo que descreve a dinâmica do vírus, baseado em [6], é o seguinte:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= \lambda - dT - kVT \\
 \frac{dI}{dt} &= kVT - \delta I \\
 \frac{dV}{dt} &= pI - cV
 \end{aligned} \tag{2.41}$$

O modelo considera um conjunto de células suscetíveis à infeção, T, uma população de células infetadas, I, e as partículas de vírus livre, V. As células alvo são infetadas pelo vírus a uma taxa constante k , são produzidas a uma taxa λ e morrem a uma taxa d . As células infetadas produzem novos viriões a uma taxa p e morrem a uma taxa δ . Os viriões são eliminados a uma taxa c . O tempo médio de vida de uma célula infetada é $\frac{1}{\delta}$. Se uma célula infetada produz um total de N viriões durante a sua vida útil, a taxa média de produção de vírus por célula é $p = N\delta$. Se $p > cV$, então a quantidade de vírus no organismo aumenta e se, por outro lado, $p < cV$, a quantidade de vírus no organismo irá diminuir.

A partir das estimativas de c e δ , conclui-se que os limites superiores para a meia-vida dos viriões é $t_{\frac{1}{2}} = \ln \frac{2}{c}$ e para a meia-vida das células produtivamente infetadas é $t_{\frac{1}{2}} = \ln \frac{2}{\delta}$. Supõe-se que inicialmente as células estão todas não infetadas e, em seguida, introduz-se uma pequena quantidade de vírus. Para que se possa analisar os efeitos de um fármaco modifica-se o sistema anterior. Assim, na presença das drogas, as equações do modelo são as seguintes:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= \lambda - dT - (1 - \varepsilon_{RT})kV_I T \\
\frac{dI}{dt} &= (1 - \varepsilon_{RT})kV_I T - \delta I \\
\frac{dV_I}{dt} &= (1 - \varepsilon_{PI})pI - cV_I \\
\frac{dV_{NI}}{dt} &= \varepsilon_{PI}pI - cV_{NI}
\end{aligned} \tag{2.42}$$

Denota-se por ε_{RT} e ε_{PI} a eficácia dos inibidores de transcriptase reversa, RT, e a eficácia dos inibidores de protease, PI, e V_I e V_{NI} a concentração de vírus infeccioso e não-infeccioso, respetivamente. A quantidade total de vírus é dada por $V = V_I + V_{NI}$.

Denota-se por V_0 o estado de equilíbrio do vírus e obtém-se a seguinte fórmula para a diminuição da quantidade de vírus no organismo:

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c-\delta} \left[\frac{cV_0}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right] \tag{2.43}$$

A modelação matemática permite melhorar a compreensão da dinâmica de células T CD4⁺ e a resposta imunitária subjacente. O sucesso da descrição da dinâmica do vírus HIV e das células T CD4⁺ é devido, em parte, à disponibilidade de dados quantitativos altamente fiáveis.

2.10 Modelo de Wodarz e Nowak (2002)

Wodarz e Nowak [63] partiram de um modelo básico para a dinâmica do vírus dado em [6] e desenvolveram um modelo matemático que capta a dinâmica da fuga antigénica:

$$\begin{aligned}
\frac{dv_i}{dt} &= v_i(r - px_i - sz) & i = 1, \dots, n \\
\frac{dx_i}{dt} &= kv_i - bx_i - uvx_i & i = 1, \dots, n \\
\frac{dz}{dt} &= k'v - bz - uvz
\end{aligned} \tag{2.44}$$

O modelo apresenta três tipos de variáveis: v_i denota o tamanho da população de vírus mutantes i , x_i denota a resposta imunitária especificamente dirigida contra a estirpe do vírus i e z representa o grupo de respostas imunes específicas, dirigidas contra todos os diferentes vírus mutantes. O número total de diferentes estirpes de vírus é dado por n . Denota-se por v o total da população de vírus, $v = \sum v_i$. O parâmetro r representa a taxa média de replicação de todas as diferentes estirpes de vírus; p representa a eficácia das respostas imunes e k a taxa específica à qual eles são invocados, similarmemente s denota a eficácia dos grupos específicos das respostas imunes e k' é a taxa à qual eles são invocados. O parâmetro u caracteriza a capacidade do vírus de prejudicar as respostas imunes. O modelo permite obter a equação para a população total de vírus:

$$\frac{dv}{dt} = v \left(r - \frac{pkv}{b+uv} D - \frac{sk'v}{b+uv} \right)$$

Assume-se que x_i converge para $x_i^* = \frac{kv_i}{b+uv}$ e z converge para $z^* = \frac{k'v}{b+uv}$, num curto espaço de tempo. Por outro lado, denota-se por D , o índice de Simpson, vem $D = \sum (\frac{v_i}{v})^2$. Se

houver apenas uma estirpe do vírus, então $D = 1$. Se, por outro lado, existirem n estirpes presentes, todos apresentam exatamente a mesma abundância, então $D = \frac{1}{n}$. Da última equação, concluí-se que v converge para $v^* = \frac{rb}{sk' + pkD - ru}$.

Pela análise do modelo, se $ru > sk' + pk$, não há nenhuma fase assintomática e a população de vírus replica-se a níveis altos. Por outro lado, se $sk' > ru$ não há uma infecção crónica. Se $sk' + pk > ru > sk'$ é possível controlar a replicação do vírus, mas o grupo de respostas específicas não são capazes de o fazer. A transição crítica ocorre em $D \frac{ru - sk'}{pk}$, após este valor, a população total de vírus cresce sem barreiras.

O modelo para a dinâmica da infecção do HIV mostra como um modelo simples pode ser aplicado a dados a fim de medir parâmetros cruciais. O modelo matemático permite considerar novas hipóteses sobre o mecanismo de progressão da doença e os novos princípios subjacentes do controlo imunológico. Estas perceções são aplicadas para controlar o HIV a longo prazo.

Modelo de controlo de HIV mediado por CTL

O modelo matemático para as dinâmicas de comprometimento imunológico, tendo como ponto de partida os modelos [6] e [64], é:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv \\ \dot{w} &= cxyw - cqyw - bw \\ \dot{z} &= cqyw - hz \end{aligned} \tag{2.45}$$

No modelo, x denota as células do sistema imunológico que são suscetíveis ao HIV, w representa a população de CTL precursora ou CTLp e z designa a população efetora ou CTLe. Os CTLp proliferam em resposta à estimulação antigénica e depois diferenciam-se em efetores. Os CTLp proliferam a uma taxa $cxyw$ e morrem a uma taxa bw . A diferenciação em efetores ocorre a uma taxa $cqyw$. Finalmente, os CTLe morrem a uma taxa hz .

Se a taxa de replicação for lenta e se situa abaixo do limiar, o grau de insuficiência imune será fraca e os CTLs de memória estabilizam, logo a infecção será controlada a longo prazo. Se a taxa de replicação do vírus for elevada e situar-se acima do limiar, os CTLs de memória não estabilizam e a longo prazo o vírus pode não ser controlado. Se a taxa de replicação do vírus apresentar um valor intermédio, ambos os resultados da infecção são possíveis. Por um lado, se o número inicial de CTLs for baixo, é provável que a doença progrida. Por outro lado, se o número inicial de CTLs for elevado, então a longo prazo o controlo da infecção será alcançado.

Este modelo sugere que a terapia precoce pode alterar substancialmente a dinâmica entre o HIV e o sistema imunitário, como tal, o controlo do vírus pode ser alcançado.

2.11 Modelo de Komarova, Barnes, Klenerman e Wodarz (2003)

Komarova, Barnes, Klenerman e Wodarz [32] estudam a dinâmica entre uma infecção imunossupressora e as respostas imunes antivirais, considerando um modelo que contém duas

variáveis: a população de vírus y e a população de células imunitárias z . Pressupõe-se que o grau de expansão imune depende da quantidade de vírus e inibe o crescimento do vírus. O modelo é dado pelo seguinte par de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}\dot{y} &= yg_r(y) - yz \\ \dot{z} &= zf(y)\end{aligned}\tag{2.46}$$

A população de vírus cresce a uma taxa descrita pela função $g_r(y)$. Esta é uma função que depende da quantidade de vírus y e do parâmetro r . Este parâmetro denota-se como a taxa de replicação viral. A população de vírus torna-se inibida pela resposta imune a uma taxa yz . A expansão imune é determinada pela quantidade de vírus y e é descrita pela função $f(y)$. A única suposição é que o crescimento do vírus é dependente da densidade.

Para que se obtenha os resultados pretendidos, $g_r(y)$ deve satisfazer:

1. $g_r(0) > 0$,
2. $\frac{\partial g_r}{\partial y} < 0 \quad \forall y$,
3. Existe $y^* > 0$ tal que $g_r(y^*) = 0$,
4. $\frac{\partial g_r(y)}{\partial r} > 0 \quad \forall r, y$.

enquanto $f(y)$ deve satisfazer:

1. Existem apenas dois valores $y_1, y_2 > 0$ tal que $f(y_1) = f(y_2) = 0$,
2. $\frac{\partial f}{\partial y} > 0$ para $y = y_1$ e $\frac{\partial f}{\partial y} < 0$ para $y = y_2$.

Concluí-se que este modelo apresenta quatro pontos de equilíbrio: $S_0 : (y, z) = (0, 0)$; $S_i : (y, z) = (y_1, g_r(y_1))$; $\bar{S}_i : (y, z) = (y_2, g_r(y_2))$ e $S_v : (y, z) = (y_*, 0)$.

Se $r < r_1$, sendo r_1 a solução da equação $g_{r_1}(0) = 0$, então o ponto de equilíbrio S_0 é estável. Por outro lado, se $r_1 < r < r_2$, sendo r_2 a solução da equação $g_{r_2}(y_1) = 0$, então o ponto de equilíbrio S_v é estável. Pelo que, se $r_2 < r < r_3$, dado que r_3 é a solução da equação $g_{r_3}(y_2) = 0$, então o ponto de equilíbrio S_i é estável. Por fim, se $r > r_3$, então quer o ponto de equilíbrio S_v quer o ponto de equilíbrio S_i são estáveis. O ponto de equilíbrio \bar{S}_i é estável para valores que não são relevantes biologicamente.

A melhor estratégia é interromper o tratamento quando as respostas imunes estão em torno do seu valor máximo. O cessar do tratamento leva a que o sistema convirja para o resultado de controlo imunológico, caso o nível de respostas imunes se encontre acima do limiar. Se o nível de respostas imunitárias não se encontrar acima do limiar, quando o tratamento for interrompido, o sistema converge para o equilíbrio de pré-tratamento. Neste caso, a replicação de drogas e as interrupções da terapia podem resultar, a longo prazo, no controlo do vírus. Embora o controlo a longo prazo do HIV, provavelmente, exija uma combinação de tratamento com medicamentos e a vacinação.

Um exemplo do tipo de modelo apresentado anteriormente é o modelo que contém a dinâmica de duas populações: a de vírus y e a resposta imune específica do vírus que pode controlar a infeção a longo prazo z . O modelo é o seguinte:

$$\begin{aligned}\dot{y} &= ry \left(1 - \frac{y}{k}\right) - ay - pyz \\ \dot{z} &= \frac{czy}{1+\epsilon y} - qyz - bz\end{aligned}\quad (2.47)$$

A população do vírus cresce a uma taxa de densidade dependente de $ry \left(1 - \frac{y}{k}\right)$. O parâmetro r representa a taxa de replicação do vírus, enquanto o parâmetro k representa o limite máximo do número de células. A população de vírus morre a uma taxa ay e torna-se inibida pela resposta imune a uma taxa pyz . A resposta imune expande-se a uma taxa $\frac{czy}{1+\epsilon y}$. A população de vírus inibe a resposta imunitária a uma taxa qyz . Finalmente, na ausência de estimulação antigénica, a resposta imune diminui a uma taxa bz .

O modelo apresenta os seguintes pontos de equilíbrio: $S_0 : (y, z) = (0, 0)$; $S_i : (y, z) = (y_1, z_1)$; $\bar{S}_i : (y, z) = (y_2, z_2)$ e $S_v : (y, z) = \left(k \left(1 - \frac{a}{r}\right), 0\right)$, com $y_{1,2} = \frac{c-q-b\epsilon \mp \sqrt{(c-q-b\epsilon)^2 - 4qbc\epsilon}}{2\epsilon q}$ e $z_{1,2} = \frac{1}{p} \left[r \left(1 - \frac{y_{1,2}}{k}\right) - a\right]$. O ponto de equilíbrio \bar{S}_i é instável. Se $0 < r < a$, então o sistema converge para S_0 . Se $a < r < \frac{a}{1-\frac{y_1}{k}}$, o sistema converge para S_v . Por outro lado, se $\frac{a}{1-\frac{y_1}{k}} < r < \frac{a}{1-\frac{y_2}{k}}$, então o sistema converge para S_i . Por fim, se $r > \frac{a}{1-\frac{y_2}{k}}$, então os pontos de equilíbrio S_i e S_v são estáveis.

Finalmente, é importante salientar que os resultados não dependem das formas específicas das equações que descrevem o crescimento do vírus e da resposta imune, mas sim dos pressupostos definidos inicialmente para o caso geral.

2.12 Modelo de Altes, Ribeiro e Boer (2003)

Altes, Ribeiro e Boer estudam um modelo determinístico para a infeção do HIV [4], descrevendo a dinâmica de quatro populações de células: as células alvo T, os clones das células T CD4⁺ específicas do HIV H_1 e H_2 e as células infetadas I. Vem:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \sigma - \delta_T T - \beta ITN(H_1, H_2) \\ \frac{dH_1}{dt} &= \sigma_H + \frac{\alpha IH_1}{\gamma_1 + I} - \varepsilon H_1^2 - \beta_H IH_1 N(H_1, H_2) \\ \frac{dH_2}{dt} &= \sigma_H + \frac{\alpha IH_2}{\gamma_2 + I} - \varepsilon H_2^2 - \beta_H IH_2 N(H_1, H_2) \\ \frac{dI}{dt} &= I[\beta T + \beta_H(H_1 + H_2)]N(H_1, H_2) - \delta_I I - K(H_1, H_2)I\end{aligned}\quad (2.48)$$

Assume-se que $N(H_1, H_2) = \frac{1}{1+n_1 H_1 + n_2 H_2}$, $K(H_1, H_2) = k_1 H_1 + k_2 H_2$, $\gamma_2 = g\gamma_1$ e $g > 1$. As células T são produzidas a uma taxa σ , morrem a uma taxa δ_T e são infetadas por vírus a uma taxa $\beta IN(H_1, H_2)$. A componente não lítica da resposta imune é refletida na proteção de células alvo, através do termo $N(H_1, H_2)$ limitando a infeção, em que n_1 e n_2 referem-se às forças das respostas não líticas geradas através dos clones das célula T, H_1 e H_2 , respetivamente. A componente lítica é descrita pelo termo $K(H_1, H_2)I$. As células auxiliares das células T CD4⁺, H_i , são produzidas em níveis muito baixos, σ_H . A proliferação satura-se como função do antigénio e é dada por $\frac{\alpha IH_i}{\gamma_i + I}$. Percebe-se que quanto menor for o i , menor é a concentração de antigénio necessária para extrair uma resposta imunitária. O número de células T auxiliares é controlado pelo termo εH_i^2 , dependente da densidade de morte. Estas células são infetadas a uma taxa $\beta_H IN(H_1, H_2)$ e presume-se que as células específicas do HIV percam a sua função auxiliar após a infeção.

Este modelo apresenta três cenários. No primeiro apresenta-se um sistema com um clone apenas, definido por um valor muito elevado de g . Neste caso, o segundo clone não se pode expandir por causa da sua pobre avidéz. No segundo cenário, ambos os clones podem ser extraídos, ou seja, assume-se $n_1 = n_2 = 0$ e $k_1 = k_2 \neq 0$, ou vice-versa. No último cenário, os dois clones induzem diferentes tipos de resposta, para tal, assume-se $n_2 = 0$ e $k_1 = 0$ ou $n_1 = 0$ e $k_2 = 0$. Uma característica importante do modelo é que múltiplos clones podem estavelmente coexistir no estado estacionário, isto é possível porque não há concorrência entre os clones. A competição entre os clones ocorre, mas indiretamente: os diferentes clones competem pelo antigénio, pois são ativados através dele. Como tal, se o clone 1 se expande massivamente, ele irá remover as células infetadas, pelo que haverá menos espaço para a ativação do clone 2.

Conclui-se que este modelo pode ser generalizado para n clones, com $n > 2$. É relevante notar que a coexistência de vários clones das células T contribui para diminuir a quantidade de vírus no organismo.

2.13 Modelo de Jansen, Altes, Funk e Wodarz (2005)

Jansen, Altes, Funk e Wodarz analisam um modelo básico para a dinâmica das células B , ou seja, as respostas imunes [31]. Este modelo apresenta quatro variáveis: células alvo não infetadas T , células alvo infetadas I , o vírus livre V e a resposta imune B . As células alvo são formadas a uma taxa λ , são perdidas a uma taxa δT e a taxa de infeção é βVT , onde β é o parâmetro de transmissão. As células infetadas morrem a uma taxa γI e produzem vírus a uma taxa $c\gamma I$. As partículas de vírus são neutralizadas através de anticorpos. Assume-se que a concentração de anticorpo é proporcional à concentração de células B . A taxa de remoção de vírus é dada por kBV , onde k é o parâmetro de remoção. Na ausência de infeções ou de respostas imunes a concentração de vírus irá decair a uma taxa ϕV . Em contacto com o antigénio, as células B proliferam e libertam anticorpos a uma taxa proporcional à quantidade de vírus livre aBV . Na ausência de proliferação, a resposta imune diminui exponencialmente a uma taxa μB . Assume-se que as dinâmicas são dominadas pelas células mais persistentes e, portanto, o parâmetro μ representa a taxa de mortalidade das células B . Assim, obtém-se o seguinte modelo:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= \lambda - \beta VT - \delta T \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta VT - \gamma I \\
 \frac{dV}{dt} &= c\gamma I - \phi V - kBV \\
 \frac{dB}{dt} &= aBV - \mu B
 \end{aligned}
 \tag{2.49}$$

Na ausência de vírus, as células alvo estão num equilíbrio, onde: $\hat{T} = \frac{\lambda}{\delta}$. Este modelo permite estudar os critérios necessários para proteger o organismo face a infeção, ou seja, estuda-se a vacinação. A vacinação permite a administração de um antigénio adequado. Assim a partir desse momento, a resposta imune começa lentamente a diminuir. Esta diminuição é aproximadamente exponencial e pode ser descrita por $B(t) = B_0 e^{-\mu t}$. Para prever como a vacinação protege da infeção, calcula-se o nível da resposta imune com

proteção, $B_{threshold}$. Assume-se que a diminuição das células B é insignificante na escala de tempo da infecção primária. Como tal, a dinâmica do sistema imunitário durante a infecção precoce é aproximada por:

$$\frac{dB}{dt} = aVB \quad (2.50)$$

Na dinâmica da população de vírus, o número de reprodução é o número médio de células infetadas resultantes de uma única célula infetada, que de outro modo seria de vírus livre. Se $R_0 > 1$, a quantidade de vírus cresce através de uma reação em cadeia de novas infecções. Se $R_0 < 1$, a quantidade de vírus diminui de forma constante. Assim, uma célula infetada no início de uma infecção pode dar origem a $R_0 = \frac{\beta c \hat{T}}{\phi + kB}$ células recém infetadas por unidade de tempo. A proteção contra a infecção é fornecida se a força da resposta imune exceder o nível crítico, ou seja $R_0 = 1$ e $B_{threshold} = \frac{\beta c \hat{T} - \phi}{k}$. Assim, o tempo durante o qual a vacina fornecerá proteção é dado por: $t = \frac{1}{\mu} \ln \frac{B_v}{B_{threshold}}$, onde B_v é a resposta imune gerada através vacinação.

Vacinação baseada nas respostas das células T

As células T agem em células infetadas e, portanto, não é preciso considerar as partículas de vírus livres. Cada célula infetada dá origem a c partículas de vírus e, conseqüentemente, a taxa de infecção é dada por βcIT . Consideram-se duas formas de células T : células precursoras P e células efetoras E . As células P proliferam em células E em contacto com o antigénio. Assume-se que a taxa de ativação de células precursoras aumenta linearmente com a quantidade de antigénio I e é dada por bPI [61]. Em média, uma célula que prolifera dá origem a n células efetoras. A estimulação conduz a um número de divisões celulares programadas, cerca de 7 a 10, seguida por uma contração do número de células. As células precursoras são removidas a uma taxa μ . As células efetoras são removidas a uma taxa v . Como as células efetoras têm uma vida curta, a taxa de remoção é muito maior do que a taxa de remoção de células precursoras, logo $v \geq \mu$. As células efetoras removem as células infetadas a uma taxa kEI . As células efetoras transformam-se em células de memória a uma taxa constante mE . Assume-se que as células de memória são células de vida longa que, ao entrar em contacto com o antigénio, proliferam em células efetoras. Adaptando o modelo (2.49) com as células T , obtém-se:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \lambda - \beta cIT - \delta T \\ \frac{dI}{dt} &= \beta cIT - \gamma I - kEI \\ \frac{dP}{dt} &= mE - bPI - \mu P \\ \frac{dE}{dt} &= bnPI - vE - mE \end{aligned} \quad (2.51)$$

Na ausência de antigénio e vírus, não há nem proliferação nem ativação e as equações das células T podem ser simplificadas, vem:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= mE - \mu P \\ \frac{dE}{dt} &= -(v+m)E\end{aligned}\tag{2.52}$$

A população efetora declina exponencialmente, obtendo-se: $E(t) = E_v e^{-(v+m)t}$, onde E_v é o nível após a vacinação. O número de precursores após a vacinação é P_v e a população de precursores é:

$$P(t) = P_v e^{-\mu t} + E_v \frac{m}{v+m-\mu} (e^{-\mu t} - e^{-t(v+m)})\tag{2.53}$$

Tal como no caso das células B , o vírus não pode aumentar, se a população efetora ultrapassar um determinado limiar, que é dado por $E_{threshold} = \frac{\beta c \hat{T} - \gamma}{k}$. No entanto, porque as células efetoras têm uma vida curta, isso não vai permitir uma proteção duradoura, esta é apenas de $\frac{1}{v+m} \ln \frac{E_v}{E_{threshold}}$ unidades de tempo. Permanece a possibilidade de que uma vacina pode ser feita com base em células precursoras ou células de memória, que têm um tempo de vida mais longo do que as células efetoras. Se a perda de precursores for negligenciável durante a infecção, então a dinâmica das células T é dada por:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= mE - bPI \\ \frac{dE}{dt} &= bnPI - vE - mE\end{aligned}\tag{2.54}$$

Supõe-se um estado de quase-estacionaridade para as células efetoras, obtém-se $E = \frac{bnPI}{v+m}$. Substituindo esta fórmula no número de reprodução, obtém-se $R_0 = \frac{\beta c \hat{T}}{\gamma + kE} = 1$ e $P_{threshold} = \frac{v+m}{nbI} \frac{\beta c \hat{T} - \gamma}{k}$.

Mostra-se que a estimulação das células T não permite proteger da infecção por um período de tempo sustentado. Ainda que possa existir uma estimulação contínua, o nível de células efetoras tem de ser suficientemente elevado. Contudo, as vacinas são mais promissoras se forem baseadas em células T do que se fossem em células B .

2.14 Modelo de Ribeiro, Hazenberg, Perelson e Davenport (2006)

Ribeiro, Hazenberg, Perelson e Davenport [48] apresentam um modelo para a dinâmica das células suscetíveis N , das células de memória M , das células N e M infetadas com o vírus do fenótipo i , N_{Ii} e M_{Ii} , respetivamente, e do vírus livre do fenótipo i , V_i , onde $i = R5, X4$ ou $R5X4$. Vem:

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= \lambda + (1 - 2f)r_N - \sum_{i=1}^3 (\beta_{Ni}NV_i) - \delta_N N \\
\frac{dM}{dt} &= fr_N N + r_M M - \sum_{i=1}^3 (\beta_{Mi}MV_i) - \delta_M M \\
\frac{dN_{Ii}}{dt} &= \beta_{Ni}NV_i - \delta_I N_{Ii} \\
\frac{dM_{Ii}}{dt} &= \beta_{Mi}MV_i - \delta_I M_{Ii} \\
\frac{dV_i}{dt} &= p_N N_{Ii} + p_M M_{Ii} - cV_i - b(K_{Ni}N + K_{Mi}M)V_i
\end{aligned} \tag{2.55}$$

As células suscetíveis são produzidas a partir do timo a uma taxa λ . A taxa de divisão das células N e M são r_N e r_M , respetivamente. Esta aumenta com o número total de células T CD4⁺. Uma célula N divide-se dando origem a uma célula filha, que se pode tornar uma célula de memória com probabilidade f ou permanecer como uma célula N com probabilidade $1 - f$. As células N e M infetam-se com o vírus do tipo i a taxas β_{Ni} e β_{Mi} , respetivamente. As células N e M infetadas produzem vírus a taxas p_N e p_M , respetivamente, proporcionais às taxas de divisão das células N e M , $p_N = pr_N$ e $p_M = pr_M$. O vírus livre é eliminado a uma taxa c . Além disso, o vírus livre é removido por infeção das células N e M . As taxas de infeção das células N e M pelo vírus do fenótipo i são dadas por $\beta_{Ni} = \beta K_{Ni}$ e $\beta_{Mi} = \beta K_{Mi}$. Quando se considera o modelo, onde a infeção é dependente na divisão celular, $p_N = p_M$ e as taxas de infeção pelo vírus do fenótipo i das células N e M são $\beta_{Ni} = \beta K_{Ni}r_N$ e $\beta_{Mi} = \beta K_{Mi}r_M$.

Em resumo, o modelo fornece um mecanismo de base para a evolução do vírus X4 com a progressão da doença. Também fornece uma explicação para os efeitos de terapia antiretroviral dos fenótipos virais. Finalmente, o modelo prevê que os agentes *CCR5* não devem promover o tropismo viral X4. O modelo não tem a intenção de provar que a renovação celular impulsiona a interrupção dos fenótipos virais. No entanto, o modelo fornece uma hipótese para explicar uma variedade de observações experimentais dos vírus R5 e X4.

2.15 Modelo de Wodarz e Hamer (2007)

Wodarz e Hamer [60] analisam um modelo matemático que descreve o desenvolvimento das células T CD4⁺ e das partículas de vírus ao longo do tempo:

$$\begin{aligned}
\frac{dy}{dt} &= ryv(1 - \frac{y}{k}) - ay \\
\frac{dv}{dt} &= \eta y - uv
\end{aligned} \tag{2.56}$$

As células T CD4⁺ infetadas específicas do HIV são denotadas por y e as partículas de vírus livres são denotadas por v . Assume-se que a taxa de proliferação das células T CD4⁺ é proporcional à quantidade de vírus dada por ryv . Esta proliferação está dependente da densidade e é limitada pela capacidade de suporte k . Então, quando o número de células T CD4⁺ infetadas aumenta, a taxa de proliferação diminui. As células T CD4⁺ infetadas morrem a uma taxa ay . As células infetadas produzem partículas de vírus livres a uma taxa ηy e decaem a uma taxa de uv .

Existem dois pontos de equilíbrio, um onde as células T CD4⁺ infetadas não se conseguem expandir dado por $(y, v) = (0, 0)$ (ponto de equilíbrio livre de doença) e outro onde as células T CD4⁺ infetadas podem-se expandir, dado por $(y, v) = (\frac{r'k + \sqrt{r'^2k^2 - 4r'ak}}{2r'}, \frac{\eta y}{u})$, onde $r' = \frac{r\eta}{u}$ (ponto de equilíbrio endêmico). O primeiro ponto de equilíbrio é sempre estável. Por outro lado, se a taxa de proliferação de células T CD4⁺ se encontra acima do limiar, ou seja $r' > \frac{4a}{k}$, o segundo ponto de equilíbrio é estável. Assim, se esta condição é satisfeita, ambos os resultados são possíveis, dependendo das condições iniciais. Se a quantidade inicial das células T CD4⁺ infetadas se encontra acima do limiar, as células T CD4⁺ expandem-se. Por outro lado, se esse número se encontrar abaixo do limiar, as células T CD4⁺ não se expandem. Este limiar da quantidade das células T CD4⁺ infetadas é dado por $y_{thr} = \frac{r'k - \sqrt{r'^2k^2 - 4r'ak}}{2r'}$. A existência desta dependência no número inicial de células T deve-se ao facto das células necessitarem de receber a estimulação antigénica suficiente de modo que a taxa de proliferação seja maior do que a taxa de morte.

Modelo considerando células T CD4⁺ não infetadas

As células T CD4⁺ não infetadas proliferam em resposta à estimulação antigénica a uma taxa rx , morrem a uma taxa dx e tornam-se infetadas a uma taxa βxv . A taxa de infeção é, assim, proporcional à quantidade de vírus presente. Note-se que a taxa de proliferação das células T CD4⁺ é dependente da densidade e diminui com o número total de células T CD4⁺ (infetadas e não infetadas), atingindo um ponto de ajuste homeostático descrito pelo parâmetro k . O vírus é produzido a partir de células infetadas a uma taxa η e decai a uma taxa u . O modelo é baseado no modelo (2.56) e é descrito pelas equações seguintes:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= rxv(1 - \frac{x+y}{k}) - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv + ryv(1 - \frac{x+y}{k}) - ay \\ \frac{dv}{dt} &= \eta y - uv \end{aligned} \quad (2.57)$$

A dinâmica pode convergir para dois pontos de equilíbrio estáveis, sendo eles, $(x, y, v) = (0, 0, 0)$ e $(x, y, v) = (0, \frac{r'k + \sqrt{r'^2k^2 - 4r'ak}}{2r'}, \frac{r\eta}{u})$. Note-se que o sistema é caracterizado por um terceiro equilíbrio que descreve a coexistência de células infetadas e não infetadas. No entanto, este ponto de equilíbrio é sempre instável. O equilíbrio que descreve a estabilidade da infeção é estável se $r' > \frac{4a}{k}$ e $\beta > \frac{2r'(a-d)}{r'k\sqrt{r'^2k^2 - 4r'ak}}$. Portanto, se a taxa de divisão das células T CD4⁺ e a taxa de infeção se situarem acima do limiar, a dinâmica pode resultar quer em não infeção quer em infeção nas células T CD4⁺ específicas, dependendo das condições iniciais. A estabilidade da infeção é promovida por um número inicial elevado de células T CD4⁺ não infetadas, bem como um elevado número inicial de células T CD4⁺ infetadas. Um número inicial elevado de células T CD4⁺ infetadas fornece um alto grau de estimulação antigénica para expansão. Um elevado número inicial de células T CD4⁺ não infetadas define metas para que o vírus acelere o seu crescimento e haja geração de unidades antigénicas. Se, por outro lado, o número inicial de células T CD4⁺ infetadas é baixo e há apenas poucas células T CD4⁺ suscetíveis para infetar, então o nível inicial de estimulação antigénica, não é suficiente para a infeção ser iniciada.

Estes requisitos para a estabilidade da infeção são diferentes dos derivados pelo número

de reprodução do vírus, R_0 . Se $R_0 < 1$, uma célula infetada dá origem, em média, pelo menos a uma célula infetada e a população de vírus não se consegue espalhar. Se $R_0 > 1$, então uma célula infetada dá origem, em média, a mais de uma célula infetada e a população de vírus cresce. Se a replicação do vírus em células T CD4⁺ específicas do HIV é estabilizada, o modelo sugere que todas as células T CD4⁺ são infetadas com o HIV (100 % de prevalência). A razão é que tanto as células suscetíveis como as células infetadas proliferam, mas a propagação do vírus reduz o número de células T CD4⁺ suscetíveis e aumenta o número de células T CD4⁺ infetadas. Os dados sugerem que as células T CD4⁺ não infetadas podem coexistir com células infetadas. Tal é causado por fatores adicionais, tais como a existência de células alvo que não reagem especificamente ao HIV ou na presença de respostas efetoras imunes. Este resultado realça a capacidade do HIV prejudicar de forma rápida as respostas das células T CD4⁺ através da infecção das suas especificidades.

2.16 Modelo de Lv e Yuan (2009)

Lv e Yuan [33] apresentam um modelo para a interação das células alvo não infetadas x , das células alvo infetadas y , das células duplamente infetadas z , das células livres de vírus v e das células livres de vírus geneticamente modificado w . As células não infetadas são reabastecidas no tecido linfóide secundário a uma taxa constante s e morrem a uma taxa dx ou são reduzidas pelo contacto com vírus a uma taxa βxv . As células infetadas produzem partículas de vírus a uma velocidade k durante a sua vida. As células de vírus livre morrem a uma taxa pv . O vírus geneticamente modificado infeta as células infetadas a uma taxa αwy , transformando-as em células duplamente infetadas. O vírus geneticamente modificado morre a uma taxa qw . As células duplamente infetadas morrem a uma taxa bz e os vírus geneticamente modificado são libertados a uma taxa cz . Assume-se que todos os parâmetros do modelo são números reais positivos. Com estas definições e suposições, o sistema de equações diferenciais é o seguinte:

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= s - dx - \beta xv \\
 \dot{y} &= \beta \int_0^\infty x(t-\tau)v(t-\tau)g_{n_1,b_1}(\tau)e^{-m_1\tau}d\tau - ay - \alpha wy \\
 \dot{z} &= \alpha \int_0^\infty w(t-\tau)y(t-\tau)g_{n_2,b_2}(\tau)e^{-m_2\tau}d\tau - bz \\
 \dot{v} &= k \int_0^\infty y(t-\tau)g_{n_3,b_3}(\tau)e^{-m_3\tau}d\tau - pv \\
 \dot{w} &= c \int_0^\infty z(t-\tau)g_{n_4,b_4}(\tau)e^{-m_4\tau}d\tau - qw
 \end{aligned} \tag{2.58}$$

O termo $e^{-m_i\tau}$ ($i = 1, 2, 3, 4$) representa as células que estão infetadas no tempo t mas morrem antes de se tornarem produtivamente infetadas em τ unidades de tempo mais tarde. A função de distribuição $g_{n_i,b_i}(\tau)$ ($i = 1, 2, 3, 4$) é definida por:

$$g_{n_i,b_i}(\tau) = \frac{\tau^{n_i-1}}{(n_i-1)!b_i^{n_i}}e^{-\tau/b_i} \quad i = 1, 2, 3, 4 \tag{2.59}$$

Os parâmetros n_i e b_i definem o atraso médio, $\bar{\tau}_i = n_ib_i$, a variância é $n_ib_i^2$ e o pico da distribuição é $(n_i-1)b_i$ ($i = 1, 2, 3, 4$). Assim n_i ($i = 1, 2, 3, 4$) é um número inteiro positivo,

$n_i \geq 1$ ($i = 1, 2, 3, 4$). Substituindo $b_i = \frac{\bar{\tau}_i}{n_i}$ ($i = 1, 2, 3, 4$) em 2.59 obtém-se

$$g_{n_i, b_i}(\tau) = \frac{n_i^{n_i} \tau^{n_i-1}}{(n_i - 1)! \bar{\tau}_i^{n_i}} e^{-n_i \tau / \bar{\tau}_i} \quad i = 1, 2, 3, 4 \quad (2.60)$$

com variância $\frac{\bar{\tau}_i^2}{n_i}$ ($i = 1, 2, 3, 4$). Assim, o atraso médio permite definir a localização do atraso e n_i ($i = 1, 2, 3, 4$) permite definir a largura da distribuição. Quando $n_i = 1$ ($i = 1, 2, 3, 4$), a distribuição reduz-se a uma distribuição exponencial, e no limite $n_i \rightarrow \infty$ ($i = 1, 2, 3, 4$), a distribuição da função $g_{n_i, \bar{\tau}_i}(t)$ aproxima-se de uma função delta, $\delta(t - \bar{\tau}_i)$.

O sistema (2.58) tem três pontos de equilíbrio. Mostra-se que se a terapia for suficientemente eficaz, o modelo prediz que o vírus será eliminado e que o equilíbrio livre de infecção é estável. Quando o atraso é constante, pode-se normalizar o atraso usando a seguinte propriedade:

$$\int_0^\infty f_i(\tau) e^{-m_i \tau} d\tau = 1 \quad (i = 1, 2, 3, 4) \quad (2.61)$$

Para o caso de uma função gama, $f_i(\tau) = g_{n_i, b_i}(\tau)$, é possível reescalar o modelo (2.58):

$$\begin{aligned} \dot{x} &= s - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \bar{\beta} \int_0^\infty x(t - \tau) v(t - \tau) g_{n_1, \hat{b}_1}(\tau) d\tau - ay - \alpha wy \\ \dot{z} &= \bar{\alpha} \int_0^\infty w(t - \tau) y(t - \tau) g_{n_2, \hat{b}_2}(\tau) d\tau - bz \\ \dot{v} &= \bar{k} \int_0^\infty y(t - \tau) g_{n_3, \hat{b}_3}(\tau) d\tau - pv \\ \dot{w} &= \bar{c} \int_0^\infty z(t - \tau) g_{n_4, \hat{b}_4}(\tau) d\tau - qw \end{aligned} \quad (2.62)$$

onde

$$\begin{aligned} \hat{b}_i &= \frac{b_i}{1 + m_i b_i} \\ \bar{\beta} &= \frac{\beta}{(1 + m_1 b_1)^{n_1}} \\ \bar{\alpha} &= \frac{\alpha}{(1 + m_2 b_2)^{n_2}} \\ \bar{k} &= \frac{k}{(1 + m_3 b_3)^{n_3}} \\ \bar{c} &= \frac{c}{(1 + m_4 b_4)^{n_4}} \end{aligned} \quad (2.63)$$

$$\int_0^\infty g_{n_i, \hat{b}_i}(\tau) d\tau = 1 \quad (i = 1, 2, 3, 4)$$

As condições iniciais são dadas por: $x(\theta) = \varphi_1(\theta)$, $y(\theta) = \varphi_2(\theta)$, $z(\theta) = \varphi_3(\theta)$, $v(\theta) = \varphi_4(\theta)$ e $w(\theta) = \varphi_5(\theta)$, $\theta \in (-\infty, 0]$, onde $\varphi = (\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_5)^T$ tal que $\varphi_i(\theta) \geq 0$, ($\theta \in (-\infty, 0]$, $i = 1, 2, 3, 4, 5$).

Dada a natureza das variáveis, considerando condições iniciais não negativas, a solução permanece não negativa. Define-se

$$\mathbb{R}_+^5 = \{(x, y, z, v, w) \in \mathbb{R}^5 : x > 0, y > 0, z > 0, v > 0, w > 0\} \quad (2.64)$$

Por cálculos simples, determina-se o ponto de equilíbrio livre de doença $E_0 : \left(\frac{s}{d}, 0, 0, 0, 0\right)$. Os outros dois pontos de equilíbrio com significado biológico são:

$$\begin{aligned} E_s &= \left(\frac{ap}{\beta k}, \frac{s\bar{\beta}}{a\beta} - \frac{dp}{\beta k}, 0, \frac{s\bar{k}\bar{\beta}}{ap\beta} - \frac{d}{\beta}, 0 \right) \\ E_d &= \left(\frac{s\bar{\alpha}\bar{c}p}{D}, \frac{bq}{\bar{c}\bar{\alpha}}, \frac{qQ}{\bar{\alpha}\bar{c}D}, \frac{bq\bar{k}}{\bar{\alpha}\bar{c}p}, \frac{Q}{\bar{\alpha}D} \right) \end{aligned} \quad (2.65)$$

onde $Q = \bar{\alpha}\bar{\beta}s\bar{c}\bar{k} - a\bar{\alpha}\bar{c}pd - ab\beta\bar{k}q$ e $D = \bar{\alpha}\bar{c}pd + \beta b\bar{k}q$, sendo o primeiro, o ponto de equilíbrio de infecção por um único vírus e o segundo, o ponto de equilíbrio de dupla-infecção. O número de reprodução, R_0 é definido por:

$$R_0 = \frac{\bar{\beta}\bar{k}s}{apd} \quad (2.66)$$

Como tal, E_s existe se e somente se $R_0 > 1$. O ponto de equilíbrio de dupla-infecção existe (com significado biológico) se e somente se $Q > 0$. Define-se um segundo número de reprodução:

$$R_d = \frac{\bar{c}s\bar{\alpha}\bar{\beta}}{a\beta bq} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \quad (2.67)$$

Verifica-se que $Q = \alpha\beta b\bar{k}q(R_d - 1)$, pelo que $R_d > 1 \Leftrightarrow Q > 0$. Assim, tem-se: $E_s = \left(\frac{ap}{\beta k}, \frac{s\bar{\beta}}{\alpha\beta} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right), 0, \frac{d}{\beta}(R_0 - 1), 0 \right)$

Para analisar a estabilidade local de um ponto de equilíbrio no modelo (2.62) é necessário calcular a equação caraterística da matriz jacobiana $J(E)$, onde $E = (\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}, \hat{v}, \hat{w})$. Vem:

$$\det(\lambda I - J(E)) = \det \begin{bmatrix} \lambda + d + \beta\hat{v} & 0 & 0 & \beta\hat{x} & 0 \\ -\bar{\beta}\hat{v}F_1(\lambda) & \lambda + a + \alpha\hat{w} & 0 & -\bar{\beta}\hat{x}F_1(\lambda) & \alpha\hat{y} \\ 0 & -\bar{\alpha}\hat{w}F_2(\lambda) & \lambda + b & 0 & -\bar{\alpha}\hat{y}F_2(\lambda) \\ 0 & -\bar{k}F_3(\lambda) & 0 & \lambda + p & 0 \\ 0 & 0 & -\hat{c}F_4(\lambda) & 0 & \lambda + q \end{bmatrix} = 0$$

onde

$$F_i(\lambda) = \int_0^\infty g_{n_i, \hat{b}_i}(\tau) e^{-\lambda\tau} d\tau = (1 + \hat{b}_i\lambda)^{-n_i} = \left(1 + \frac{\lambda\bar{a}u_i}{n_i + m_i\bar{\tau}_i} \right)^{-n_i} = F_i(\lambda, \bar{\tau}_i), \quad i = 1, 2, 3, 4$$

As raízes da equação $\det(\lambda I - J(E)) = 0$ determinam a estabilidade local do ponto de equilíbrio E .

Para o ponto de equilíbrio livre de doença, $E = E_0$, a equação caraterística é dada por:

$$(\lambda + d)(\lambda + q)(\lambda + b) \left(\lambda^2 + (a + p)\lambda + ap - \frac{s\bar{k}\bar{\beta}}{d} F_1(\lambda, \bar{\tau}_1) F_3(\lambda, \bar{\tau}_3) \right) = 0 \quad (2.68)$$

Para o caso $\bar{\tau}_1 = \bar{\tau}_3 = 0$, tem-se $g_{n_1, \hat{b}_1}(u) = g_{n_3, \hat{b}_3}(u) = \delta(u)$. Pelo que $F_1(\lambda, \bar{\tau}_1) = F_3(\lambda, \bar{\tau}_3) = 1$. Assim, pela Regra dos Sinais de Descartes, as raízes da equação anterior têm todas parte real negativa, se $R_0 < 1$. Para o caso $\bar{\tau}_1 > 0$ e $\bar{\tau}_3 > 0$, estuda-se os zeros da equação seguinte:

$$H_1(\lambda, \bar{\tau}_1, \bar{\tau}_3) = \lambda^2 + (a + p)\lambda + ap - \frac{s\bar{k}\bar{\beta}}{d}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3) \quad (2.69)$$

A introdução de um atraso pode provocar alterações na estabilidade, se e somente se para algum valor de $\bar{\tau}_1 > 0$ e $\bar{\tau}_3 > 0$, existe uma raiz puramente imaginária da equação $H_1(\lambda, \bar{\tau}_1, \bar{\tau}_3) = 0$.

Mostra-se que se $R_0 < 1$ então $H_1(\lambda, \bar{\tau}_1, \bar{\tau}_3) = 0$ não tem raízes puramente imaginárias. Pelo que, se $R_0 < 1$ então o ponto de equilíbrio livre de doença E_0 é localmente estável.

De seguida, estuda-se a estabilidade global do ponto de equilíbrio livre de doença E_0 . Considerando $\int_0^\infty g_{n_i, \hat{b}_i}(\tau)d\tau = 1$ ($i = 1, 2, 3, 4$), tem-se:

$$\begin{aligned} dx^\infty &\leq (d + \beta v^\infty)x^\infty \leq s \\ ay^\infty &\leq (a + \alpha w^\infty)y^\infty \leq \bar{\beta}x^\infty v^\infty \\ bz^\infty &\leq \bar{\alpha}w^\infty y^\infty \\ pv^\infty &\leq \bar{k}y^\infty \\ qw^\infty &\leq \bar{c}z^\infty \end{aligned} \quad (2.70)$$

Afirma-se que $y^\infty = 0$, caso contrário $y^\infty > 0$, $v^\infty > 0$. Pelo que,

$$pv^\infty \leq \bar{k}y^\infty \leq \frac{\bar{k}\bar{\beta}}{a}x^\infty v^\infty \leq \frac{\bar{k}\bar{\beta}s}{ad}v^\infty \quad (2.71)$$

Conclui-se que $p \leq \frac{\bar{k}\bar{\beta}s}{ad}$, contradizendo a condição $R_0 < 1$. Assim, $y^\infty = 0$, o que implica $z^\infty = 0$, $v^\infty = 0$ e $w^\infty = 0$. Pelo que, conclui-se que $y(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. Da mesma forma, $z(t)$, $v(t)$ e $w(t)$ tendem para 0 quando $t \rightarrow \infty$. Finalmente, como $v(t) \rightarrow 0$, a primeira equação (2.62) é dada por $\dot{x} = s - dx$. Como tal, $x(t) \rightarrow \frac{s}{d}$, quando $t \rightarrow \infty$. Assim, conclui-se que, quando $R_0 < 1$, o ponto de equilíbrio livre de doença E_0 é globalmente assintoticamente estável, implicando que o vírus não pode invadir independentemente da sua quantidade inicial. Quando $R_0 > 1$, o ponto de equilíbrio livre de doença E_0 torna-se instável, o que implica que o vírus pode persistir.

De seguida, estuda-se a estabilidade do ponto de equilíbrio de infeção por um único vírus E_s . A equação característica da matriz de linearização do sistema (2.62) no ponto E_s é dada por:

$$\begin{aligned} &(\lambda^2 + (b + q)\lambda + bq - \bar{c}\bar{\alpha}\hat{y}F_2(\lambda, \bar{\tau}_2)F_4(\lambda, \bar{\tau}_4))(\lambda^3 + \lambda^2(a + p + d + \beta\hat{v}) + \lambda(ap - \bar{k}\bar{\beta}\hat{x}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3)) + \\ &+ (a + p)(d + \beta\hat{v}) + (d + \beta\hat{v})(ap - \bar{k}\bar{\beta}\hat{x}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3)) + \bar{k}\bar{\beta}\beta\hat{x}\hat{v}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3)) = 0 \end{aligned}$$

Quando $\bar{\tau}_j = 0$, $F_j(\lambda, \bar{\tau}_j) = 1$, ($j = 1, 2, 3, 4$), todas as raízes da equação anterior têm parte real negativa, se $R_0 \in \left(1, 1 + \frac{bq\bar{\beta}\bar{k}}{pd\bar{c}\bar{\alpha}}\right)$. Quando $\bar{\tau}_j > 0$ ($j = 1, 2, 3, 4$), considera-se duas equações:

$$\begin{aligned} &\lambda^2 + (b + q)\lambda + bq - \bar{c}\bar{\alpha}\hat{y}F_2(\lambda, \bar{\tau}_2)F_4(\lambda, \bar{\tau}_4) = 0 \\ &\lambda^3 + \lambda^2(a + p + d + \beta\hat{v}) + \lambda(ap - \bar{k}\bar{\beta}\hat{x}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3)) + (a + p)(d + \beta\hat{v}) + \\ &+ (d + \beta\hat{v})(ap - \bar{k}\bar{\beta}\hat{x}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3)) + \bar{k}\bar{\beta}\beta\hat{x}\hat{v}F_1(\lambda, \bar{\tau}_1)F_3(\lambda, \bar{\tau}_3) = 0 \end{aligned}$$

Como anteriormente, conclui-se que se $R_0 > 1$ e $R_d < 1$, isto é, $R_0 \in \left(1, 1 + \frac{bq\beta\bar{k}}{pd\bar{c}\bar{\alpha}}\right)$, então a equação caraterística para o ponto de equilíbrio E_s não tem raízes imaginárias puras. Como tal, se $R_0 > 1$ e $R_d < 1$, então o ponto de equilíbrio E_s é localmente estável.

A fim de estudar a estabilidade global do ponto de equilíbrio E_s , constrói-se uma função de Lyapunov e aplica-se o princípio de invariância de LaSalle. A função de Lyapunov é dada por:

$$V = \frac{1}{\beta}(x - x^* \ln x) + \frac{1}{\beta}(y - y^* \ln y) + \frac{\alpha}{\bar{\alpha}\beta}z + \frac{a}{k\beta}(v - v^* \ln v) + \frac{b\alpha}{\bar{c}\bar{\alpha}\beta}w + \hat{b}_1 \sum_{i=1}^{n_1} (E_{i,\hat{b}_1} - x^* v^* \ln E_{i,\hat{b}_1}) \\ + \frac{\alpha\hat{b}_2}{\beta} \sum_{j=1}^{n_2} F_{j,\hat{b}_2} + \frac{a\hat{b}_3}{\beta} \sum_{l=1}^{n_3} (G_{l,\hat{b}_3} - y^* \ln G_{l,\hat{b}_3}) + \frac{b\alpha\hat{b}_4}{\bar{\alpha}\beta} \sum_{m=1}^{n_4} M_{m,\hat{b}_4}$$

Pelo princípio de invariância de LaSalle, conclui-se que E_s é globalmente assintoticamente estável. Como tal, quando $R_0 > 1$ e $R_d < 1$, então o ponto de equilíbrio E_s é globalmente assintoticamente estável.

Por outro lado, quando $R_d > 1$, o ponto de equilíbrio E_s é instável e não existe o ponto de equilíbrio E_d .

Dos resultados obtidos, conclui-se que, para controlar o HIV e as células infetadas por um único vírus, uma estratégia deve ter como objetivo reduzir o valor do número de reprodução. Note-se que $\bar{\rho} = \frac{\rho}{(1+mb)^n} \approx (1 - nmb)\rho$, logo é uma fórmula explícita de obter o número de reprodução R_0 . Como tal, para se diminuir R_0 , aumenta-se o período de latência e/ou adia-se o período de produção de células infetadas e partículas de vírus livre, respetivamente, isto é, aumenta-se $\bar{\tau}_1 = n_1 b_1$ e $\bar{\tau}_3 = n_3 b_3$. Da mesma forma, para um valor $R_0 > 1$, a fim de evitar a infeção dupla, deve-se reduzir o valor do número de reprodução $R_d < 1$ e, para tal, aumenta-se o período de latência e/ou adia-se o período de produção das células duplamente infetadas pelo vírus geneticamente modificado, respetivamente, isto é, aumenta-se $\bar{\tau}_2 = n_2 b_2$ e $\bar{\tau}_4 = n_2 b_2$. Na fórmula explícita do R_0 , percebe-se que R_0 é independente dos parâmetros de z e w . Neste sentido, a introdução do vírus geneticamente modificado não ajuda a eliminar completamente o HIV. No entanto, o vírus geneticamente modificado pode aumentar a população de células saudáveis e reduzir a quantidade de vírus.

2.17 Modelo de Roy e Wodarz (2012)

Roy e Wodarz [65] analisam um modelo onde assumem apenas uma população única de células auxiliares, como [60]. Denota-se por S as células alvo não infetadas não específicas, por I as células alvo infetadas não específicas, por x as células auxiliares não infetadas específicas, por y as células auxiliares infetadas específicas e por ν a população de vírus livre. O modelo que descreve a infeção num período de tempo médio é dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \frac{rx\nu(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x+y+\epsilon)(\nu+\eta)} - dx - \beta x\nu \\
\frac{dy}{dt} &= \beta x\nu - ay \\
\frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns}S - \beta_{ns}S\nu \\
\frac{dI}{dt} &= \beta_{ns}S\nu - a_{ns}I \\
\frac{d\nu}{dt} &= ky + k_{ns}I - u\nu
\end{aligned} \tag{2.72}$$

Denota-se por r a taxa de proliferação das células T auxiliares específicas do HIV em contacto com o vírus. Esta taxa de proliferação é proporcional à quantidade de vírus. A proliferação de células T a longo prazo satura com o crescimento do número total de células T específicas ($x + y$). O grau de saturação é dado pelos parâmetros ϵ e η . Eles também aparecem no numerador da expressão, de tal modo que, os valores elevados de ϵ e η não reduzem o prazo de proliferação e exigem mudança de escala de r . Em contacto com o vírus, as células auxiliares específicas são infetadas a uma taxa β e as células auxiliares infetadas morrem a uma taxa a . As células alvo não específicas são produzidas a uma taxa λ , morrem a uma taxa d_{ns} e tornam-se infetadas após contacto com vírus a uma taxa β_{ns} . As células alvo infetadas não específicas morrem a uma taxa a_{ns} . O vírus é produzido por células específicas e não específicas infetadas a uma taxa k e k_{ns} , respetivamente. Por fim, o número de vírus livre decai a uma taxa u .

Define-se o número de reprodução do modelo por:

$$R_0 = \frac{\lambda\beta_{ns}k_{ns}}{d_{ns}a_{ns}u}$$

Se $R_0 > 1$, então o vírus pode estabelecer uma infeção nas células alvo não específicas. Se a resposta das células T não se tornar estável, o sistema converge para o seguinte equilíbrio:

$$S^* = \frac{ua_{ns}}{\beta_{ns}k_{ns}}, I^* = \frac{\lambda\beta_{ns}k_{ns} - d_{ns}a_{ns}u}{\beta_{ns}k_{ns}a_{ns}}, \nu^* = \frac{\lambda\beta_{ns}k_{ns} - d_{ns}a_{ns}u}{\beta_{ns}a_{ns}u}, x^* = 0, y^* = 0.$$

Por outro lado se a resposta das células T for estável, o sistema converge para um ponto de equilíbrio diferente em que todas as populações são maiores do que zero.

É necessário ter em consideração que o número inicial de células auxiliares deve ser maior do que zero, para que esta população se expanda, em resposta à estimulação antigénica. A resposta das células T específicas torna-se estável se $\frac{r\nu^*(\gamma-\epsilon)(\gamma-\eta)}{\epsilon(\nu^*+\eta)} - \beta_{ns}\nu^* - d > 0$, isto é, se a taxa de proliferação induzida por antigénio é maior do que a combinação da taxa de morte natural e a induzida por vírus. Se a desigualdade não for válida, a resposta da célula T específica auxiliar pode ou não ser estável dependendo das condições iniciais. Se o número de reprodução do vírus das células não específicas é inferior a um ($R_0 < 1$), então a infeção das células não específicas pode não ser estável (dependendo das condições iniciais).

Modelo com duas células auxiliares

Considera-se dois clones incorporados nas células auxiliares específicas em que o vírus se pode replicar. Denota-se o clone 1 pelo índice 1 e o clone 2 pelo índice 2. Supõe-se que

os dois clones diferem apenas nas suas taxas de proliferação, r_1 e r_2 . Assim, o modelo é o seguinte:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\
 \frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_2 + y_2 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\
 \frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 \\
 \frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\
 \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I \\
 \frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu
 \end{aligned} \tag{2.73}$$

Assume-se que o número de reprodução do vírus nas células alvo não específicas é apenas maior do que um, assegurando estabilidade da infecção no sistema. Além disso, assume-se que cada clone da célula auxiliar pode-se estabilizar sem a dependência de tamanhos populacionais iniciais (exceto o zero).

Por outro lado, uma menor taxa de infecção de células auxiliares e uma maior taxa de morte de células infetadas promove a coexistência de ambas as respostas. Se estes dois parâmetros são influenciados por respostas efetoras imunes de qualquer tipo, isto pode ser interpretado como significando que o vírus mais forte leva à supressão da coexistência dos clones de células auxiliares, enquanto que a supressão do vírus menos eficiente conduz ao resultado de exclusão. Se a taxa de proliferação do clone mais fraco, r_2 , se encontra acima do limiar em relação ao valor de r_1 , a coexistência é observada, de outro modo a exclusão ocorre. Quanto maior for o valor de r_1 , maior terá de ser o valor de r_2 para assegurar a coexistência.

Modelo com competição direta das células auxiliares

No modelo anterior, assumiu-se que cada clone é regulado separadamente, ou seja, que não competem diretamente sob qualquer forma. Tal facto teve como objetivo mostrar que, mesmo na ausência de competição, se obtém resultados semelhantes aos observados. Seguidamente inclui-se a concorrência direta no modelo, obtendo-se:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + x_2 + y_2 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\
\frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 \\
\frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + x_2 + y_2 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\
\frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 \\
\frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\
\frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I \\
\frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu
\end{aligned} \tag{2.74}$$

No modelo, a saturação é determinada pelo número total de células auxiliares específicas que pertencem a um clone ($x_1 + y_1 + x_2 + y_2$). Em contraste com o modelo anterior, esta formulação é caracterizada por um único resultado: a persistência de um clone específico da célula auxiliar e a extinção do outro. O clone com a maior taxa líquida de expansão é o que persiste.

Modelo com CTL

Até ao momento, considerou-se a dinâmica da infecção do vírus em células auxiliares específicas na ausência de quaisquer respostas efetoras. Contudo, as respostas de células auxiliares promovem o desenvolvimento das respostas efetoras que, por sua vez, pode suprimir a população de vírus. Como tal, denota-se a população de linfócitos T citotóxicos (CTL) por C e obtém-se o seguinte modelo:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\
\frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 - py_1 C \\
\frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_2 + y_2 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\
\frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 - py_2 C \\
\frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\
\frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I - pIC \\
\frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu \\
\frac{dC}{dt} &= \frac{g(x_1 + x_2)(y_1 + y_2 + I)}{qC + 1} - bC
\end{aligned} \tag{2.75}$$

A taxa de expansão de C depende tanto da presença de células não infetadas auxiliares específicas ($x_1 + x_2$) como da presença de células infetadas ($y_1 + y_2 + I$). Ambos os clones

de células auxiliares podem promover a expansão de C . A taxa de proliferação de C é dada pelo parâmetro g . Células T auxiliares são pensadas para ativar C indiretamente através da ativação de células de antigénios. Na ausência de estimulação, o C morre a uma taxa b . A população C causa a lise das células infetadas a uma taxa p e inibe a taxa de produção de vírus por células infetadas a uma taxa q .

Aumentando os valores de p e de q , obtém-se uma redução na quantidade de vírus e do número de células infetadas. Se as taxas de atividade efetora se encontram abaixo do limiar, então a competição aparente pode conduzir à exclusão do clone mais fraco da célula auxiliar. Por outro lado, se a taxa de atividade efetora atravessar o limiar, os dois clones das células auxiliares coexistem. Este resultado é análogo ao resultado encontrado anteriormente, onde uma redução na cinética da replicação viral e um aumento na taxa de morte de células infetadas promoviam a coexistência. Finalmente, se a taxa de atividade efetora de C for muito aumentada, a carga de vírus tornar-se-á demasiado baixa para estimular o clone mais forte da célula auxiliar. As tendências são semelhantes para os parâmetros que descrevem a taxa de proliferação de C , g , e da taxa de morte de C , b . Quanto maior o valor de g e menor o valor de b , o grau de supressão do vírus é mais forte e a carga do vírus torna-se inferior. O menor grau de supressão do vírus leva à exclusão do clone mais fraco da célula auxiliar. Aumentando o grau de supressão do vírus, existe coexistência dos clones. Contudo, um novo aumento da população de vírus resulta na supressão dos níveis da carga do vírus que se tornam demasiado baixos para estimular o clone mais fraco da célula auxiliar, levando à sua exclusão.

2.18 Modelo de Dalal, Greenhalgh, Mao (2007)

Dalal, Greenhalgh e Mao [18] aplicam a estocasticidade a um modelo de SIDA, através da técnica de perturbação de um parâmetro. Esta é a técnica padrão da modelação estocástica de populações. Considera-se um modelo com dois grupos para a população suscetível e infetada. Assume-se que os indivíduos pertencem a um de dois grupos distintos dentro de cada população, tendo em conta o facto de serem ou não sexualmente ativos. Esta diferenciação é definida pelos níveis de risco α_1 e α_2 . Estes parâmetros representam a probabilidade de os indivíduos não insistirem no uso do preservativo. Assume-se que $0 \leq \alpha_1 \leq \alpha_2 \leq 1$, pelo que o primeiro grupo é mais seguro do que o segundo. Por outro lado, se um indivíduo do primeiro grupo tiver relações sexuais com um indivíduo do segundo grupo, a probabilidade de usarem preservativo é $1 - \alpha_1\alpha_2$. As variáveis do modelo são: $x_1(t)$, número de indivíduos suscetíveis no tempo t para o primeiro grupo, $x_2(t)$, número de indivíduos infetados no tempo t para o primeiro grupo, $x_3(t)$, número de indivíduos suscetíveis no tempo t para o segundo grupo e $x_4(t)$, número de indivíduos infetados no tempo t para o segundo grupo. O modelo apresentado é o seguinte, discutido em [25]:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= \lambda_1 - \mu x_1(t) - B_1(t)x_1(t) + C_{21}x_3(t) - C_{12}x_1(t) \\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= B_1(t)x_1(t) - (\mu + \sigma + D_{12})x_2(t) + D_{21}x_4(t) \\
\frac{dx_3(t)}{dt} &= \lambda_2 - \mu x_3(t) - B_2(t)x_3(t) + C_{12}x_1(t) - C_{21}x_3(t) \\
\frac{dx_4(t)}{dt} &= B_2(t)x_3(t) - (\mu + \sigma + D_{21})x_4(t) + D_{12}x_2(t)
\end{aligned} \tag{2.76}$$

onde $B_i(t) = \beta c \alpha_i F(t)$ para $i = 1, 2$ e $F(t) = \frac{\alpha_1 x_2(t) + \alpha_2 x_4(t)}{x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t)}$. Os parâmetros do modelo são: λ_1 , taxa de recrutamento de novos indivíduos suscetíveis para o primeiro grupo, λ_2 , taxa de recrutamento de novos indivíduos suscetíveis para o segundo grupo, μ , taxa de indivíduos que deixam ambas as população por motivos não relacionados com a doença, σ , taxa de indivíduos infetados que desenvolvem SIDA, β , risco médio de ficar infetado pelo parceiro, quando os fluídos corporais são compartilhados, c , número médio de parceiros por indivíduo por unidade de tempo. O parâmetro α_1 é a probabilidade do indivíduo do primeiro grupo não insistir no uso do preservativo, α_2 é a probabilidade do indivíduo do segundo grupo não insistir no uso do preservativo, C_{12} é a taxa de migração de indivíduos suscetíveis do grupo seguro para o grupo de risco, C_{21} é a taxa de migração de suscetíveis do grupo de risco para o grupo seguro, D_{12} é a taxa de migração de indivíduos infetados do grupo seguro para o grupo de risco, D_{21} é a taxa de migração de indivíduos infetados do grupo de risco para o grupo seguro. Assume-se que um indivíduo no primeiro grupo tem $c\Delta t + o(\Delta t)$ parceiros em $[t, t + \Delta t)$. A probabilidade de um contacto no tempo t com um parceiro infetado que não insiste no uso do preservativo é $F(t)$. O número de infeções do primeiro grupo por indivíduo em $[t, t + \Delta t)$ é $\beta c \alpha_1 F(t) \Delta t + o(\Delta t)$. Da mesma forma, o número de infeções de indivíduos do segundo grupo em $[t, t + \Delta t)$ é $\beta c \alpha_2 F(t) \Delta t + o(\Delta t)$. Derivando a expressão de R_0 , mostra-se que este modelo de dois grupos tem um ponto de equilíbrio livre de doença que é localmente assintoticamente estável para $R_0 < 1$ e instável para $R_0 > 1$. Além disso, se $R_0 > 1$, então existe um único ponto de equilíbrio endêmico, mas se $R_0 < 1$, podem existir dois pontos de equilíbrio endêmicos.

Contudo, resultados mais completos são obtidos para um caso particular deste modelo, dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= \lambda_1 - \mu x_1(t) \\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= D_{21}x_4(t) - (\mu + \sigma)x_2(t) \\
\frac{dx_3(t)}{dt} &= \lambda_2 - \beta c \alpha_2^2 x_4(t) \frac{x_3(t)}{T(t)} - \mu x_3(t) \\
\frac{dx_4(t)}{dt} &= \beta c \alpha_2^2 x_4(t) \frac{x_3}{T(t)} - (\mu + \sigma + D_{21})x_4(t)
\end{aligned} \tag{2.77}$$

onde $T(t) = x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t)$. Analisa-se um caso especial do modelo, onde os indivíduos da população do primeiro grupo são completamente seguros nas suas relações sexuais, logo $\alpha_1 = 0$. Também os indivíduos infetados migram do grupo de risco para grupo seguro, mas no sentido inverso não há migração e, também, não há nenhuma migração de suscetíveis, pelo que $C_{12} = C_{21} = D_{12} = 0$. Esta forma particular de migração é

especialmente importante para indivíduos infetados pelo HIV, que descobrem que estão infetados através do teste de HIV positivo e conseqüentemente adotam práticas sexuais seguras. Este modelo tem $R_0 = \frac{\beta c \alpha_2^2 (1-\Lambda)}{\mu + \sigma + D_{21}}$ onde $\Lambda = \frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \lambda_2}$. A infecção por HIV não é uniformemente expressa em todos os indivíduos. Uma pequena proporção de pessoas infetadas com o vírus da SIDA desenvolvem a doença e morrem dentro de meses após a infecção primária, enquanto cerca de 5 por cento dos indivíduos infetados com HIV não apresentam sinais de progressão da doença, mesmo após 12 ou mais anos. Por outro lado, fatores como a idade ou diferenças genéticas entre os indivíduos influenciam a quantidade de vírus no indivíduo, bem como as coinfeções com outras doenças. Porém, na prática, geralmente estima-se um valor médio mais um termo de erro para o parâmetro σ e assume-se que o termo de erro segue uma distribuição normal, de modo que, para um único indivíduo infetado, a probabilidade de um evento em $[t, t + \Delta t)$ é aproximadamente $N(\sigma \Delta t, \sigma_1^2 \Delta t) + o(\Delta t)$. Portanto, substitui-se σ por $\sigma + \sigma_1 \dot{B}(t)$, onde $\dot{B}(t)$ é ruído branco, ou seja, $B(t)$ é um movimento Browniano. Assim, $\sigma_1 > 0$ é a intensidade do ruído. Esta é uma técnica padrão na modelação estocástica de populações e introduz estocasticidade no modelo. O novo sistema é descrito pelo seguinte conjunto de equações diferenciais estocásticas:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= \lambda_1 - \mu x_1(t) \\ dx_2(t) &= [D_{21} x_4(t) - (\mu + \sigma) x_2(t)] dt - \sigma_1 x_2(t) dB(t) \\ \frac{dx_3(t)}{dt} &= \lambda_2 - \beta c \alpha_2^2 x_4(t) \frac{x_3(t)}{T(t)} - \mu x_3(t) \\ dx_4(t) &= [\beta c \alpha_2^2 x_4(t) \frac{x_3}{T(t)} - (\mu + \sigma + D_{21}) x_4(t)] dt - \sigma_1 x_4(t) dB(t) \end{aligned} \tag{2.78}$$

Para análise do modelo, considera-se (Ω, \mathcal{F}, P) o espaço de probabilidade completo com uma filtração $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$, que satisfaça o aumento e continuidade à direita, enquanto \mathcal{F}_0 contém todos os conjuntos P-nulos. Seja $B(t)$ um movimento browniano unidimensional definido neste espaço de probabilidade. Considera-se $R_{++}^4 = \{x \in R^4 : x_i > 0, 1 \leq i \leq 4\}$, $R_{++}^3 = \{x \in R^3 : x_i > 0, 2 \leq i \leq 4\}$, $R_+^4 = \{x \in R^4 : x_i \geq 0, 1 \leq i \leq 4\}$ e $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t))^T$ e $y(t) = (x_2(t), x_3(t), x_4(t))^T$.

A seguinte desigualdade é válida:

$$u \leq 2(u + 1 - \log(u)) - (4 - 2 \log 2), \quad \forall u > 0 \tag{2.79}$$

Pelo que, se $\sigma_1, \mu, \sigma, D_{21}$ e β são números reais positivos e $0 < \lambda_1, \alpha_2 < 1$, então para qualquer valor inicial $x_0 \in R_{++}^4$, existe uma única solução $x(t)$ para as equações do modelo com $t \geq 0$ e a solução permanece em R_{++}^4 com probabilidade 1, ou seja, $x(t) \in R_{++}^4$ para todo $t \geq 0$ quase certamente.

Como as condições iniciais são reais, podem ter alguma componente zero, pelo que é importante considerar o que acontece se $x_0 \in R_+^4$. Assim sendo, se $\sigma_1, \mu, \sigma, D_{21}$ e β são números reais positivos e $0 < \lambda_1, \alpha_2 < 1$, então para qualquer valor inicial $x_0 \in R_+^4$, a solução das equações do modelo permanecerá em R_+^4 com probabilidade 1, ou seja, $x(t) \in R_+^4$ para todo $t \geq 0$, quase certamente.

Como o sistema de equações diferenciais é parcialmente estocástico e parcialmente determinístico, analisam-se as equações individualmente, para perceber o comportamento assintótico das variáveis. Considera-se $A(t)$ e $U(t)$ dois processos contínuos adaptados

crescentes para $t \geq 0$ com $A(0) = U(0) = 0$ quase certamente. Seja $M(t)$ uma variável real contínua local com $M(0) = 0$ quase certamente e ξ é uma variável \mathcal{F}_0 não-negativa, aleatória mensurável tal que $E\xi < \infty$. Como tal

$$X(t) = \xi + A(t) - U(t) + M(t), \quad t \geq 0 \quad (2.80)$$

Se $X(t)$ é não-negativo, então:

$$\{\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) < \infty\} \subset \{\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) < \infty\} \cap \{\lim_{t \rightarrow \infty} U(t) < \infty\} \quad (2.81)$$

quase certamente, onde $G \subset D$ quase certamente significa $P(G \cap D^c) = 0$. Em particular, se $\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) < \infty$ quase certamente, então para quase todo $\omega \in \Omega$,

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} X(t, \omega) &< \infty \\ \lim_{t \rightarrow \infty} U(t, \omega) &< \infty \\ \lim_{t \rightarrow \infty} M(t, \omega) &< \infty \end{aligned} \quad (2.82)$$

existe e é finito.

O número de reprodução é dado por $R_1 = \frac{\beta c \alpha_2^2 (1 - \Lambda)}{\mu + \sigma + D_{21} + \frac{\sigma_1^2}{2}}$. Se $R_1 < 1$, então o sistema de equações diferenciais estocásticas é globalmente assintoticamente estável no sentido em que, para qualquer valor inicial $x_0 \in R_+^4$, a solução tenderá assintoticamente para o ponto de equilíbrio $\left(\frac{\lambda_1}{\mu}, 0, \frac{\lambda_2}{\mu}, 0\right)$ com probabilidade 1. Como tal, as populações infetadas morrem com o tempo e a população suscetível estabiliza-se em $\frac{\lambda_1}{\mu}$ e $\frac{\lambda_2}{\mu}$ para o primeiro e o segundo grupos, respetivamente.

Analisa-se as diferentes formas de estabilidade do ponto de equilíbrio livre da doença, sendo elas a estabilidade exponencial quase certa e o momento de estabilidade exponencial. Considera-se que uma equação diferencial estocástica é d -dimensional se é escrita na forma:

$$dx(t) = f(x(t), t)dt + g(x(t), t)dB(t) \quad (2.83)$$

para $t \geq 0$ com a condição inicial $x(0) = x_0$. A solução é denotada por $x(t; x_0)$ e assume-se que $f(0, t) = 0$ e $g(0, t) = 0$ para $\forall t \geq t_0$. A solução trivial ou posição de equilíbrio é denotada por $x(t_0) = 0$. A solução trivial da equação anterior é exponencialmente estável quase certamente, se

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log |x(t; x_0)| < 0 \quad \text{quase certamente} \quad (2.84)$$

Por outro lado, a solução trivial da equação é exponencialmente estável no momento p -ésimo se há um par de constantes positivas λ e C tais que

$$E|x(t; x_0)|^p \leq C|x_0|^p e^{-\lambda t} \quad (2.85)$$

com $t \geq 0$ e para todo $x_0 \in R^d$. Quando $p = 2$, a solução denomina-se por exponencialmente estável em raiz média quadrada.

Considera-se a população perto do ponto de equilíbrio livre de doença, ou seja, $x_1(t) = \frac{\lambda_1}{\mu} + \eta_1$, $x_3(t) = \frac{\lambda_2}{\mu} + \eta_3$ e $x_2(t), x_4(t)$ pequenos. Começa-se por estudar a estabilidade exponencial quase certa e escreve-se:

$$d\tilde{x}(t) \approx \begin{pmatrix} -(\mu + \sigma) & D_{21} \\ 0 & \beta c \alpha_2^2 (1 - \Lambda) - (\mu + \sigma + D_{21}) \end{pmatrix} \tilde{x}(t) dt - \sigma_1 \tilde{x}(t) dB(t) \quad (2.86)$$

onde $\tilde{x}(t) = (x_2(t), x_4(t))^T$. A solução é dada por

$$\tilde{x}(t) = \exp \left[\left(F - \frac{1}{2} \sigma_1^2 I \right) t - \sigma_1 IB(t) \right] \tilde{x}_0 \quad (2.87)$$

onde I é a matriz identidade e

$$F = \begin{pmatrix} -(\mu + \sigma) & D_{21} \\ 0 & \beta c \alpha_2^2 (1 - \Lambda) - (\mu + \sigma + D_{21}) \end{pmatrix} \quad (2.88)$$

Supõe-se que $R_1 < 1$, pelo que os valores próprios de $F - \frac{1}{2} \sigma_1^2 I$ são reais e negativos e

$$\left| \exp \left[\left(F - \frac{1}{2} \sigma_1^2 I \right) t \right] \right| \leq C e^{-2\lambda t} \quad (2.89)$$

para algumas constantes positivas C e λ . Como tal,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log |\tilde{x}(t)| \leq -2\lambda \quad \text{quase certamente} \quad (2.90)$$

Por conseguinte, existe t_0 , para $t \geq t_0$, tal que

$$|\tilde{x}(t)| \leq |\tilde{x}(t_0)| e^{-\lambda(t-t_0)} \quad \text{quase certamente} \quad (2.91)$$

Sem perda de generalidade, pode-se assumir que $\lambda < \mu$ e concluir que

$$\|x_1(t) - \frac{\lambda_1}{\mu}\| \leq \|x_1(0) - \frac{\lambda_1}{\mu}\| e^{-\mu t} \quad (2.92)$$

Seguidamente, assume-se que $\xi = x_3 - \frac{\lambda_2}{\mu}$, pelo que

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu\xi - \beta c \alpha_2^2 \frac{x_2 x_4}{T} \quad (2.93)$$

Integrando a expressão (2.93) para $t \geq t_0$, vem:

$$\begin{aligned} \xi(t) &= \xi(t_0) e^{-\mu(t-t_0)} - e^{-\mu t} \int_{t_0}^t \beta c \alpha_2^2 \frac{x_2(s) x_4(s)}{T(s)} e^{\mu s} ds \\ |\xi(t)| &\leq |\xi(t_0)| e^{-\mu(t-t_0)} + \beta c \alpha_2^2 e^{-\mu t} \int_{t_0}^t |\tilde{x}(0)| e^{-\lambda s + \mu s} ds \\ &\leq \left(|\xi(t_0)| + \frac{\beta c \alpha_2^2 |\tilde{x}(t_0)|}{\mu - \lambda} \right) e^{-\lambda(t-t_0)} \quad \text{quase certamente} \end{aligned} \quad (2.94)$$

Por isso, para $t \geq t_0$

$$\|x(t) - \left(\frac{\lambda_1}{\mu}, 0, \frac{\lambda_2}{\mu}, 0 \right)\| \leq C_1 e^{-\lambda(t-t_0)} \quad (2.95)$$

para alguma constante C_1 . Portanto, o ponto de equilíbrio livre de doença é exponencialmente estável localmente quase certamente. Se $R_1 > 1$ e $\tilde{x}(0) = (0, 1)^T$ então

$$x_4(t) = \exp(-\kappa t - \sigma_1 IB(t)) \quad (2.96)$$

Um argumento similar mostra que $\liminf_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \log|x_4(t)| > -\kappa > 0$ quase certamente, de modo que o ponto de equilíbrio livre de doença é quase certamente exponencialmente instável.

De seguida, estuda-se a estabilidade exponencial no momento p -ésimo. Designa-se:

$$\begin{aligned} a_{11}(t) &= -\left(\mu + \sigma + \frac{\sigma_1^2}{2}\right)t - \sigma_1 B(t) \\ a_{12}(t) &= D_{12}t \\ a_{22}(t) &= \left(\beta c \alpha_2^2(1 - \Lambda) - (\mu + \sigma + D_{21}) - \frac{\sigma_1^2}{2}\right)t - \sigma_1 B(t) \end{aligned} \quad (2.97)$$

Perto do ponto de equilíbrio livre de doença, tem-se:

$$x_4(t) = x_4(0)e^{a_{22}(t)} \quad (2.98)$$

pelo que, $\xi = x_3 - \frac{\lambda_2}{\mu}$, logo:

$$\begin{aligned} \frac{d\xi}{dt} &= -\mu\xi - \beta c \alpha_2^2 \frac{x_3 x_4}{T} \\ \xi(t) &= \xi(0)e^{-\mu t} - e^{-\mu t} \int_0^t \beta c \alpha_2^2 \frac{x_3(s)x_4(s)}{T(s)} e^{\mu s} ds \end{aligned} \quad (2.99)$$

Note-se que:

$$\int_0^t \beta c \alpha_2^2 \frac{x_3(s)x_4(s)}{T(s)} e^{\mu s} ds \leq \beta c \alpha_2^2 \int_0^t x_4(0)e^{a_{22}(s)+\mu s} ds \quad (2.100)$$

então:

$$\begin{aligned} \|\xi(t)\| &\leq \|\xi(0)\|e^{-\mu t} + \beta c \alpha_2^2 x_4(0)e^{-\mu t} \int_0^t e^{a_{22}(s)+\mu s} ds \\ &\leq 2 \max\left(\|\xi(0)\|e^{-\mu t}, \beta c \alpha_2^2 x_4(0)e^{-\mu t} \int_0^t e^{a_{22}(s)+\mu s} ds\right) \end{aligned} \quad (2.101)$$

É fácil de mostrar que se $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ 0 & a_{22} \end{pmatrix}$ então

$$\begin{aligned} e^A &= \begin{pmatrix} e^{a_{11}} & \frac{a_{12}}{a_{11}-a_{22}}(e^{a_{11}} - e^{a_{22}}) \\ 0 & e^{a_{22}} \end{pmatrix} \quad \text{se } a_{11} \neq a_{22} \\ e^A &= \begin{pmatrix} e^{a_{11}} & a_{12}e^{a_{11}} \\ 0 & e^{a_{22}} \end{pmatrix} \quad \text{se } a_{11} = a_{22} \end{aligned} \quad (2.102)$$

A solução no ponto de equilíbrio livre de doença é dada por:

$$\tilde{x}(0) = \exp\left[\left(F - \frac{1}{2}\sigma_1^2 I\right)t - \sigma_1 IBt\right] \tilde{x}(0) \quad (2.103)$$

Sabe-se que:

$$\left(F - \frac{1}{2}\sigma_1^2 I\right)t - \sigma_1 IBt = \begin{pmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) \\ 0 & a_{22}(t) \end{pmatrix} \quad (2.104)$$

supõe-se que $\beta c \alpha_2^2(1 - \Lambda) \neq D_{21}$, então

$$\tilde{x}(t) = \begin{pmatrix} e^{a_{11}(t)} & \frac{a_{12}(t)}{a_{11}(t)-a_{22}(t)}(e^{a_{11}(t)} - e^{a_{22}(t)}) \\ 0 & e^{a_{22}(t)} \end{pmatrix} \tilde{x}(0) = r e^{a_{11}(t)} + s e^{a_{22}(t)} \quad (2.105)$$

onde r e s são vetores constantes. Portanto,

$$\|\tilde{x}(0)\| \leq K_0 e^{\max(a_{11}(t), a_{22}(t))} \quad (2.106)$$

onde $K_0 = 2\max(\|r\|, \|s\|)$. Além disso,

$$\|x_1(t) - \frac{\lambda_1}{\mu}\| \leq \|x_1(0) - \frac{\lambda_1}{\mu}\| e^{-\mu t} \quad (2.107)$$

Portanto, escreve-se $\tilde{x}(t) = \left(x_1(t) - \frac{\lambda_1}{\mu}, x_2(t), x_3(t) - \frac{\lambda_2}{\mu}, x_4(t)\right)$ e obtém-se

$$\begin{aligned} \|\tilde{x}(t)\|^2 &= \left(x_1(t) - \frac{\lambda_1}{\mu}\right)^2 + x_2^2(t) + \left(x_3(t) - \frac{\lambda_2}{\mu}\right)^2 + x_4^2(t) \\ &\leq 3\max\left(\|\tilde{x}(t)\|, \|x_1(t) - \frac{\lambda_1}{\mu}\|^2, \|x_3(t) - \frac{\lambda_2}{\mu}\|^2\right) \\ &\leq 3\max\left(K_1 e^{\max(2a_{11}(t), 2a_{22}(t), -2\mu t)}, K_2 e^{-2\mu t} \left\| \int_0^t e^{a_{22}(s) + \mu s} ds \right\|^2\right) \end{aligned} \quad (2.108)$$

onde $K_1 = \max(K_0^2, 4\|\xi(0)\|^2, \|x_1(0) - \frac{\lambda_1}{\mu}\|^2)$ e $k_2 = 4\|\beta c \alpha_2^2 x_4(0)\|^2$. Para qualquer $p > 0$, vem:

$$\|\tilde{x}(t)\|^p \leq 3^{\frac{p}{2}} \max\left(K_1^{\frac{p}{2}} e^{\max(pa_{11}(t), pa_{22}(t), -p\mu t)}, K_2^{\frac{p}{2}} e^{-p\mu t} \left\| \int_0^t e^{a_{22}(s) + \mu s} ds \right\|^p\right) \quad (2.109)$$

Assim sendo,

$$\begin{aligned} E\|\tilde{x}(t)\|^p &\leq 3^{\frac{p}{2}} K_1^{\frac{p}{2}} \left(e^{-(\mu + \sigma + \frac{1}{2}\sigma_1^2)pt + \frac{p^2\sigma_1^2}{2}t} + e^{(\beta c \alpha_2^2(1-\Lambda) - (\mu + \sigma + D_{21}) - \frac{\sigma_1^2}{2})pt + \frac{p^2\sigma_1^2}{2}t} + e^{-p\mu t} \right) \\ &\quad + K_3 t^{p-1} e^{-p\mu t} + K_4 t^{p-1} e^{(\beta c \alpha_2^2(1-\Lambda) - (\mu + \sigma + D_{21}) - \frac{\sigma_1^2}{2})pt + \frac{p^2\sigma_1^2}{2}t} \\ &\quad + K_5 t^p e^{-p\mu t} \end{aligned}$$

para algumas constantes K_3 , K_4 e K_5 . Para $(\mu + \sigma) - \max(0, \beta c \alpha_2^2(1-\Lambda) - D_{21}) > \frac{(p-1)\sigma_1^2}{2}$, o ponto de equilíbrio livre de doença é exponencialmente estável no p -ésimo momento. Por outro lado, se $\frac{(p-1)\sigma_1^2}{2} > \mu + \sigma$ e $\tilde{x}(0) = (1, 0)^T$, então:

$$\begin{aligned} \tilde{x}(t) &= (e^{a_{11}(t), 0})^T \\ \|\tilde{x}(t)\|^p &= e^{pa_{11}(t)} \\ E\|\tilde{x}(t)\|^p &\leq E e^{pa_{11}(t)} = e^{p\left[\frac{(p-1)\sigma_1^2}{2} - (\mu + \sigma)\right]t} \end{aligned} \quad (2.110)$$

Portanto, neste caso o ponto de equilíbrio livre de doença é exponencialmente instável no p -ésimo momento, para qualquer $p > 0$. Da mesma forma, se

$$\frac{(p-1)\sigma_1^2}{2} > (\mu + \sigma + D_{21}) - \beta c \alpha_2^2(1-\Lambda) \quad (2.111)$$

então o ponto de equilíbrio livre de doença é exponencialmente instável no p -ésimo momento, para qualquer $p > 0$. Porém no caso em que $\beta c \alpha_2^2(1-\Lambda) = D_{21}$, então

$$\tilde{x}(t) = \begin{pmatrix} e^{a_{11}(t)} & a_{12}(t)e^{a_{11}(t)} \\ 0 & e^{a_{22}(t)} \end{pmatrix} \tilde{x}(0) \quad (2.112)$$

Com um argumento semelhante mostra-se que, se

$$(\mu + \sigma) - \max(0, \beta c \alpha_2^2 (1 - \Lambda) - D_{21}) > \frac{(p-1)\sigma_1^2}{2} \quad (2.113)$$

então o ponto de equilíbrio livre de doença é exponencialmente estável no p -ésimo momento para $p \geq 1$ e é exponencialmente instável no p -ésimo momento para qualquer $p > 0$ se

$$(\mu + \sigma) - \max(0, \beta c \alpha_2^2 (1 - \Lambda) - D_{21}) < \frac{(p-1)\sigma_1^2}{2} \quad (2.114)$$

É possível mostrar que o ponto de equilíbrio livre de doença é localmente exponencialmente estável no p -ésimo momento, se $0 < p < 1$ e $R_0 < 1$, mas como os espaços L^p mais importantes são os espaços onde p é um inteiro positivo, não tem interesse prosseguir por aqui. Pode-se também mostrar que o ponto de equilíbrio livre de doença é localmente estocasticamente assintoticamente estável, se $R_1 < 1$ e localmente estocasticamente instável, se $R_1 > 1$.

Verifica-se que o termo do ruído tende a estabilizar o sistema pela estabilidade exponencial quase certa e pela estabilidade em probabilidade, mas não para a estabilidade exponencial no p -ésimo momento, se $p \geq 1$. Também se observa que o ruído não muda muito o sistema, pois não afeta o significado dos parâmetros biológicos. No entanto, como o mundo real não é determinístico, é importante analisar a inclusão de efeitos estocásticos em modelos determinísticos e este estudo indica que a introdução de um ruído num modelo determinístico pode ter um efeito estabilizador.

2.19 Modelo de Chaharborj, Bakar, Alli e Malik (2009)

Chaharborj, Bakar, Alli e Malik [12] apresentam o modelo DI que explica a distribuição dos tempos de infecção devido à SIDA, assumindo variações na duração da infecção entre os indivíduos, dividindo a população infetada em n grupos, como mostra a Figura 2.1.

O modelo é dado pelas seguintes equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu(S^0 - S) - \lambda S \\ \frac{dI_i}{dt} &= p_i \lambda S - (\mu - \nu_i) I_i, \quad i = 1, \dots, n \\ \frac{dA}{dt} &= \sum_{j=1}^n \nu_j I_j - \delta A \end{aligned} \quad (2.115)$$

Assume-se que $\lambda(t) = \sum_{i=1}^n \lambda_i(t)$ e $\lambda_i(t) = r \beta_i \frac{I_i(t)}{N(t)}$, onde $N(t) = S(t) + \sum_{j=1}^n I_j(t)$. Denota-se por S os indivíduos suscetíveis, por I_i o número de pessoas infetadas no grupo i e por A o número de indivíduos infetados que não transmitem mais a doença. A constante S^0 é o ponto de equilíbrio da população S , quando nenhum vírus está presente na população. O parâmetro μ é a taxa de mortalidade natural na ausência do HIV e a taxa das pessoas que entram e saem da população suscetível sexualmente ativa, por alteração de comportamentos ou migração. A taxa de infecção dos suscetíveis é dada por $\lambda(t)$, a taxa de aquisição de parceiros é dada por r e β_i é a probabilidade de transmissão de um indivíduo infetado do grupo i . Após a infecção, o indivíduo entra no subgrupo i com probabilidade p_i , onde $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ e permanece no grupo até se tornar inativo para a transmissão. Finalmente,

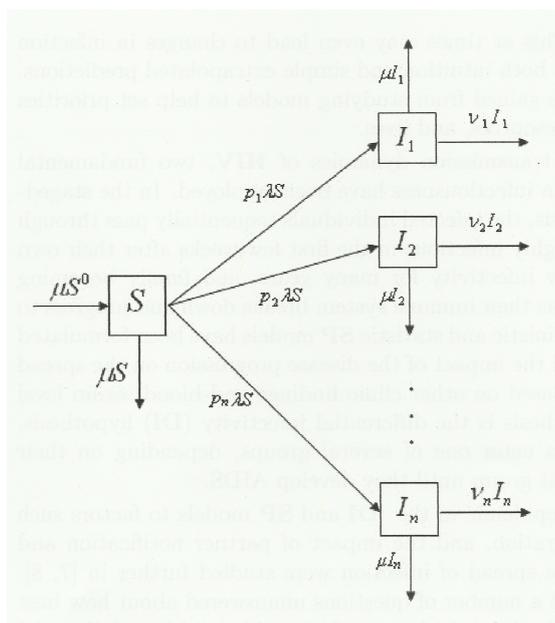


Figura 2.1: Esquema para o modelo DI [12]

ν_i é a taxa de conversão de indivíduos infetados do grupo i para o grupo A e δ é a taxa de mortalidade das pessoas do grupo A . Assume-se que todos os indivíduos infetados passam pelo grupo A , antes de morrerem devido à infecção.

A quantidade de vírus durante a infecção do HIV varia em função do tempo, dentro do organismo de um indivíduo. O modelo SP explica as mudanças temporais da infeciosidade de um indivíduo por um processo de Markov com n fases infetadas progredindo a partir da infecção inicial até à SIDA, como se pode visualizar na Figura 2.2

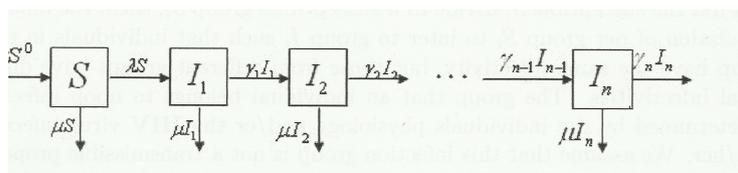


Figura 2.2: Esquema para o modelo SP [12]

As equações para o modelo SP são:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu(S^0 - S) - \lambda S \\
 \frac{dI_1}{dt} &= \lambda S - (\gamma_1 + \mu)I_1 \\
 \frac{dI_i}{dt} &= \gamma_{i-1}I_{i-1} - (\gamma_i + \mu)I_i, \quad 2 \leq i \leq n \\
 \frac{dA}{dt} &= \gamma_n I_n - \delta A
 \end{aligned}
 \tag{2.116}$$

Denota-se por I_i o número de pessoas infetadas em cada grupo das diferentes fases da infecção. Note-se que todos os indivíduos entram no grupo 1 da infecção. O parâmetro γ_i é

a taxa de conversão de indivíduos da fase i da infecção para a fase $i + 1$. Os parâmetros S^0 , μ , r , δ têm o mesmo significado do modelo (2.115) e β é a probabilidade de transmissão do parceiro a indivíduos infetados na fase i .

Supõe-se que no modelo DSSP, a população é homogénea, exceto na resposta à infecção do HIV, como mostra a Figura 2.3.

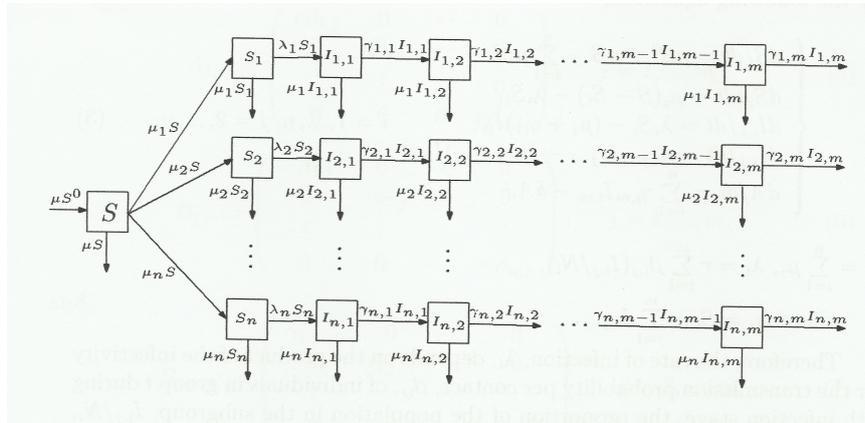


Figura 2.3: Esquema para o modelo DSSP [12]

Na ausência de infecção, a população de indivíduos suscetíveis S tem um ponto de equilíbrio S^0 constante, em que cada indivíduo permanece nesta população, em média, μ^{-1} anos. Pelo que, μ é a taxa de remoção devido à morte natural na ausência da infecção do HIV e às alterações no comportamento sexual. O parâmetro λ é a taxa de infecção pelo HIV. A dinâmica do modelo consiste em os suscetíveis S se dividirem em n grupos suscetíveis S_i . De seguida, os infetados de cada grupo S_i integram o grupo I_i , de tal forma que os indivíduos de cada grupo tenham a mesma infeciosidade e indivíduos de grupo diferentes tenham infeciosidades diferentes. Os indivíduos passam deste grupo para o grupo A , quando deixam de ser de alto risco e não transmitem a infecção. Assume-se que cada um dos grupos i da população infetada é subdividido em m subgrupos, $I_{i,1}, \dots, I_{i,m}$, com diferentes níveis de infecção, de tal modo que os indivíduos inicialmente pertençam ao subgrupo $I_{i,1}$ e progridam gradualmente até $I_{i,m}$. O parâmetro $\gamma_{i,k}$ é a taxa média de progressão do subgrupo $I_{i,k}$ para o subgrupo $I_{i,k+1}$, para $k = 1, \dots, m - 1$ e $\gamma_{i,m}$ é a taxa de conversão de um indivíduo do subgrupo $I_{i,m}$ para a população A . Assume-se que $\delta \geq \mu$, sendo que δ tem o mesmo significado do modelo (2.115). Também não se considera a transmissão pelo grupo A , pois em comparação com a restante população infetada é insignificante. As equações do modelo DSSP são:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu S^0 - \mu S - \sum_{i=1}^n \mu_i S \\
 \frac{dS_i}{dt} &= \mu_i (S - S_i) - \lambda_i S_i \\
 \frac{dI_{i,1}}{dt} &= \lambda_i S_i - (\mu_i + \gamma_{i,1}) I_{i,1}, \quad i = 1, \dots, n \text{ e } j = 2, \dots, m \\
 \frac{dI_{i,j}}{dt} &= \gamma_{i,j-1} I_{i,j-1} - (\mu + \gamma_{i,j}) I_{i,j} \\
 \frac{dA}{dt} &= \sum_{i=1}^n \gamma_{1,m} I_{i,m} - \delta A
 \end{aligned} \tag{2.117}$$

onde $\mu = \sum_{i=1}^n \mu_i$, $\lambda_i = r \sum_{j=1}^m \beta_{i,j} \frac{I_{i,j}}{N_i}$, onde $N_i = S_i + \sum_{j=1}^m I_{i,j}$. Portanto, a taxa de infecção λ_i depende da probabilidade de transmissão por contacto β_{ij} , da proporção da população no subgrupo $\frac{I_{i,j}}{N_i}$ e do número de contactos de um indivíduo por unidade de tempo r . Assume-se que os r contactos são distribuídos aleatoriamente ao longo de toda a população.

De seguida, deriva-se o número de reprodução do sistema, ignorando a equação da população A , usando a equação de λ_i . O modelo (2.117) tem um ponto de equilíbrio livre de doença, dado por $S_i = S = \frac{S^0}{2}$, $I_{i,j} = 0$, para $i = 1, \dots, n$ e $j = 1, \dots, m$. Calcula-se a matriz de linearização do sistema (2.117) em torno do ponto de equilíbrio livre de doença. Vem:

$$J_{n,m} = \begin{bmatrix} -\mu - \sum_{i=1}^n \mu_i & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \mu_i & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \dots & \cdot & \cdot \\ 0 & A_{1,1} + B_{1,1} & A_{1,2} & A_{1,3} & A_{1,4} & \dots & A_{1,m-1} & A_{1,m} \\ 0 & B_{2,1} & B_{2,2} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & B_{3,2} & B_{3,3} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & B_{m,m-1} & B_{m,m} \end{bmatrix}$$

Denota-se:

$$A_{1,j} = \begin{bmatrix} r\beta_{1,j} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & r\beta_{2,j} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r\beta_{n,j} \end{bmatrix}$$

para $j = 1, \dots, n$,

$$B_{j,j} = \begin{bmatrix} -\sigma_{1,j} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\sigma_{2,j} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & -\sigma_{n,j} \end{bmatrix}$$

para $j = 1, \dots, m$, e

$$B_{j,j-1} = \begin{bmatrix} \lambda_{1,j-1} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \lambda_{2,j-1} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \lambda_{n,j-1} \end{bmatrix}$$

para $j = 2, \dots, m$. Para tal, $\sigma_{i,1} = \mu_i + \gamma_{i,1}$, para $i = 1, \dots, n$ e $\sigma_{i,j} = \mu + \gamma_{i,j}$ para $i = 1, \dots, n$ e $j = 2, \dots, m$. Considera-se apenas as entradas de $J_{n,m}$ que são equações infetadas $\frac{dI_{i,j}}{dt}$. Para tal, define-se as matrizes F e V dadas por:

$$F = \begin{bmatrix} A_{1,1} & A_{1,2} & A_{1,3} & \dots & A_{1,m} \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} -B_{1,1} & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ -B_{2,1} & -B_{2,2} & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -B_{3,2} & -B_{3,3} & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -B_{m-1,m-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -B_{m,m-1} & -B_{m,m} \end{bmatrix}$$

Percebe-se que F é uma matriz não negativa e V é uma matriz não singular. Por isso, o número de reprodução R_0 é igual ao raio espectral de FV^{-1} , $\rho(FV^{-1})$. Conclui-se que:

$$\begin{aligned} R_0 &= r \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m \frac{\beta_{j,i} \prod_{k=1}^{i-1} \gamma_{j,k}}{\sigma_{j,i} \prod_{k=1}^{i-1} \sigma_{j,k}} \\ &= r \sum_{i=1}^m \frac{\beta_{1,i}}{\mu_i + \gamma_{1,i}} \prod_{k=1}^{i-1} \frac{\gamma_{1,k}}{\mu_k + \gamma_{1,k}} + r \sum_{j=2}^n \sum_{i=1}^m \frac{\beta_{j,i}}{\mu + \gamma_{j,i}} \prod_{k=1}^{i-1} \frac{\gamma_{j,k}}{\mu + \gamma_{j,k}} \end{aligned} \quad (2.118)$$

Se $R_0 < 1$, então o equilíbrio livre de doença é assintoticamente estável. Por outro lado, se $R_0 > 1$, então o equilíbrio livre de doença é instável.

2.20 Modelo de Waiziri, Massawe e Makinde (2012)

Waiziri, Massawe e Makinde propõem, em [56], um modelo matemático não linear para a dinâmica do HIV/SIDA considerando, o tratamento de indivíduos infetados e a transmissão vertical, isto é, a transmissão que ocorre durante a gravidez, parto ou amamentação da mãe infetada para o feto ou para o recém-nascido. No modelo, a população é dividida em cinco grupos: suscetíveis $S(t)$, infeciosos $I(t)$, pacientes pré-SIDA $P(t)$, tratados $T(t)$ e os pacientes com SIDA $A(t)$. A população de tamanho $N(t)$ tem fluxo constante de suscetíveis a uma taxa πN , onde π é a taxa de recrutamento da população suscetível. A taxa de mortalidade em todas as classes é dada por μ . A fração de crianças recém-nascidas que é infetada durante o parto, é recrutada diretamente para a classe infeciosa a uma taxa $(1 - \varepsilon)\theta$, onde ε é a fração de recém-nascidos infetados com HIV, que morre imediatamente após o nascimento e θ é a taxa de recém-nascidos infetados com HIV. Supõe-se que alguns dos infeciosos, $I(t)$, pertencem à classe pré-SIDA, $P(t)$, a uma taxa $\sigma_1 \delta$, onde δ é a taxa de transferência da classe infeciosa e σ_1 é a fração de δ que pertence à classe pré-SIDA. Os infeciosos prosseguem a uma taxa γ para a classe dos pacientes com SIDA, $A(t)$. Por outro lado, alguns infeciosos procedem para a classe dos tratados, $T(t)$, a uma taxa $\sigma_2 \delta$, onde σ_2 é a fração de δ que são tratados e podem progredir a uma taxa k para a classe dos pacientes com SIDA. Por outro lado, os infeciosos podem passar da classe dos infeciosos diretamente para a classe dos pacientes com SIDA a uma taxa $(1 - \sigma_1 - \sigma_2)\delta$. Apresenta-se o fluxograma assumindo as considerações acima referidas.

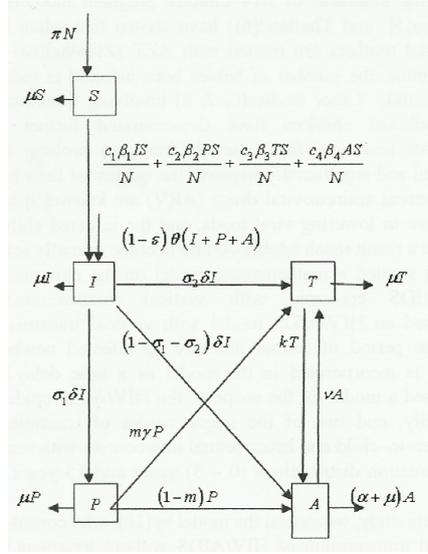


Figura 2.4: Fluxograma para o modelo com tratamento e transmissão vertical [56]

O modelo é o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \pi N - \frac{c_1 \beta_1 I S}{N} - \frac{c_2 \beta_2 P S}{N} - \frac{c_3 \beta_3 T S}{N} - \frac{c_4 \beta_4 A S}{N} - \mu S \\
 \frac{dI}{dt} &= \frac{c_1 \beta_1 I S}{N} + \frac{c_2 \beta_2 P S}{N} + \frac{c_3 \beta_3 T S}{N} + \frac{c_4 \beta_4 A S}{N} - (\delta + \mu) I + (1 - \varepsilon) \theta (I + P + A) \\
 \frac{dP}{dt} &= \sigma_1 \delta I - (\gamma + \mu) P \\
 \frac{dT}{dt} &= \sigma_2 \delta I + m \gamma P + \nu A - (k + \mu) T \\
 \frac{dA}{dt} &= (1 - \sigma_1 - \sigma_2) \delta I + (1 - m) \gamma P + k T - (\nu + \alpha + \mu) A
 \end{aligned} \tag{2.119}$$

onde β_i , $i = 1, 2, 3, 4$ são as taxas de contacto sexual, c é o número médio de parceiros sexuais por unidade de tempo, α é a taxa de mortalidade induzida pela doença em pacientes com SIDA e ν é a velocidade a que os pacientes com SIDA começam com o tratamento. As condições iniciais são $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, $P(0) = P_0$, $T(0) = T_0$ e $A(0) = A_0$.

Para simplificar o modelo, supõe-se que os pacientes com SIDA e em pré-SIDA são isolados e sexualmente inativos, ou seja, $(1 - \varepsilon) \theta P = (1 - \varepsilon) \theta A = 0$ e também não contribuem para a transmissão horizontal, pelo que β_2 e β_4 são desprezáveis. Como tal, pelas hipóteses anteriores, o novo sistema é o seguinte:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \pi N - \frac{c_1\beta_1IS}{N} - \frac{c_3\beta_3TS}{N} - \mu S \\
\frac{dI}{dt} &= \frac{c_1\beta_1IS}{N} + \frac{c_3\beta_3TS}{N} - (\delta + \mu)I + (1 - \varepsilon)\theta I \\
\frac{dP}{dt} &= \sigma_1\delta I - (\gamma + \mu)P \\
\frac{dT}{dt} &= \sigma_2\delta I + m\gamma P + \nu A - (k + \mu)T \\
\frac{dA}{dt} &= (1 - \sigma_1 - \sigma_2)\delta I + (1 - m)\gamma P + kT - (\nu + \alpha + \mu)A
\end{aligned} \tag{2.120}$$

O total da população é dado por $N(t) = S(t) + I(t) + P(t) + T(t) + A(t)$, pelo que $\frac{dN}{dt} = (\pi - \mu)N - \alpha A + (1 - \varepsilon)\theta I$.

As variáveis podem ser normalizadas por $s = \frac{S}{N}$, $i = \frac{I}{N}$, $p = \frac{P}{N}$, $h = \frac{T}{N}$ e $a = \frac{A}{N}$. O sistema normalizado é dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= \pi - c_1\beta_1is - c_3\beta_3hs \\
\frac{di}{dt} &= c_1\beta_1is + c_3\beta_3hs + (1 - \varepsilon)\theta i - (\pi + \delta - \alpha a + (1 - \varepsilon)\theta i)i \\
\frac{dp}{dt} &= \sigma_1\delta i - (\pi + \gamma - \alpha a + (1 - \varepsilon)\theta i)p \\
\frac{dh}{dt} &= \sigma_2\delta i + m\gamma p + \nu a - (\pi + k + \alpha a + (1 - \varepsilon)\theta i)h \\
\frac{da}{dt} &= (1 - \sigma_1 - \sigma_2)\delta i + (1 - m)\gamma p + kh - (\pi + \nu + \alpha + \alpha a + (1 - \varepsilon)\theta i)a
\end{aligned} \tag{2.121}$$

onde $s + i + p + h + a = 1$ e $s(t) > 0$, $i(t) \geq 0$, $p(t) \geq 0$, $h(t) \geq 0$, $a(t) \geq 0$, $\forall t \geq 0$.

Pelo que, se $s(0) > 0$, $i(0) \geq 0$, $p(0) \geq 0$, $h(0) \geq 0$ e $a(0) \geq 0$, então as soluções do sistema normalizado são positivas $\forall t \geq 0$.

O ponto de equilíbrio livre de doença para o modelo normalizado é dado por $E_0 = (s, 0, 0, 0, 0) = (1, 0, 0, 0, 0)$. A fim de avaliar a estabilidade de E_0 , calcula-se R_0 , o número de reprodução. Este é definido como o maior valor próprio da equação:

$$\left[\frac{\partial F_i(E_0)}{\partial X_j} \right] \left[\frac{\partial V_i(E_0)}{\partial X_j} \right]^{-1} \tag{2.122}$$

onde F_i é a taxa de aparecimento de uma nova infecção no compartimento i e V_i^+ é a transferência de indivíduos para fora do compartimento i por todos os outros meios. As matrizes F e V associadas ao ponto de equilíbrio livre de doença são dadas por:

$$F = \begin{bmatrix} c_1\beta_1 & 0 & c_3\beta_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \pi + \sigma - (1 - \varepsilon)\theta & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma_1\delta & \pi + \gamma & 0 & 0 \\ 0 & -m\gamma & \pi + k & -\nu \\ -(1 - \sigma_1 - \sigma_2)\delta & (1 - m)\gamma & -k & \pi + \nu + \alpha \end{bmatrix}$$

Os valores próprios de FV^{-1} são $(0, 0, 0, Z)$, onde

$$Z = \frac{c_1\beta_1}{\pi + \delta - \theta + \theta\varepsilon} + \frac{c_3\beta_3(\sigma_2\pi^2 + \sigma_2\pi\alpha + \sigma_2\gamma\pi + \sigma_2\gamma\alpha + \sigma_1m\gamma\pi + \sigma_1m\gamma\alpha + \nu\pi + \nu\gamma + \sigma_1\nu\pi)\delta}{(\pi + \delta - \theta + \theta\varepsilon)(\pi + \gamma)(\alpha\pi + \pi k + \pi^2 + \alpha k + \nu\pi)}$$

O número de reprodução R_0 para o sistema normalizado com tratamento e transmissão vertical do HIV é dado por:

$$R_0 = \frac{c_1\beta_1}{\pi + \delta - \theta + \theta\varepsilon} + \frac{c_3\beta_3(\sigma_2\pi^2 + \sigma_2\pi\alpha + \sigma_2\gamma\pi + \sigma_2\gamma\alpha + \sigma_1m\gamma\pi + \sigma_1m\gamma\alpha + \nu\pi + \nu\gamma + \sigma_1\nu\pi)\delta}{(\pi + \delta - \theta + \theta\varepsilon)(\pi + \gamma)(\alpha\pi + \pi k + \pi^2 + \alpha k + \nu\pi)}$$

O ponto de equilíbrio livre de doença do modelo normalizado é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.

O ponto de equilíbrio endémico do modelo normalizado é dado por $E^* = (s^*(t), i^*(t), p^*(t), h^*(t), a^*(t))$, onde

$$\begin{aligned} s^* &= \frac{\pi + (1-\varepsilon)\theta i^* - (\pi + \delta - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*) i^*}{\pi - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*} \\ p^* &= \frac{\sigma_1 \delta i^*}{\pi + \gamma - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*} \\ h^* &= \frac{k}{\phi \omega} \\ a^* &= \frac{(1-\sigma_1-\sigma_2)\delta i^* \phi \psi + (1-m)\sigma_1 \gamma \delta i^* \psi + k(\sigma_2 \delta i^* \phi + m \gamma \sigma_1 \delta i^*)}{\phi(\omega \psi - k \nu)} \end{aligned} \quad (2.123)$$

com

$$\begin{aligned} \phi &= (\pi + \gamma - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*) \\ \psi &= (\pi + k - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*) \\ \omega &= (\pi + \nu + \alpha - \alpha a^* + (1-\varepsilon)\theta i^*) \\ k &= \sigma_2 \delta i^* \phi + m \gamma \sigma_1 \delta i^* + \frac{\nu(1-\sigma_1-\sigma_2)\delta i^* \phi \psi + (1-m)\sigma_1 \gamma \delta i^* \psi + k(\sigma_2 \delta i^* \phi + m \gamma \sigma_1 \delta i^*)}{\omega \psi - k \nu} \end{aligned} \quad (2.124)$$

Note que s^* , p^* , h^* e a^* são sempre positivos se e somente se $R_0 > 0$. O modelo apresenta uma bifurcação transcítica em $R_0 = 1$. Se $R_0 < 1$, o ponto de equilíbrio endémico, não existe biologicamente mas o ponto de equilíbrio livre de doença é um ponto atrator. Mas se $R_0 > 1$, o ponto de equilíbrio endémico existe e é um ponto atrator, enquanto o ponto de equilíbrio livre de doença é um ponto de sela.

Pelo que, se $R_0 > 1$ então o ponto de equilíbrio endémico é globalmente assintoticamente estável. Como tal, define-se a seguinte função de Liapunov:

$$\begin{aligned} V(s^*, i^*, p^*, h^*, a^*) &= \left(s - s^* - s^* \log \frac{s}{s^*} \right) + \left(i - i^* - i^* \log \frac{i}{i^*} \right) + \left(p - p^* - p^* \log \frac{p}{p^*} \right) \\ &\quad + \left(h - h^* - h^* \log \frac{h}{h^*} \right) + \left(a - a^* - a^* \log \frac{a}{a^*} \right) \end{aligned}$$

Seguidamente, calcula-se a derivada de V que é dada por:

$$\frac{dV}{dt} = \left(\frac{s - s^*}{s} \right) \frac{ds}{dt} + \left(\frac{i - i^*}{i} \right) \frac{di}{dt} + \left(\frac{p - p^*}{p} \right) \frac{dp}{dt} + \left(\frac{h - h^*}{h} \right) \frac{dh}{dt} + \left(\frac{a - a^*}{a} \right) \frac{da}{dt}$$

A equação anterior pode ser dada por:

$$\frac{dV}{dt} = Z - Y \quad (2.125)$$

onde

$$\begin{aligned} Z &= [c_1\beta_1i^* + c_3\beta_3h^* + \alpha a + \theta i + \varepsilon\theta i] \frac{(s-s^*)^2}{s} + [c_1\beta_1s + \theta + \alpha a] \frac{(i-i^*)^2}{i} + \\ &+ [\alpha a + \theta i^* + \varepsilon\theta i] \frac{(p-p^*)^2}{p} + [\alpha a + \theta i^* + \varepsilon\theta i] \frac{(h-h^*)^2}{h} + [\theta i^* + \varepsilon\theta i] \frac{(a-a^*)^2}{a} + \\ &+ \theta \frac{i^{*3}}{i} + c_3\beta_3h^* \frac{i^*}{i} + \sigma_1\delta i^* \frac{p^*}{p} + \sigma_2\delta i^* \frac{h^*}{h} + m\gamma p^* \frac{h^*}{h} + \nu a \frac{h^*}{h} + \sigma_1\delta i \frac{a^*}{a} + \\ &+ \sigma_2\delta i \frac{a^*}{a} + \delta i^* \frac{a^*}{a} + \gamma p^* \frac{a^*}{a} + m\gamma p \frac{a^*}{a} + kh^* \frac{a^*}{a} + 3\theta i i^* + \varepsilon\theta i^2 + 3\varepsilon\theta i^{*2} + \\ &+ \pi + c_3\beta_3h + \sigma_1\delta i + \sigma_2\delta i + m\gamma p + \nu a + \alpha a^2 + 3\alpha a^{*2} + \delta i + \sigma_1\delta i^* + \\ &+ \sigma_2\delta i^* + \gamma p + m\gamma p^* + kh \\ Y &= -[c_1\beta_1i + c_3\beta_3h + \pi + \alpha a^* + \theta i\varepsilon\theta i^*] \frac{(s-s^*)^2}{s} - [c_1\beta_1s^* + \varepsilon\theta + \pi + \delta + \alpha a] \frac{(i-i^*)^2}{i} \\ &- [\pi + \gamma + \alpha a^* + \theta i + \varepsilon\theta i^*] \frac{(p-p^*)^2}{p} - [\pi + k + \alpha a^* + \theta i + \varepsilon\theta i^*] \frac{(h-h^*)^2}{h} \\ &- [\pi + \nu + \alpha + \theta i + \varepsilon\theta i^*] \frac{(a-a^*)^2}{a} - \pi \frac{s^*}{s} - c_3\beta_3h \frac{i^*}{i} - \sigma_1\delta i \frac{p^*}{p} - \sigma_2\delta i \frac{h^*}{h} - m\gamma p \frac{h^*}{h} \\ &- \nu a \frac{h^*}{h} - 3\varepsilon\theta \frac{i^*}{i} - \alpha \frac{a^{*3}}{a} - \delta i \frac{a^*}{a} - \sigma_1\delta i^* \frac{a^*}{a} - \sigma_2\delta i^* \frac{a^*}{a} - \gamma p \frac{a^*}{a} - m\gamma p^* \frac{a^*}{a} - kh \frac{a^*}{a} \\ &- 3\varepsilon\theta i i^* - 3\alpha a a^* - \theta i^* - 3\theta i^* - c_3\beta_3h^* - \sigma_1\delta i^* - \sigma_2\delta i^* - m\gamma p^* - \nu a - \sigma_1\delta i \\ &- \sigma_2\delta i - \delta i^* - \gamma p^* - m\gamma p - kh^* \end{aligned}$$

Pelo que, se $Z < Y$ então $\frac{dV}{dt} < 0$. Por outro lado, $\frac{dV}{dt} = 0$ se e só se $s = s^*$, $i = i^*$, $p = p^*$, $h = h^*$ e $a = a^*$. Portanto o maior conjunto compacto invariante é dado por $\{(s^*, i^*, p^*, h^*, a^*) \in \Omega : \frac{dV}{dt} = 0\}$. Assim, pelo princípio invariante LaSalle, E^* é globalmente assintoticamente estável em Ω se $Z < Y$.

Capítulo 3

Modelos Propostos

3.1 Modelo I

O HIV/SIDA é um grande problema de saúde global do nosso tempo. Tem havido alguns avanços, algumas pequenas conquistas, mas milhões de dólares são gastos anualmente no tratamento da doença e nenhuma cura está ainda disponível. Aproximadamente, 25 milhões de pessoas infectadas pelo HIV vivem na África subsariana [10].

A progressão da doença do HIV/SIDA é composta por três fases: a fase aguda, caracterizada por um crescimento extensivo da quantidade de vírus inicial, a fase crónica ou assintomática, onde as quantidades de vírus são baixas e o paciente parece saudável, e a fase da Sida, onde há um aumento acentuado da quantidade de vírus e a destruição das células T CD4⁺ auxiliares. O facto do vírus HIV não só enfraquecer o sistema imunitário, mas também as respostas específicas do HIV [49], e a sua capacidade de evoluir rapidamente, *in vivo*, permite-lhe escapar às respostas imunitárias do paciente [24] e torna-o um dos vírus mais complexos para erradicar.

Muitos modelos matemáticos têm sido propostos para a dinâmica da infeção do HIV [65, 49, 67, 53, 39, 50, 51, 57]. Em [66], os autores estudam a proliferação programada das células CTL e sua influência na cinética do crescimento do vírus. Os autores concluem que as divisões programadas melhoram a capacidade de resposta para remover a infeção, mas reduzem a capacidade de resposta para controlar uma crescente população de vírus e limitar os sintomas agudos. Dividir as células 7 a 10 vezes, mostrou ser um número adequado, pois menos divisões comprometem o controlo da infeção, e mais divisões resultavam numa patologia aguda. Em [60], mostra-se que a capacidade do vírus HIV para infectar células T CD4⁺ específicas influencia a dinâmica da infeção do HIV. Nomeadamente, a propagação da infeção das células T CD4⁺ aumenta a taxa de propagação do vírus, com cargas virais mais elevadas, e proporciona uma proteção de células infectadas durante a terapia com drogas. Além disso, essa habilidade pode também ter implicações na vacinação. Se as células T CD8⁺ não são impulsionadas ao mesmo tempo, um maior número de células T CD4⁺ pode ser vantajoso para o vírus e a vacinação pode acelerar a progressão da doença ao invés de a prevenir [52]. Em [65], usa-se modelos matemáticos para investigar a dinâmica entre o HIV e as suas células específicas, assumindo a existência de dois clones das células auxiliares, dirigidos contra epítomos do vírus. O modelo não inclui quaisquer respostas efetoras auxiliares dependentes, nem competição. Os resultados mostram que, neste caso,

um clone celular auxiliar mais forte pode excluir um mais fraco, porque os dois clones são infetados pelo mesmo agente patogénico. Este fenómeno é chamado de concorrência aparente. A facilitação também é observada, isto é, se um dos clones das células auxiliares é fraco demais para ser estabelecido em isolamento, a presença de um mais forte proporciona maior estimulação antigénica, permitindo que o clone mais fraco persista.

Muitos modelos matemáticos incluem atrasos. *In vivo*, pode haver um tempo de latência entre o instante em que as células alvo entram em contacto com as partículas de vírus livre e o tempo em que se tornam ativamente infetadas [29, 67]. Adicionalmente, também pode existir um período de latência entre o momento em que o vírus entra na célula e o momento em que os novos vírus são liberados na corrente sanguínea [67]. Em [39], desenvolve-se um modelo matemático para a dinâmica do HIV-1, onde se inclui um atraso na iniciação da produção de vírus. Observa-se que, quando a eficácia da droga é menos do que 100%, a taxa prevista de declínio na concentração de vírus no plasma depende de três fatores: a taxa de mortalidade das células produtoras de vírus, a eficácia da terapia e o valor do período de latência. Em [67], estuda-se um modelo matemático que inclui dois atrasos, uma para o momento em que as células entram em contacto com o vírus e se tornam infetadas e outro para o período de produção de vírus. Concluiu-se que o aumento dos períodos de latência diminuiria o valor do número de reprodução. Tal sugere uma nova direção para controlar o vírus HIV, no sentido de encontrar fármacos que prolonguem o período de latência e/ou retardem o processo de produção. O mais comum dos atrasos na literatura são atrasos constantes ou continuamente distribuídos. Alguns autores dizem que os atrasos constantes não são biologicamente realistas, sendo os atrasos contínuos os mais adequadas [40]. As distribuições gama são frequentemente usadas para modelar atrasos contínuos.

Descrição do modelo

O modelo I descreve a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA a partir das células T CD4⁺ específicas, restritas a uma única população de células auxiliares. Este modelo é uma versão modificada do modelo proposto por Roy e Wodarz em 2012, [65], no qual se inclui dois tipos de atrasos. O primeiro atraso (delay) refere-se ao período de tempo que decorre desde o momento em que as células são expostas ao vírus até à entrada do mesmo nas células. O outro período de tempo é o que decorre desde a produção de novos vírus produzidos dentro das células infetadas e o momento de serem libertados. O modelo apresentado, foi aceite na conferência 12TH *Conference on Dynamics Systems Theory and Applications* [45] e submetido à revista *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation* em Abril de 2013, [47].

Denota-se por x , as células auxiliares não infetadas específicas, por y , as células auxiliares infetadas específicas, por S , as células alvo não infetadas não específicas, por I , as células alvo infetadas não específicas e por v , as partículas de vírus livre.

A progressão da doença é conseguida por células que se deslocam de uma classe para outra. As células auxiliares não infetadas específicas, x , são produzidas a um ritmo constante r depois de estarem em contacto com o vírus v . A proliferação de células T é proporcional à população total de vírus. A saturação da produção de células T pode ocorrer para valores elevados de $(x + y)$. Este regula a resposta imunitária contra o vírus. O grau de saturação é dado pelos parâmetros ϵ e η . As células auxiliares não infetadas específicas, x , tornam-se infetadas, após o contacto com o vírus, a uma taxa β e morrem a uma taxa d . As

células auxiliares infetadas específicas, y , morrem a uma taxa a , são produzidas a um ritmo β e produzem vírus a uma taxa k . As células alvo não infetadas não específicas, S , são produzidos a um ritmo α , são infetadas, após o contacto com o vírus, a uma taxa β_{ns} e morrem a uma taxa d_{ns} . As células alvo infetadas não específicas, I , morrem a uma taxa a_{ns} , são produzidas a uma taxa β_{ns} e produzem vírus a uma taxa k_{ns} . Finalmente, a população livre de vírus, v , morre a uma taxa u . O sistema de equações diferenciais com atraso para o modelo proposto é dado por:

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= \frac{rx(t)v(t)(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x(t)+y(t)+\epsilon)(v(t)+\eta)} - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\
\dot{y}(t) &= \beta \int_0^{\infty} x(t-\tau)v(t-\tau)g_{n_1,b_1}(\tau)e^{-m_1\tau}d\tau - ay(t) \\
\dot{S}(t) &= \alpha - d_{ns}S(t) - \beta_{ns}S(t)v(t) \\
\dot{I}(t) &= \beta_{ns} \int_0^{\infty} S(t-\tau)v(t-\tau)g_{n_2,b_2}(\tau)e^{-m_2\tau}d\tau - a_{ns}I(t) \\
\dot{v}(t) &= \kappa \int_0^{\infty} y(t-\tau)g_{n_3,b_3}(\tau)e^{-m_3\tau}d\tau + \kappa_{ns} \int_0^{\infty} I(t-\tau)g_{n_4,b_4}(\tau)e^{-m_4\tau}d\tau - uv(t)
\end{aligned} \tag{3.1}$$

O termo $e^{-m_i\tau}$ ($i = 1, 2, 3, 4$) representa as células que estão infetadas no tempo t mas morrem antes de se tornarem produtivamente infetadas em τ unidades de tempo mais tarde. A função de distribuição $g_{n_i,b_i}(\tau)$, ($i = 1, 2, 3, 4$) é definida por:

$$g_{n_i,b_i}(\tau) = \frac{\tau^{n_i-1}}{(n_i-1)!b_i^{n_i}}e^{-\tau/b_i} \quad i = 1, 2, 3, 4 \tag{3.2}$$

Os parâmetros n_i e b_i definem o atraso médio, $\bar{\tau}_i = n_ib_i$, a variância é $n_ib_i^2$ e o pico da distribuição é $(n_i-1)b_i$, ($i = 1, 2, 3, 4$). Assim n_i , ($i = 1, 2, 3, 4$) é um número inteiro positivo, $n_i \geq 1$, ($i = 1, 2, 3, 4$). Substituindo $b_i = \frac{\bar{\tau}_i}{n_i}$, ($i = 1, 2, 3, 4$) obtém-se

$$g_{n_i,b_i}(\tau) = \frac{n_i^{n_i}\tau^{n_i-1}}{(n_i-1)!\bar{\tau}_i^{n_i}}e^{-n_i\tau/\bar{\tau}_i} \quad i = 1, 2, 3, 4 \tag{3.3}$$

com variância $\frac{\bar{\tau}_i^2}{n_i}$, ($i = 1, 2, 3, 4$). A largura da distribuição é definida pelo parâmetro n_i e o atraso médio permite definir a localização do atraso. A inclusão de um atraso contínuo implica a normalização do núcleo, de modo a que $\int_0^{\infty} f_i(\tau)e^{-m_i\tau}d\tau = 1$, ($i = 1, 2, 3, 4$), para que no modelo sem atraso permaneçam os pontos de equilíbrio do modelo com atraso. No caso de uma distribuição gama, tem-se $f_i(\tau) = g_{n_i,b_i}(\tau)$, pelo que se reescala as equações do modelo para obter [33]:

$$\begin{aligned}
x'(t) &= \frac{rx(t)v(t)(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x(t)+y(t)+\epsilon)(v(t)+\eta)} - dx(t) - \beta x(t)v(t) \\
y'(t) &= \bar{\beta} \int_0^{\infty} x(t-\tau)v(t-\tau)g_{n_1, \hat{b}_1}(\tau)d\tau - ay(t) \\
S'(t) &= \alpha - d_{ns}S(t) - \beta_{ns}S(t)v(t) \\
I'(t) &= \bar{\beta}_{ns} \int_0^{\infty} S(t-\tau)v(t-\tau)g_{n_2, \hat{b}_2}(\tau)d\tau - a_{ns}I(t) \\
v'(t) &= \bar{\kappa} \int_0^{\infty} y(t-\tau)g_{n_3, \hat{b}_3}(\tau)d\tau + \bar{\kappa}_{ns} \int_0^{\infty} I(t-\tau)g_{n_4, \hat{b}_4}(\tau)d\tau - uv(t)
\end{aligned} \tag{3.4}$$

onde

$$\begin{aligned}
\bar{\beta} &= \frac{\beta}{(1+m_1b_1)^{n_1}} & \bar{\beta}_{ns} &= \frac{\beta_{ns}}{(1+m_2b_2)^{n_2}} & \bar{\kappa} &= \frac{\kappa}{(1+m_3b_3)^{n_3}} \\
\bar{\kappa}_{ns} &= \frac{\kappa_{ns}}{(1+m_4b_4)^{n_4}} & \hat{b}_i &= \frac{b_i}{1+m_i b_i} & \int_0^{\infty} g_{n_i, \hat{b}_i}(\tau)d\tau &= 1
\end{aligned}$$

As condições iniciais são dadas por:

$$\begin{aligned}
x(\theta) &= \varphi_1(\theta), & y(\theta) &= \varphi_2(\theta), & S(\theta) &= \varphi_3(\theta), & I(\theta) &= \varphi_4(\theta), \\
v(\theta) &= \varphi_5(\theta), & \theta &\in (-\infty, 0]
\end{aligned}$$

onde $\varphi = (\varphi_1, \dots, \varphi_5)^T$ tal que $\varphi_i(\theta) \geq 0$, ($\theta \in (-\infty, 0]$, $i = 1, 2, 3, 4, 5$).

Dada a natureza das variáveis, espera-se que, considerando condições iniciais não negativas, a solução permaneça não negativa. Em primeiro lugar, para a terceira equação do modelo (3.4), obtém-se:

$$S(t) = e^{-\int_0^t (d_{ns} + \beta_{ns}v(\eta))d\eta} S(0) + \int_0^t e^{-\int_{\eta}^t (d_{ns} + \beta_{ns}v(\xi))d\xi} \alpha d\eta \tag{3.5}$$

Pelo que, $S(t) > 0$ para $t > 0$, desde que $S(0) \geq 0$. De modo semelhante, pode-se estudar a não negatividade das outras quatro variáveis. Assim, define-se:

$$\mathbb{R}_+^5 = \{(x, y, S, I, v) \in \mathbb{R}^5 : x > 0, y > 0, S > 0, I > 0, v > 0\} \tag{3.6}$$

Número de reprodução e estabilidade dos pontos de equilíbrio

Para se calcular o número de reprodução do modelo (3.4), determina-se os seus pontos de equilíbrio. Vem:

$$\begin{aligned}
x'(t) = 0 &\Leftrightarrow x(t) \left(\frac{rv(t)(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x(t)+y(t)+\epsilon)(v(t)+\eta)} - d - \beta x(t) \right) = 0 \\
&\Leftrightarrow x(t) = 0 \vee \frac{rv(t)(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x(t)+y(t)+\epsilon)(v(t)+\eta)} = d + \beta x(t) \\
y'(t) = 0 &\Leftrightarrow y(t) = \frac{\bar{\beta}}{a} x(t)v(t) \\
S'(t) = 0 &\Leftrightarrow S(t) = \frac{\alpha}{d_{ns} + \beta_{ns}v(t)} \\
I'(t) = 0 &\Leftrightarrow I(t) = \frac{\bar{\beta}_{ns}}{a_{ns}} S(t)v(t) \\
v'(t) = 0 &\Leftrightarrow v(t) = \frac{\bar{k}}{u} y(t) + \frac{\bar{k}_{ns}}{u} I(t)
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Considera-se o caso em que $x(t) = 0$, pelo que

$$\begin{aligned}
y(t) &= 0 \\
v(t) &= \frac{\bar{k}_{ns}}{u} I(t) \\
S(t) &= \frac{\alpha u}{d_{ns}u + \beta_{ns}\bar{k}_{ns}I(t)} \\
I(t) &= \frac{\bar{\beta}_{ns}}{a_{ns}} \frac{\alpha u}{d_{ns}u + \beta_{ns}\bar{k}_{ns}I(t)} \\
&\Leftrightarrow \left(d_{ns}u - \frac{\bar{\beta}_{ns}\alpha\bar{k}_{ns}}{a_{ns}} + \beta_{ns}\bar{k}_{ns}I(t) \right) I(t) = 0 \\
&\Leftrightarrow I(t) = 0 \vee I(t) = \frac{\bar{\beta}_{ns}\bar{k}_{ns}\alpha - d_{ns}ua_{ns}}{a_{ns}\beta_{ns}\bar{k}_{ns}}
\end{aligned}$$

Como tal, se $I(t) = 0$, então $v(t) = 0$ e $S(t) = \frac{\alpha}{d_{ns}}$.

Por outro lado, se $I(t) = \frac{\bar{\beta}_{ns}\bar{k}_{ns}\alpha - d_{ns}ua_{ns}}{a_{ns}\beta_{ns}\bar{k}_{ns}}$, então

$$\begin{aligned}
v(t) &= \frac{\bar{k}_{ns}}{u} \frac{\bar{\beta}_{ns}\bar{k}_{ns}\alpha - d_{ns}ua_{ns}}{a_{ns}\beta_{ns}\bar{k}_{ns}} = \frac{\bar{\beta}_{ns}\bar{k}_{ns}\alpha - d_{ns}ua_{ns}}{a_{ns}\beta_{ns}u} \\
S(t) &= \frac{\alpha u}{d_{ns}u + \frac{\bar{\beta}_{ns}\bar{k}_{ns}\alpha - d_{ns}ua_{ns}}{a_{ns}}} = \frac{ua_{ns}}{\beta_{ns}\bar{k}_{ns}}
\end{aligned} \tag{3.8}$$

De seguida, calcula-se o número reprodução do modelo (3.4), R_0 . Para tal, usa-se o método descrito em [23]. O número de reprodução é definido como o número de infeções secundárias, devido a uma única infeção numa população completamente suscetível. O ponto de equilíbrio livre de doença do modelo (3.4) é dado por:

$$P^0 = (x_0, y_0, S_0, I_0, v_0) = \left(0, 0, \frac{\alpha}{d_{ns}}, 0, 0 \right) \tag{3.9}$$

Usando a notação em [23] no sistema (3.4), as matrizes para os termos das novas infeções, F , e os outros termos, V , são dadas por:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \bar{\beta}_{ns}S_0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}; \quad V = \begin{bmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & a_{ns} & 0 \\ -\bar{\kappa} & -\bar{\kappa}_{ns} & u \end{bmatrix}$$

O número de reprodução é dado por:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\bar{\kappa}_{ns}\bar{\beta}_{ns}\alpha}{d_{ns}a_{ns}u}$$

onde ρ indica o raio espectral de FV^{-1} . Pelo Teorema 2 [23], obtém-se o seguinte lema.

Lema 3.1.1 *O ponto de equilíbrio livre de doença P^0 é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.*

Prova: Estuda-se a estabilidade do ponto de equilíbrio livre de doença P^0 no modelo (3.4). Os valores próprios da matriz jacobiana do sistema (3.4), em torno do ponto de equilíbrio livre de doença P^0 , são calculados através do determinante seguinte:

$$M_1 = \begin{vmatrix} -d - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -d_{ns} - \lambda & 0 & -\beta_{ns}S_0 \\ 0 & 0 & 0 & -a_{ns} - \lambda & \bar{\beta}_{ns}S_0F_2(\lambda) \\ 0 & \bar{\kappa}F_3(\lambda) & 0 & \bar{\kappa}_{ns}F_4(\lambda) & -u - \lambda \end{vmatrix}$$

onde

$$F_i(\lambda) = \int_0^\infty g_{n_i, \hat{b}_i}(\tau) e^{-\lambda\tau} d\tau \quad (3.10)$$

Os valores próprios facilmente obtidos são:

$$-d, \quad -a, \quad -d_{ns}$$

Os restantes valores próprios são as raízes da equação característica de uma matriz 2×2 , calculada através do determinante abaixo:

$$M_2 = \begin{vmatrix} -a_{ns} - \lambda & \bar{\beta}_{ns}F_2(\lambda)S_0 \\ \bar{\kappa}_{ns}F_4(\lambda) & -u - \lambda \end{vmatrix}$$

O determinante é equivalente a:

$$(a_{ns} + \lambda)(u + \lambda) - \bar{\kappa}_{ns}\bar{\beta}_{ns}S_0F_2(\lambda)F_4(\lambda) = 0 \quad (3.11)$$

e depois de algumas manipulações algébricas, obtém-se:

$$\lambda^2 + G_1\lambda + G_2 = G_2R_0F_2(\lambda)F_4(\lambda) \quad (3.12)$$

onde

$$G_1 = a_{ns} + u, \quad G_2 = a_{ns}u$$

A equação (3.12) é uma função contínua nos atrasos $\bar{\tau}_2$ e $\bar{\tau}_4$. Para $\bar{\tau}_2 = \bar{\tau}_4 = 0$, têm-se $F_2(\lambda) = F_4(\lambda) = 1$, e pela regra de sinais de Descartes, os dois valores próprios têm parte real negativa, para $R_0 < 1$. Assim, sabe-se que todos os valores próprios têm parte real negativa. Considera-se agora o caso em que $\bar{\tau}_2 > 0$ e $\bar{\tau}_4 > 0$. A fim de mostrar que, neste caso, os valores próprios têm parte real negativa, precisa-se de mostrar que a equação característica (3.11) não tem raízes imaginárias puras. Pois, tal facto conduz a que as partes reais dos valores próprios não mudem de sinal. Por contradição, assume-se que, para algum $\omega > 0$, existe um $\lambda = i\omega$ tal que:

$$-\omega^2 + G_1 i\omega + G_2 = G_2 R_0 F_2(i\omega) F_4(i\omega) \quad (3.13)$$

Considerando o quadrado do módulo, obtém-se:

$$\omega^4 + G_1^2 \omega^2 + G_2^2 = G_2^2 R_0^2 |F_2(i\omega) F_4(i\omega)|^2 \leq G_2^2 R_0^2 \quad (3.14)$$

Portanto, se $R_0 < 1$, a equação característica não tem raízes imaginárias puras. Consequentemente, os valores próprios são todos negativos, logo obtém-se a estabilidade do ponto de equilíbrio livre de doença P^0 .

De seguida, estuda-se a estabilidade do ponto de equilíbrio endémico do modelo (3.4) dado por:

$$P^1 = (x_1, y_1, S_1, I_1, v_1) = \left(0, 0, \frac{ua_{ns}}{\beta_{ns}\bar{\kappa}_{ns}}, \frac{\alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns} - d_{ns}a_{ns}u}{\beta_{ns}\bar{\kappa}_{ns}a_{ns}}, \frac{\alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns} - d_{ns}a_{ns}u}{\beta_{ns}a_{ns}u} \right) \quad (3.15)$$

Lema 3.1.2 *O ponto de equilíbrio endémico P^1 é localmente assintoticamente estável, se $R_0 > 1$.*

Prova: Estuda-se a estabilidade do ponto de equilíbrio endémico P^1 no modelo (3.4). Os valores próprios da matriz jacobiana do sistema (3.4), em torno do ponto de equilíbrio endémico P^1 , são calculados pelo determinante da seguinte matriz:

$$M_3 = \begin{bmatrix} \frac{rv_1(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{\epsilon(v_1+\eta)} - d - \beta v_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \bar{\beta} v_1 F_1(\lambda) & -a - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -d_{ns} - \beta_{ns} v_1 - \lambda & 0 & -\beta_{ns} S_1 \\ 0 & 0 & \bar{\beta}_{ns} v_1 F_2(\lambda) & -a_{ns} - \lambda & \bar{\beta}_{ns} S_1 F_2(\lambda) \\ 0 & \bar{\kappa} F_3(\lambda) & 0 & \bar{\kappa} F_4(\lambda) & -u - \lambda \end{bmatrix}$$

Os valores próprios da matriz M_3 facilmente calculados são:

$$\frac{rv_1(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{\epsilon(v_1+\eta)} - d - \beta v_1, \quad -a$$

Os restantes valores próprios são obtidos através do determinante da matriz seguinte:

$$M_4 = \begin{bmatrix} -d_{ns} - \beta_{ns} v_1 - \lambda & 0 & -\beta_{ns} S_1 \\ \bar{\beta}_{ns} v_1 F_2(\lambda) & -a_{ns} - \lambda & \bar{\beta}_{ns} S_1 F_2(\lambda) \\ 0 & \bar{\kappa}_{ns} F_4(\lambda) & -u - \lambda \end{bmatrix}$$

Pelo que, obtém-se:

$$\lambda^3 + (d_{ns} + \beta_{ns}v_1 + a_{ns} + u)\lambda^2 + [(d_{ns} + \beta_{ns}v_1)(a_{ns} + u) + ua_{ns} - \bar{\kappa}_{ns}\bar{\beta}_{ns}S_1F_2(\lambda)F_4(\lambda)]\lambda + (d_{ns} + \beta_{ns}v_1)(ua_{ns} - \bar{\kappa}_{ns}\bar{\beta}_{ns}S_1F_2(\lambda)F_4(\lambda)) + \beta_{ns}\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns}S_1v_1F_2(\lambda)F_4(\lambda) = 0$$

e depois de algumas manipulações algébricas, vem:

$$\lambda^3 + G_1\lambda^2 + G_3\lambda + G_4 = \left(G_2\lambda - \frac{G_4}{R_0}\right) F_2(\lambda)F_4(\lambda) \quad (3.16)$$

onde

$$G_1 = \frac{\alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns}}{a_{ns}u} + a_{ns} + u, \quad G_2 = ua_{ns}$$

$$G_3 = \frac{\alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns}}{u} + \frac{\alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns}}{a_{ns}} + ua_{ns}, \quad G_4 = \alpha\bar{\beta}_{ns}\bar{\kappa}_{ns}$$

A equação caraterística tem raízes positivas se e só se tiver raízes imaginárias puras. Como tal, assume-se que para algum $\omega > 0$, existe um $\lambda = i\omega$ tal que:

$$-i\omega^3 - G_1\omega^2 + G_3i\omega + G_4 = \left(G_2i\omega - \frac{G_4}{R_0}\right) F_2(i\omega)F_4(i\omega) \quad (3.17)$$

Como tal, é considerado o quadrado do módulo da equação anterior dado por:

$$|(G_4 - G_1\omega^2) + i(G_3\omega - \omega^3)|^2 = \left| -\frac{G_4}{R_0} + iG_2\omega \right|^2 |F_2(i\omega)F_4(i\omega)|^2 \quad (3.18)$$

Vem:

$$\omega^6 + G_1^2\omega^4 + (G_3^2 - G_2^2)\omega^2 + G_4^2 \leq \frac{G_4^2}{R_0^2} \quad (3.19)$$

A expressão anterior é equivalente a:

$$\frac{\omega^6}{G_4^2} + \frac{G_1^2}{G_4^2}\omega^4 + \frac{G_3^2 - G_2^2}{G_4^2}\omega^2 + 1 \leq \frac{1}{R_0^2} \quad (3.20)$$

o que contradiz o facto de $R_0 > 1$. Portanto, se $R_0 > 1$, a equação caraterística não tem raízes imaginárias puras. Consequentemente, obtém-se o resultado sobre a estabilidade do ponto de equilíbrio endémico P^1 .

Simulações numéricas

Nesta subsecção apresentam-se as simulações numéricas do modelo (3.4). Os parâmetros usados nas simulações estão na Tabela (3.1).

Parâmetro	Valor	Referência
β	0.01	[65]
d	0.5	[65]
a	1	[65]
r	2	[65]
ϵ	10	[65]
η	10	[65]
γ	1	[65]
κ	1	[65]
u	1	[65]
β_{ns}	0.2	[65]
α	0.12	[65]
d_{ns}	0.1	[65]
a_{ns}	0.2	[65]
κ_{ns}	1	[65]
m_1	0.01	[33]
m_2	0.01	[33]
b_1	0.0625	[33]
b_2	0.0825	Estimado
n_1	4	[36]
n_2	4	[36]
m_3	0.048	[33]
m_4	0.13	[33]
b_3	0.25	[33]
b_4	0.35	Estimado
n_3	5	[33]
n_4	6	[33]

Tabela 3.1: Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.4).

Na Figura 3.1, observa-se a variação do número de células alvo não infetadas e infetadas não específicas, do número das células auxiliares não infetadas e infetadas específicas e da população de vírus livre. Observa-se que, para os valores dos parâmetros e das condições iniciais usados, o modelo aproxima-se do ponto de equilíbrio estável livre de doença. Biologicamente, isto é explicado da seguinte forma. A baixa quantidade inicial de vírus e o número inicial reduzido de células auxiliares específicas, leva à extinção da resposta das células auxiliares específicas e à erradicação da doença.

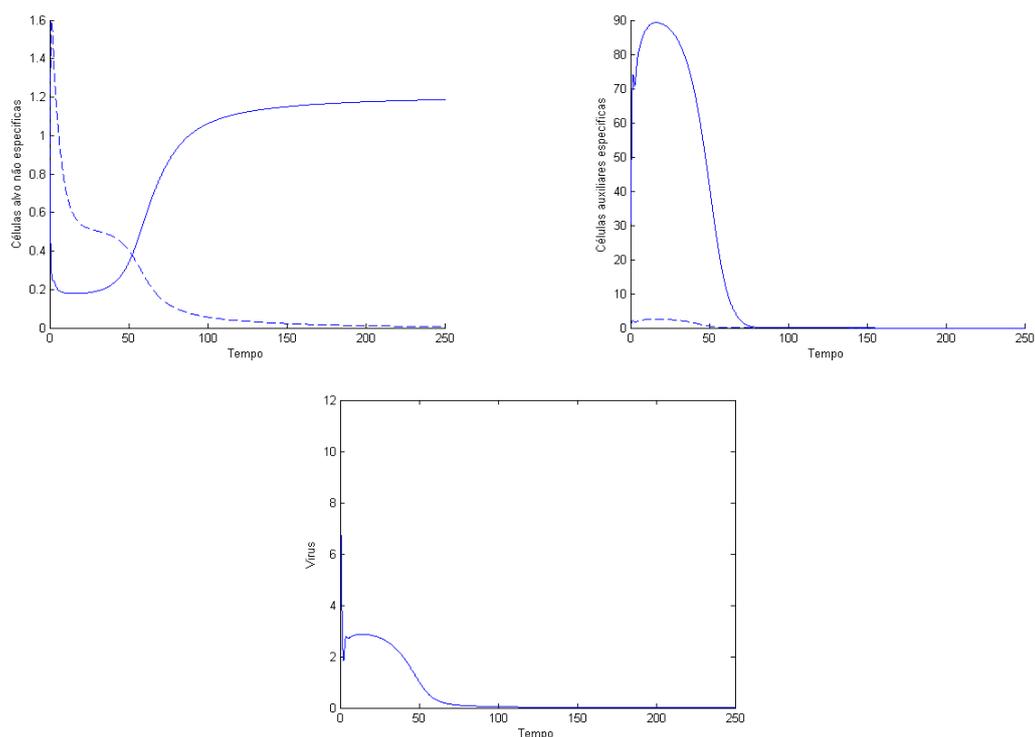


Figura 3.1: Células alvo não infectadas (linha) e infectadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infectadas (linha) e infectadas específicas (tracejado), (em cima, à direita) e as partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros usados são os da Tabela 3.1, com as seguintes condições iniciais $x(0) = 12$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 12$, $R_0 = 0.9158$.

Na Figura 3.2, representa-se a dinâmica do número de células alvo não infectadas e infectadas não específicas, o número de células auxiliares não infectadas e infectadas específicas e a população de vírus livre. O modelo aproxima-se do ponto de equilíbrio endêmico estável, para os parâmetros e condições iniciais indicados. Biologicamente, observa-se que uma quantidade de vírus inicial elevada e um elevado número inicial de células auxiliares específicas, traduz-se na persistência da resposta das células auxiliares específicas.

Note-se que o valor de R_0 usado nas simulações das Figs 3.1-3.2 é o mesmo, variou-se apenas as condições iniciais. Como tal, isto sugere que o modelo proposto neste estudo apresenta o fenómeno da bifurcação subcrítica. Esta afirmação será provada em trabalhos futuros.

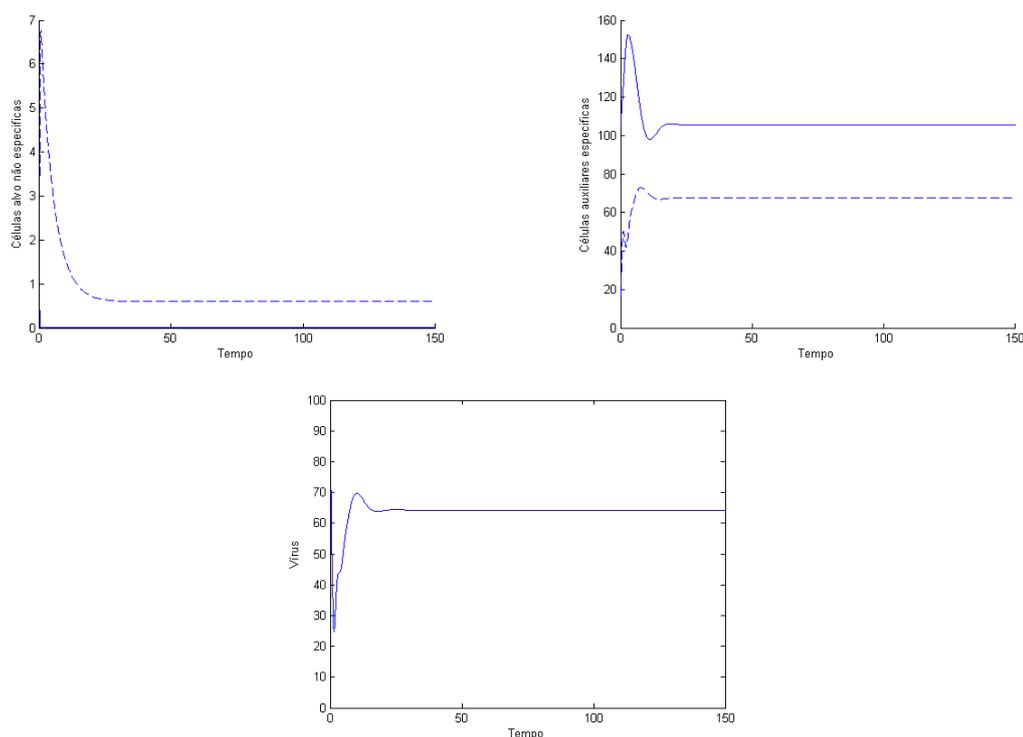


Figura 3.2: Células alvo não infetadas (linha) e infetadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infetadas (linha) e infetadas específicas (tracejado), (em cima, à direita) e partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros usados são os da Tabela 3.1, com as seguintes condições iniciais $x(0) = 100$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 100$, $R_0 = 0.9158$.

Variam-se agora os parâmetros $\bar{\tau}_2$ e $\bar{\tau}_4$. Estes parâmetros representam o período de latência das células infetadas ($\bar{\tau}_2$) e o período de produção de partículas de vírus livre ($\bar{\tau}_4$). Os mesmos aparecem na expressão do R_0 . Note-se que R_0 pode ser reduzido através do aumento do período de latência de células infetadas ($\bar{\tau}_2$) e/ou de adiar o período de produção de partículas de vírus livre ($\bar{\tau}_4$). A partir da Fig. 3.3, conclui-se que a diminuição dos valores de $\bar{\tau}_2$ e $\bar{\tau}_4$, comparativamente aos valores usados na Fig. 3.1, aumenta o valor de R_0 para valores superiores a 1 e o sistema aproxima-se agora do ponto de equilíbrio endêmico. Assim, uma boa estratégia para controlar o vírus HIV/SIDA deve-se focar em drogas para prolongar o período de latência e/ou diminuir a produção de vírus [67, 33].

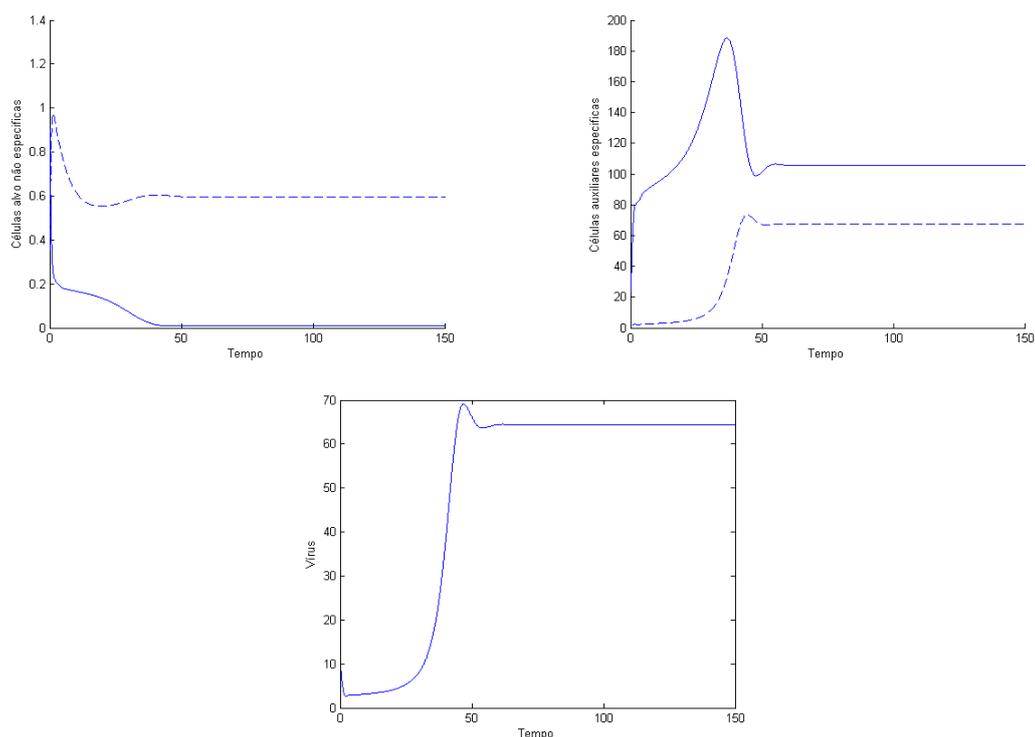


Figura 3.3: Células alvo não infectadas (linha) e infectadas não específicas (tracejado), (em cima, à esquerda), células auxiliares não infectadas (linha) e infectadas específicas (tracejado), (em cima, à direita) e as partículas de vírus livre (em baixo). Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.1, exceto para $b_2 = 0.0125$ ($\bar{\tau}_2 = 0.05$) e $b_4 = 0.015$ ($\bar{\tau}_4 = 0.09$). As condições iniciais são $x(0) = 12$, $y(0) = 0$, $S(0) = 1.2$, $I(0) = 0$ e $v(0) = 12$, $R_0 = 1.1855 > 1$.

3.2 Modelo II

Em 2009, 1.1 milhões de pessoas nos Estados Unidos foram infectados com o vírus HIV, dos quais 18% não sabia que estavam infectados. Em 2011, houve 1.962 casos diagnosticados de infecção por HIV em Portugal [19]. O HIV/SIDA é um importante problema de saúde global. Pequenos passos vão sendo conseguidos no sentido da cura, mas a prevenção ainda é a melhor estratégia. As medidas de prevenção mais comum são o uso correto do preservativo durante as relações sexuais, e o uso de agulhas e seringas descartáveis. Para prevenir o facto do HIV ser transmitido de mãe para filho, todas as mulheres grávidas devem consultar os seus médicos o mais rápido possível e fazer o teste de HIV. Uma mulher seropositiva tem 50% de hipóteses de infectar o bebé com HIV [10].

Descrição do modelo

O modelo proposto nesta tese para a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA, analisa a dinâmica das populações, considerando o tratamento e a transmissão vertical como em [56] e o uso ou não de preservativo como em [18]. Como tal, considera-se que as populações suscetível e infectada são divididas em dois grupos, o grupo dos que usam preservativo e

o grupo dos que não usam. Assim, divide-se a população total em seis grupos: $S_1(t)$ a população suscetível que usa preservativo, $I_1(t)$ a população infetada que usa preservativo, $S_2(t)$ a população suscetível que não usa preservativo, $I_2(t)$ a população infetada que não usa preservativo, $T(t)$ a população infetada em tratamento e $A(t)$ a população com SIDA. A população de tamanho $N(t)$ tem um fluxo constante de indivíduos suscetíveis S_1 a uma taxa $\pi_1 N$, onde π_1 é a taxa de recrutamento da população suscetível que usa preservativo e um fluxo constante de indivíduos suscetíveis S_2 a uma taxa $\pi_2 N$, onde π_2 é a taxa de recrutamento da população suscetível que não usa preservativo. A taxa de mortalidade em todas as classes é μ . Os indivíduos suscetíveis que usam preservativo são infetados a uma taxa $\frac{c_3\beta_3}{N}$ pelo contacto com indivíduos em tratamento. Os indivíduos suscetíveis que não usam preservativo são infetados pelo contacto com indivíduos infetados da classe $I_2(t)$ a uma taxa $\frac{c_{11}\beta_{11}}{N}$ e pelo contacto com indivíduos em tratamento a uma taxa $\frac{c_{31}\beta_{31}}{N}$. Os parâmetros β_i , $i = 3, 11, 31$ são as taxas de contacto sexual e c_i , $i = 3, 11, 31$ são o número médio de parceiros sexuais por unidade de tempo. As crianças recém-nascidas, que são infetadas durante o parto, são recrutadas diretamente para a classe de infetados $I_i(t)$, $i = 1, 2$ a uma taxa $(1 - \epsilon)\theta$, onde ϵ é a fração de recém-nascidos infetados com HIV que morre imediatamente após o nascimento e θ é a taxa de recém-nascidos infetados com HIV. Por outro lado, os indivíduos infetados movem-se para a classe dos tratados, $T(t)$, a uma taxa $\sigma_2\delta$ e para a classe dos pacientes com SIDA a uma taxa $(1 - \sigma_2)\delta$, onde δ é a taxa de movimento dos indivíduos infetados e σ_2 é a fração de δ que são tratados. Os indivíduos em tratamento podem evoluir para a classe com SIDA, $A(t)$, a uma taxa k . Os indivíduos com SIDA são tratados a uma taxa v , e morrem por causa da SIDA a uma taxa α . O modelo proposto é o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não lineares:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= \pi_1 N - \frac{c_3\beta_3 T S_1}{N} - \mu S_1 \\
\frac{dI_1}{dt} &= \frac{c_3\beta_3 T S_1}{N} - (\delta + \mu)I_1 + (1 - \epsilon)\theta I_1 \\
\frac{dS_2}{dt} &= \pi_2 N - \frac{c_{11}\beta_{11} I_2 S_2}{N} - \frac{c_{31}\beta_{31} T S_2}{N} - \mu S_2 \\
\frac{dI_2}{dt} &= \frac{c_{11}\beta_{11} I_2 S_2}{N} + \frac{c_{31}\beta_{31} T S_2}{N} - (\delta + \mu)I_2 + (1 - \epsilon)\theta I_2 \\
\frac{dT}{dt} &= \sigma_2\delta(I_1 + I_2) + vA - (k + \mu)T \\
\frac{dA}{dt} &= (1 - \sigma_2)\delta(I_1 + I_2) + kT - (v + \alpha + \mu)A
\end{aligned} \tag{3.21}$$

As condições iniciais são $S_1(0) = S_{1_0}$, $I_1(0) = I_{1_0}$, $S_2(0) = S_{2_0}$, $I_2(0) = I_{2_0}$, $T(0) = T_0$ e $A(0) = A_0$.

A população total $N(t) = S_1(t) + I_1(t) + S_2(t) + I_2(t) + T(t) + A(t)$, é dada por:

$$\frac{dN}{dt} = (\pi_1 + \pi_2 - \mu)N + (1 - \epsilon)\theta(I_1 + I_2) - \alpha A \tag{3.22}$$

As variáveis podem ser normalizadas por: $s_1 = \frac{S_1}{N}$, $i_1 = \frac{I_1}{N}$, $s_2 = \frac{S_2}{N}$, $i_2 = \frac{I_2}{N}$, $h = \frac{T}{N}$, $a = \frac{A}{N}$. O sistema normalizado é dado por:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_1}{dt} &= \pi_1 - c_3\beta_3hs_1 - (\pi_1 + \pi_2 + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)s_1 \\
\frac{di_1}{dt} &= c_3\beta_3hs_1 + (1 - \epsilon)\theta i_1 - (\pi_1 + \pi_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)i_1 \\
\frac{ds_2}{dt} &= \pi_2 - c_{11}\beta_{11}i_2s_2 - c_{31}\beta_{31}hs_2 - (\pi_1 + \pi_2 + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)s_2 \\
\frac{di_2}{dt} &= c_{11}\beta_{11}i_2s_2 + c_{31}\beta_{31}hs_2 + (1 - \epsilon)\theta i_2 - (\pi_1 + \pi_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)i_2 \\
\frac{dh}{dt} &= \sigma_2\delta(i_1 + i_2) + va - (\pi_1 + \pi_2 + k + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)h \\
\frac{da}{dt} &= (1 - \sigma_2)\delta(i_1 + i_2) + kh - (\pi_1 + \pi_2 + v + \alpha + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)a
\end{aligned} \tag{3.23}$$

Como tal, $s_1 + i_1 + s_2 + i_2 + h + a = 1$ e $s_1(t) \geq 0$, $i_1(t) \geq 0$, $s_2(t) \geq 0$, $i_2(t) \geq 0$, $h(t) \geq 0$ e $a(t) \geq 0$.

Número de reprodução e estabilidade dos pontos de equilíbrio

Para se calcular o número de reprodução, R_0 , do modelo (3.23), determinam-se os seus pontos de equilíbrio:

$$\begin{aligned}
\frac{ds_1}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 + c_3\beta_3h + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)s_1 = \pi_1 \\
&\Leftrightarrow s_1 = \frac{\pi_1}{\pi_1 + \pi_2 + c_3\beta_3h + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a} \\
\frac{di_1}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2 - 1) - \alpha a)i_1 = c_3\beta_3hs_1 \\
&\Leftrightarrow i_1 = \frac{c_3\beta_3hs_1}{\pi_1 + \pi_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2 - 1) - \alpha a} \\
\frac{ds_2}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 + c_{11}\beta_{11}i_2 + c_{31}\beta_{31}h + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)s_2 = \pi_2 \\
&\Leftrightarrow s_2 = \frac{\pi_2}{\pi_1 + \pi_2 + c_{11}\beta_{11}i_2 + c_{31}\beta_{31}h + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a} \\
\frac{di_2}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 - c_{11}\beta_{11}s_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2 - 1) - \alpha a)i_2 = c_{31}\beta_{31}hs_2 \\
&\Leftrightarrow i_2 = \frac{c_{31}\beta_{31}hs_2}{\pi_1 + \pi_2 - c_{11}\beta_{11}s_2 + \delta + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2 - 1) - \alpha a} \\
\frac{dh}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 + k + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)h = \sigma_2\delta(i_1 + i_2) + va \\
&\Leftrightarrow h = \frac{\sigma_2\delta(i_1 + i_2) + va}{\pi_1 + \pi_2 + k + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a} \\
\frac{da}{dt} = 0 &\Leftrightarrow (\pi_1 + \pi_2 + v + \alpha + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a)a = (1 - \sigma_2)\delta(i_1 + i_2) + kh \\
&\Leftrightarrow a = \frac{(1 - \sigma_2)\delta(i_1 + i_2) + kh}{\pi_1 + \pi_2 + v + \alpha + (1 - \epsilon)\theta(i_1 + i_2) - \alpha a}
\end{aligned}$$

Calcula-se o ponto de equilíbrio livre de doença, assume-se que $i_1 = i_2 = h = a = 0$, pelo que $s_1 = \frac{\pi_1}{\pi_1 + \pi_2}$ e $s_2 = \frac{\pi_2}{\pi_1 + \pi_2}$. Assim o ponto de equilíbrio livre de doença, P^0 é dado por:

$$P^0 = (s_1^0, i_1^0, s_2^0, i_2^0, h^0, a^0) = \left(\frac{\pi_1}{\pi_1 + \pi_2}, 0, \frac{\pi_2}{\pi_1 + \pi_2}, 0, 0, 0 \right) \tag{3.24}$$

De seguida, calcula-se o número reprodução do modelo (3.23), R_0 . Para tal, usa-se o método descrito em [23]. Usando a notação em [23] no sistema (3.23), as matrizes para os termos das novas infeções, F , e os outros termos, V , são dadas por:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{c_3\beta_3\pi_1}{\pi_1+\pi_2} & 0 \\ 0 & \frac{c_{11}\beta_{11}\pi_2}{\pi_1+\pi_2} & \frac{c_{31}\beta_{31}\pi_2}{\pi_1+\pi_2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \pi_1 + \pi_2 + \delta - (1 - \epsilon)\theta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \pi_1 + \pi_2 + \delta - (1 - \epsilon)\theta & 0 & 0 \\ -\sigma_2\delta & -\sigma_2\delta & \pi_1 + \pi_2 + k & -v \\ -(1 - \sigma_2)\delta & -(1 - \sigma_2)\delta & -k & \pi_1 + \pi_2 + v + \alpha \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} A & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A & 0 & 0 \\ -B & -B & C & -v \\ -D & -D & -k & E \end{bmatrix}$$

O número de reprodução é dado por:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{c_{11}\beta_{11}\pi_2(kv - CE) - (Dv + BE)(c_{31}\beta_{31}\pi_2 + c_3\beta_3\pi_1)}{2(\pi_1 + \pi_2)A(kv - CE)} + \frac{1}{2} \sqrt{\frac{(Dv + BE)^2(c_3\beta_3\pi_1 + c_{31}\beta_{31}\pi_2)^2 + 2c_{11}\beta_{11}\pi_2(kv - CE)(Dv + BE)(c_3\beta_3\pi_1 - c_{31}\beta_{31}\pi_2) + c_{11}^2\beta_{11}^2\pi_2^2(kv - CE)^2}{(\pi_1 + \pi_2)^2 A^2 (kv - CE)^2}}$$

onde ρ indica o raio espectral de FV^{-1} . Pelo Teorema 2 [23], obtém-se o seguinte lema.

Lema 3.2.1 *O ponto de equilíbrio livre de doença P^0 é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.*

Simulações numéricas

Nesta subsecção apresentam-se as simulações numéricas do modelo (3.23). Os parâmetros usados nas simulações estão descritos na Tabela 3.2.

Parâmetro	Valor	Referência
θ	0.7	Estimado
ϵ	0.2	[56]
ν	0.1	[56]
β_{11}	0.4	[56]
β_3	0.05	[56]
β_{31}	0.05	Estimado
σ_2	0.01	[56]
k	0.08	[56]
c_{11}	3	[56]
c_3	1	[56]
c_{31}	1	Estimado
π_1	0.4	[56]
π_2	0.4	[56]
δ	0.6	[56]
α	0.6	[56]

Tabela 3.2: Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.23).

Ilustra-se, na Figura 3.4, que para diferentes valores das condições iniciais e valores de parâmetros, a dinâmica do modelo (3.23). Na Figura 3.4 (em cima), o sistema tende para o ponto de equilíbrio livre de doença. Na Figura 3.4 (em baixo), o sistema converge para o ponto de equilíbrio endêmico.

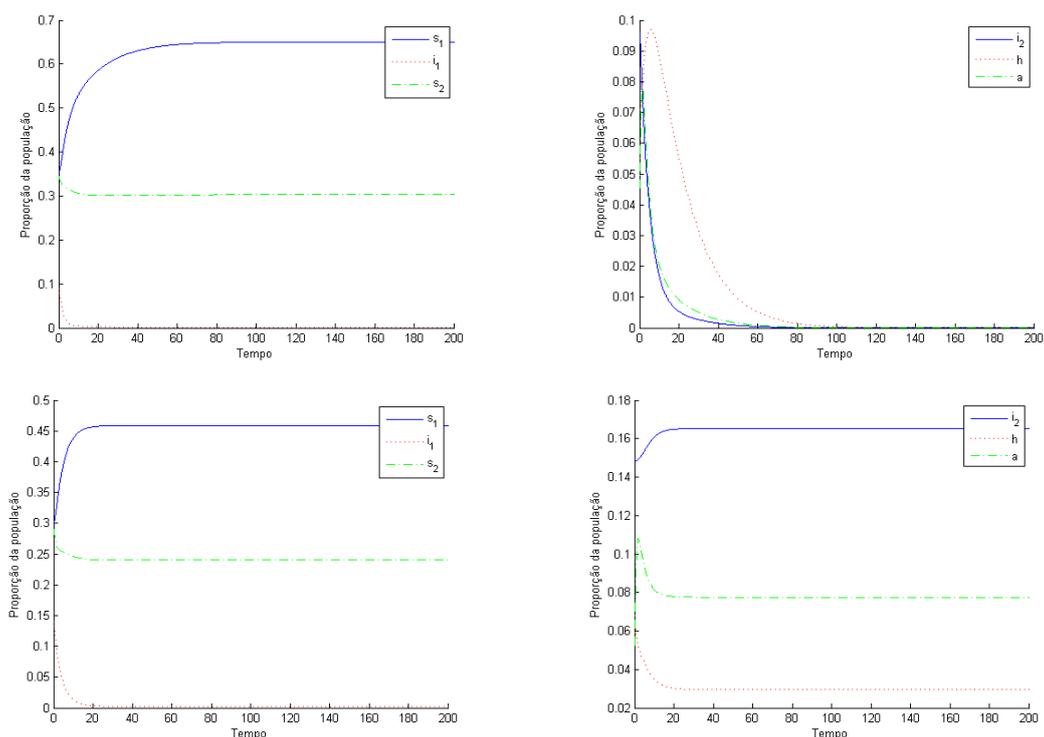


Figura 3.4: Dinâmica dos suscetíveis, s_1 e s_2 , infetados, i_1 e i_2 , tratados, h , e com SIDA, a , para os parâmetros da Tabela 3.2 exceto os valores de π_1 , π_2 e θ . Usam-se $\pi_1 = \pi_2 = \theta = 0$ (em cima) e $\pi_1 = \pi_2 = 0.1$ e $\theta = 0.7$ (em baixo), com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.35$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.1$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.03$ (em cima) e $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.03$ (em baixo).

Na Figura 3.5 mostra-se o impacto da variação das taxas de recrutamento, π_1 e π_2 , nos indivíduos suscetíveis, em tratamento e nos pacientes com SIDA. Observa-se que, para o aumento dos valores de π_1 e π_2 , a população suscetível aumenta, inversamente ao que acontece com a população dos tratados e a população dos pacientes com SIDA, que diminuem.

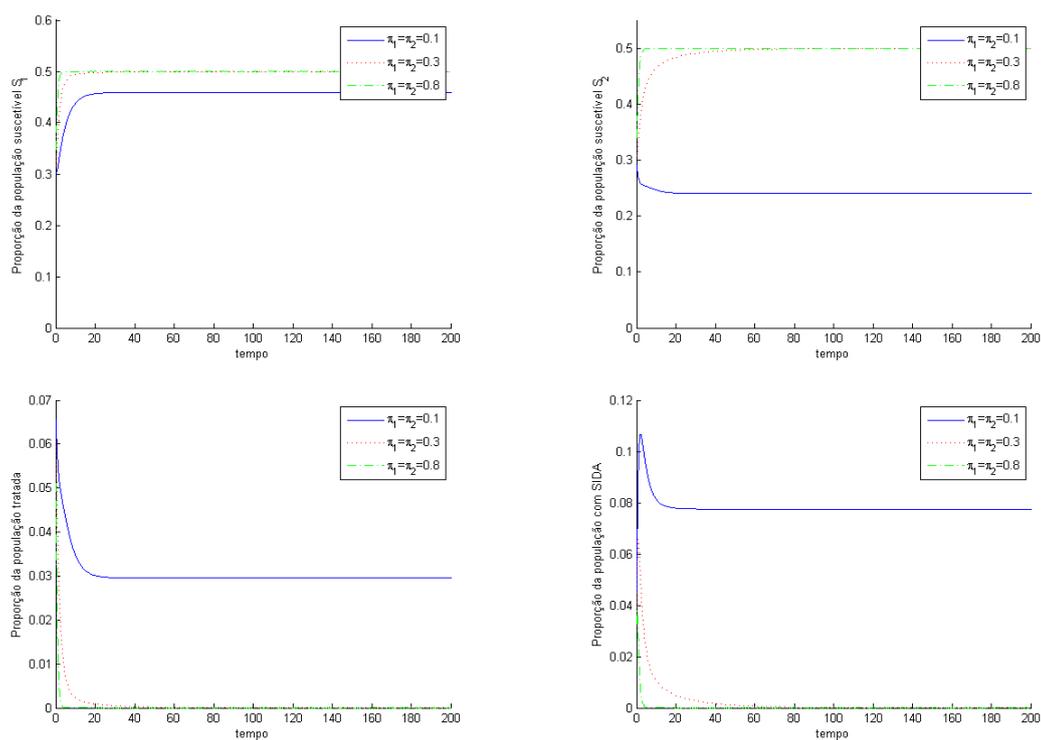


Figura 3.5: Dinâmica da população suscetível, s_1 e s_2 , em tratamento, h , e da classe com SIDA, a , para diferentes valores de π_2 . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.07$ e $a(0) = 0.02$.

Na Figura 3.6 observa-se a variação da proporção da população infectada i_1 e i_2 , da população em tratamento e da população com SIDA, ao longo do tempo, para diferentes valores da taxa de movimento dos indivíduos infectados, δ . O aumento do valor de δ provoca a diminuição da proporção de infectados i_1 e i_2 , que por sua vez aumenta a proporção da população em tratamento e dos pacientes com SIDA.

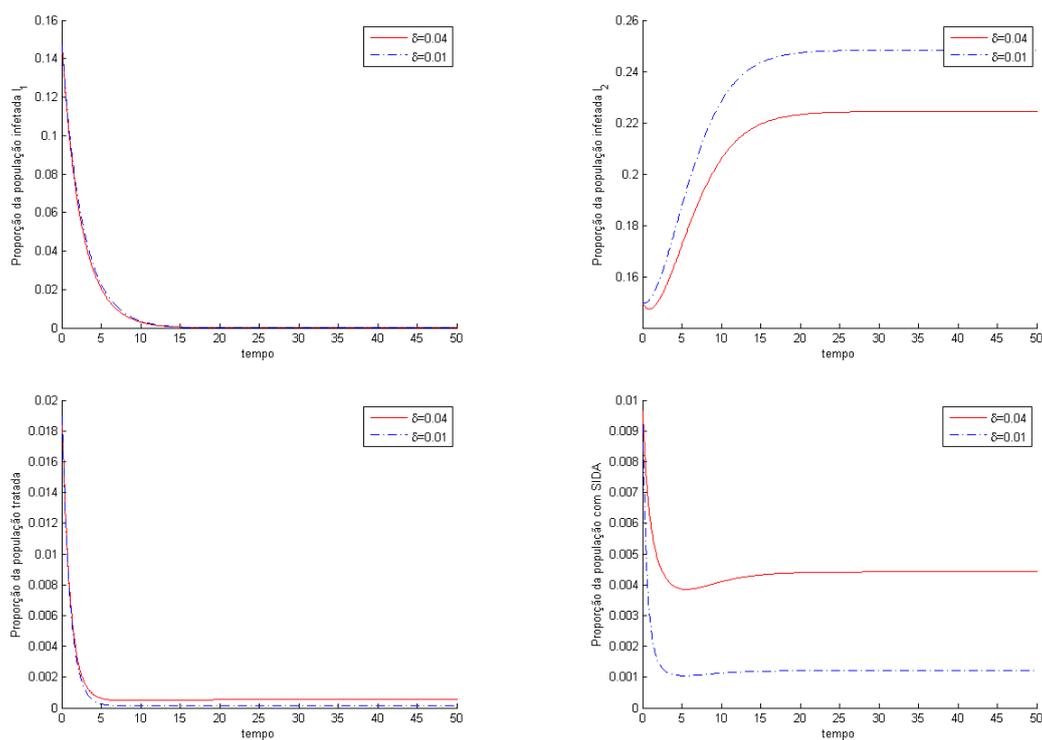


Figura 3.6: Dinâmica dos indivíduos infectados, i_1 e i_2 , dos indivíduos em tratamento, h , e dos pacientes com SIDA, a , para diferentes valores de δ . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$.

Na Figura 3.7 observa-se variando σ_2 , a fração de infectados, δ , que são tratados, influencia a proporção de indivíduos em tratamento e dos pacientes com SIDA. O aumento de σ_2 conduz ao aumento da proporção da população em tratamento e à diminuição da proporção dos pacientes com SIDA.

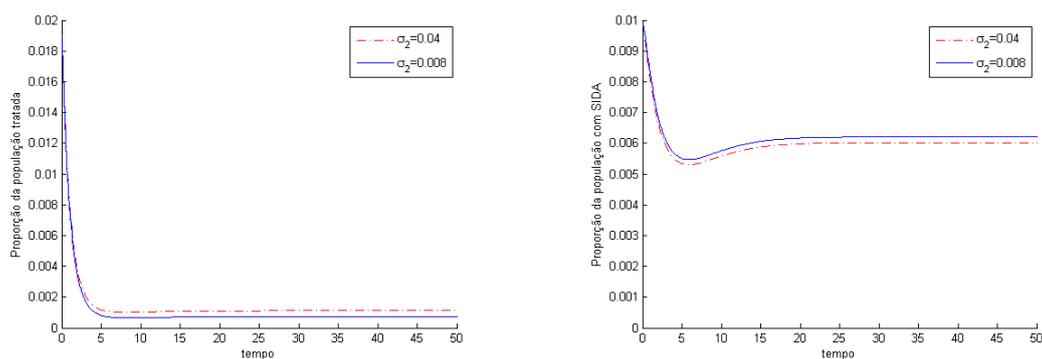


Figura 3.7: Dinâmica dos indivíduos em tratamento, h , e dos pacientes com SIDA, a , para diferentes valores de σ_2 . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$.

Na Figura 3.8 mostra-se a variação da taxa de contacto, β_{11} , de suscetíveis (s_2) em relação aos infetados (i_2). O aumento da taxa de contacto β_{11} , leva à redução do número de indivíduos suscetíveis s_2 e ao aumento dos indivíduos infetados i_2 , sugerindo o aumento do tratamento.

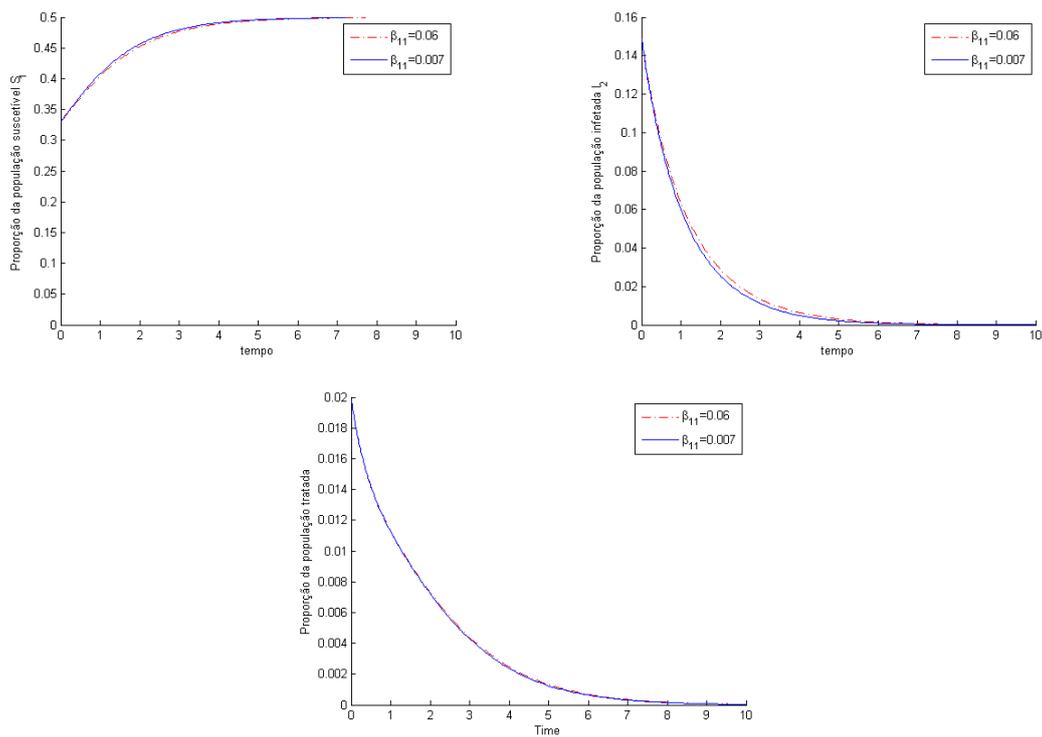


Figura 3.8: Dinâmica dos indivíduos suscetíveis, s_2 , dos indivíduos infetados, i_2 , e dos indivíduos em tratamento, h , para diferentes valores de β_{11} . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$.

Na Figura 3.9 mostra-se o impacto da variação de c_{11} , o número médio de parceiros sexuais por unidade de tempo, na população suscetível, s_2 e infetada, i_2 . Com o aumento de c_{11} , a população suscetível, s_2 diminui, por sua vez a população infetada, i_2 aumenta.

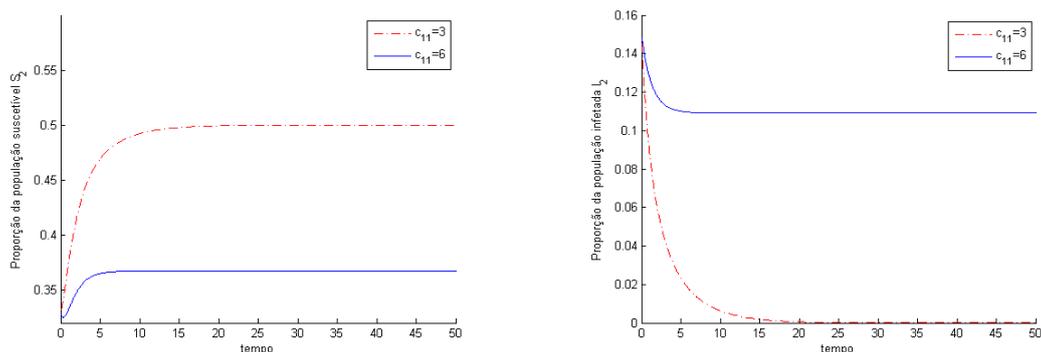


Figura 3.9: Dinâmica dos indivíduos suscetível, s_2 e dos indivíduos infetados, i_2 para diferentes valores de c_{11} , número médio de parceiros sexuais por unidade de tempo. Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = 0.34$, $s_2(0) = 0.33$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.02$ e $a(0) = 0.01$

Na Figura 3.10 mostra-se a variação das taxas de tratamento na população tratada e da população com SIDA, respetivamente k e v . Observa-se que à medida que as taxas de tratamento aumentam, os doentes com SIDA diminuem devido ao tratamento, logo aumenta-se a população tratada.

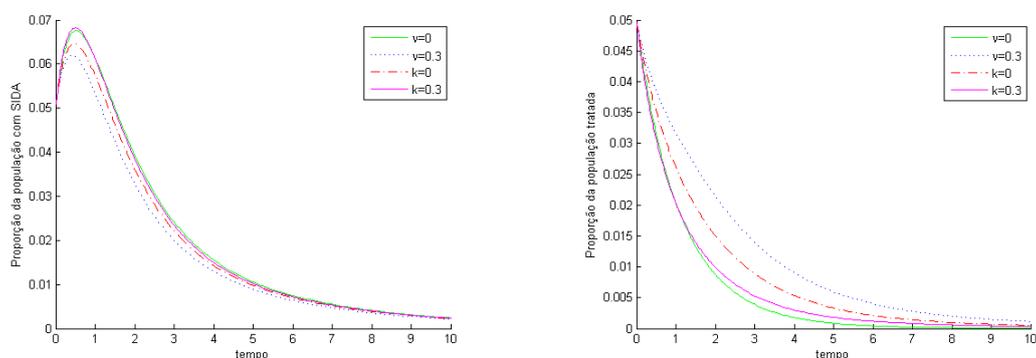


Figura 3.10: Variação da proporção da população com SIDA, a , e da população tratada, h , para diferentes valores de k e v . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.3$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.15$, $h(0) = 0.05$ e $a(0) = 0.05$.

Na Figura 3.11 mostra-se o efeito da taxa de mortalidade induzida pela SIDA, α . Pode-se observar que à medida que α aumenta, a população de doentes com SIDA diminui.

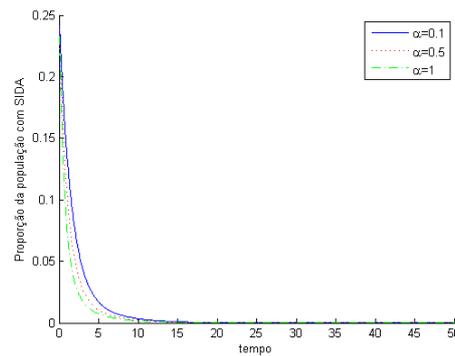


Figura 3.11: Variação da proporção da população com SIDA, a , para diferentes valores de α . Os valores dos parâmetros são os da Tabela 3.2, com as seguintes condições iniciais $s_1(0) = s_2(0) = 0.2$, $i_1(0) = i_2(0) = 0.1$, $h(0) = 0.05$ e $a(0) = 0.25$.

3.3 Modelo III

A malária e o HIV/SIDA são dois dos grandes problemas de saúde globais do nosso tempo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) revelou que a malária e HIV causam mais de 4 milhões de mortes por ano [54]. Quase 3 bilhões de pessoas (ou seja, metade da humanidade) vive em regiões endêmicas da malária, em mais de 100 países [11, 28], e aproximadamente 25 milhões de pessoas infectadas pelo HIV vivem na África subsariana [10].

Nas últimas décadas, foram feitos grandes esforços na investigação para obter uma vacina eficaz para travar a progressão e a transmissão da malária. A vacinação destina-se a reduzir a suscetibilidade à infecção dos humanos e a gravidade da doença [35], assim como a transmissão dos parasitas aos mosquitos. Até este momento, os esforços para encontrar uma vacina eficaz contra a malária têm sido infrutíferos. Em [42], os autores tentaram desenvolver uma vacina sintética. O Center for Healthcare Research Manhiza realiza pesquisas para combater as doenças negligenciadas, que afetam principalmente os pobres e os países em desenvolvimento [3]. Há um certo otimismo em relação à vacina contra a malária [5, 8]. No entanto, hoje em dia, o controle da doença depende em grande parte em proteção pessoal e quimioterapia [14, 15, 16]

A melhor medida, até agora, é a erradicação do mosquito *Anopheles*, que transmite o parasita *Plasmodium*, que causa a doença. O uso de potentes inseticidas tóxicos, proibidos no ocidente, tem aumentado, uma vez que as consequências da malária são muito mais prejudiciais do que as dos inseticidas. Por outro lado, o uso de redes de mosquitos são mais eficazes na proteção durante o sono, dado que a vasta maioria das infecções ocorre nesse período. Os cremes repelentes de insetos são eficazes, porém mais caros do que as redes. Deve-se usar roupa que cubra a pele nua tanto quanto possível, durante o dia. O mosquito não é tão propenso a morder o rosto ou as mãos, onde os vasos sanguíneos são menos acessíveis. A drenagem das zonas húmidas é também uma medida eficaz [27, 38].

A malária e o HIV/SIDA estão intimamente relacionadas. A infecção do HIV/SIDA aumenta o risco de parasitemia da malária [7, 26]. Um quarto a um terço dos casos de malária em adultos, no leste e no sul de África, onde a prevalência do HIV é de cerca de 30%, são explicados pelo HIV/SIDA [55]. Por outro lado, o tratamento de pacientes com malária

inverte o aumento da carga viral, o qual pode diminuir a transmissão do HIV/SIDA e retardar a progressão da doença [30, 55].

Vários modelos matemáticos para a dinâmica da malária, do HIV/SIDA e da coinfeção da malária e do HIV/SIDA têm sido propostos na literatura. Em [13], apresenta-se um modelo com equações diferenciais ordinárias para a propagação da malária em populações humanas e mosquitos. Calcula-se o ponto de equilíbrio livre de doença, que é estável para um número de reprodução, R_0 , inferior a um. Para $R_0 > 1$, existe estabilidade para o ponto de equilíbrio endêmico. As simulações do modelo mostram que, para valores maiores da taxa de mortalidade induzida pela doença, existe uma bifurcação subcrítica, para $R_0 = 1$. Em [14, 15, 16], formularam-se modelos para a malária, numa população humana parcialmente imune, com atrasos discretos. Em [14], a análise do modelo revelou que o aumento do período em que a imunidade parcial se perdeu, traduz-se num aumento da disseminação da doença. Assim, tratando-se parcialmente seres humanos imunes poderia reduzir a gravidade da doença. Além disso, as vacinas, usadas para bloquear a transmissão seriam eficazes numa população parcialmente imune. Em [2], comparam-se dois modelos matemáticos para a transmissão da malária por duas espécies de *Plasmodium*. Os resultados mostram que a combinação da terapia base com novos fármacos eliminam ambas as espécies. Uma revisão de alguns modelos matemáticos para a transmissão da malária pode ser encontrada em [34]. Em [1], conclui-se que aumentos transitórios e repetitivos da carga viral do HIV, resultantes da recorrente coinfeção com a malária, pode ser um fator importante na promoção da propagação do HIV na África subsariana. Um modelo determinístico para a coinfeção do HIV/SIDA e malária numa comunidade é analisado em [37]. As simulações numéricas do modelo revelaram que a coexistência das duas doenças, se observa para valores do número de reprodução superiores a 1. Diminuindo a atividade sexual dos indivíduos sintomáticos da malária, reduz-se o número de novos casos de HIV e de coinfeção de HIV e malária, mas aumenta-se o número de novos casos de malária. A suscetibilidade à infeção por malária causada pelo HIV aumenta a infeção pelas duas doenças HIV e malária, sendo insignificante nos casos de infeção isolada por malária e por HIV.

Descrição do modelo

Nesta tese propõe-se um modelo para a coinfeção de malária e de SIDA. As equações relativas ao modelo de malária são uma versão simplificada do modelo apresentado em [15]. O modelo apresentado aqui foi submetido à *Applied Mathematics and Computation* [46].

A população total de indivíduos humanos é dada por $N_h(t)$, que é dividida nas seguintes classes: $S_h(t)$, $V_h(t)$, $E_h(t)$, $I_h(t)$, $Y_h(t)$, $I_{mhiv}(t)$, $I_{hiv}(t)$, $A_{hiv}(t)$ e $A_{mhiv}(t)$. A classe $S_h(t)$ corresponde ao número de seres humanos suscetíveis, $V_h(t)$ aos seres humanos vacinados contra a malária, $E_h(t)$ aos seres humanos expostos, $I_h(t)$ aos seres humanos infetados com a malária, $Y_h(t)$ aos seres humanos infetados vacinados contra a malária. $I_{mhiv}(t)$ é o número de indivíduos duplamente infetados, mas sem sintomas de SIDA, $I_{hiv}(t)$ é o número de seres humanos infetados com HIV/SIDA, $A_{hiv}(t)$ é o número de seres humanos infetados pelo HIV e que apresentam sintomas de SIDA e $A_{mhiv}(t)$ é o número de indivíduos que exibem sintomas de malária e SIDA. O número total de elementos da população de mosquitos é dada por $N_m(t) = S_m(t) + E_m(t) + I_m(t)$, onde $S_m(t)$ corresponde ao número de mosquitos suscetíveis, $E_m(t)$ de mosquitos expostos e $I_m(t)$ de mosquitos infetados. O diagrama esquemático do modelo é dado na Figura 3.12.

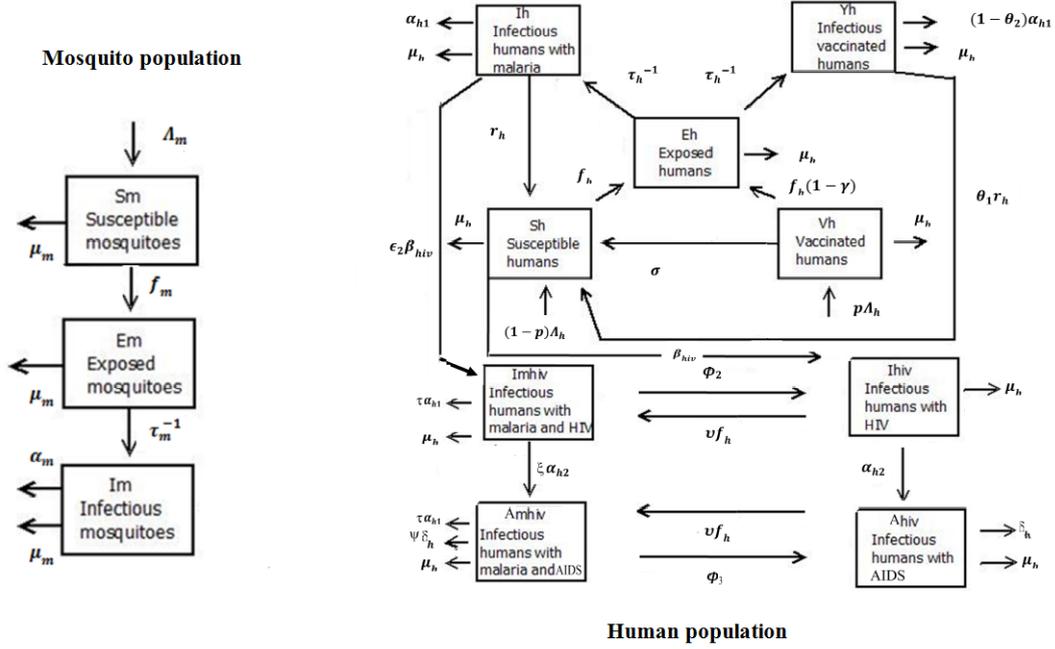


Figura 3.12: Fluxograma do modelo da coinfeção (3.28).

A progressão da doença é obtida pela deslocação dos seres humanos e mosquitos de uma classe para outra. Os novos indivíduos não infetados entram na população humana a uma taxa Λ_h , pela migração ou por nascimento. Todos os seres humanos estão sujeitos à morte natural, ocorrendo a uma taxa μ_h . A proporção de indivíduos vacinados com sucesso é $p \in [0, 1)$, pelo que $p\Lambda_h$ é a proporção de indivíduos que entram na classe $V_h(t)$ e $(1-p)\Lambda_h$ é a proporção de indivíduos que entram na classe $S_h(t)$. Os seres humanos suscetíveis são infetados pelo parasita da malária a uma taxa $f_h(t)$ e entram na classe E_h . A taxa de infecção de seres humanos suscetíveis é dada por:

$$f_h(t) = \beta_h c (1 - bz) \frac{I_m(t)}{N_h(t)} \quad (3.25)$$

onde β_h é a probabilidade de uma picada de um mosquito infetado levar à infecção de um ser humano suscetível e c é a taxa de picadas de mosquitos fêmeas.

A proteção individual é modelada pelo fator $(1 - bz)$, onde $0 < z \leq 1$ representa a eficácia das estratégias adotadas para a proteção individual e $0 < b \leq 1$ é a proporção de pessoas da comunidade que utilizam esta estratégia de proteção. Os indivíduos na classe $V_h(t)$ podem ser apenas parcialmente protegidos, e, portanto, podem desenvolver a doença, a uma taxa de infecção $f_h(t)(1 - \gamma)$. O parâmetro $0 \leq \gamma \leq 1$ dá a eficácia da vacina pré-eritrocítica. A imunidade induzida pela vacina diminui, conduzindo a que os indivíduos vacinados possam tornar-se suscetíveis a uma taxa σ . Os seres humanos expostos tornam-se infetados após um tempo τ_h . Os seres humanos suscetíveis e vacinados entram, respetivamente, nas classes

infetadas $I_h(t)$ e $Y_h(t)$. Os seres humanos suscetíveis adquirem a infeção do vírus HIV/SIDA a uma taxa $\beta_{hiv}(t)$, dada por:

$$\beta_{hiv}(t) = \frac{\beta_H(I_{hiv}(t) + \eta_{HM}I_{mhiv}(t) + \eta_A(A_{hiv}(t) + \eta_{HM}A_{mhiv}(t)))}{N_h(t)} \quad (3.26)$$

onde β_h é a taxa de contacto efetivo para a infeção do HIV e $\eta_A > 1$ modela o facto de os indivíduos infetados pelo HIV com sintomas de SIDA serem mais infecciosos do que os indivíduos infetados pelo HIV sem sintomas de SIDA. O parâmetro $\eta_{HM} \geq 1$ determina o contágio de malária por indivíduos infetados com malária e HIV sem sintomas de SIDA, comparativamente aos infetados apenas com HIV e sem sintomas de SIDA. Os seres humanos infetados vacinados, Y_H entram na classe $S_h(t)$ a uma taxa $\sigma_1 r_h$ ou morrem pela doença a uma taxa $(1 - \sigma_2)\alpha_h$. Os parâmetros $\sigma_1 \geq 1$ e $0 < \sigma_2 \leq 1$ modelam o efeito da vacina pré-eritrocítica no aumento da recuperação e na redução de mortalidade devido à doença, respetivamente. Não há recuperação de indivíduos na classe V_h . Os indivíduos infetados com malária, $I_h(t)$, recuperam a uma taxa r_h e deslocam-se para a classe de suscetíveis, ou podem morrer de infeção a uma taxa α_{h1} . Os seres humanos $I_h(t)$ são infetados com o vírus da SIDA/HIV e entram na classe I_{mhiv} a uma taxa $\epsilon_2 \beta_{hiv}(t)$, onde $\epsilon_2 < 1$ modela a diminuição da atividade sexual devido à malária.

Os seres humanos duplamente infetados, que não exibem os sintomas de SIDA, I_{mhiv} , recuperam da malária a uma taxa ϕ_2 e entram na classe I_{hiv} ou começam a exibir sintomas de SIDA a uma taxa $\xi \alpha_{h2}$ e deslocam-se para a classe A_{mhiv} . Estes indivíduos podem morrer da infeção por malária a uma taxa $\tau \alpha_{h1}$, onde τ representa o aumento da mortalidade por malária nos indivíduos duplamente infetados com HIV, ou passam a ter sintomas de SIDA a uma taxa $\psi \delta_H$, onde ψ determina o aumento da mortalidade relacionada com o HIV, devido à dupla infeção com a malária. Os seres humanos infetados só com HIV/SIDA, I_{hiv} , são os indivíduos duplamente infetados com HIV/SIDA e malária que recuperam da infeção por malária a uma taxa ϕ_2 , e os indivíduos suscetíveis que são infetados com o vírus HIV a uma taxa $\beta_{hiv}(t)$. Os indivíduos desta classe adquirem a infeção por malária e deslocam-se para a classe I_{mhiv} a uma taxa $\nu_1 f_h(t)$, onde $\nu_1 > 1$ representa o aumento da suscetibilidade, destes indivíduos, à infeção por malária como resultado da infeção do vírus HIV/SIDA. Os indivíduos da classe $I_{hiv}(t)$ também podem apresentar sintomas de SIDA a uma taxa α_{h2} ou morrem por infeção do vírus HIV a uma taxa δ_H , e por morte natural a uma taxa μ_h . Os indivíduos infetados com HIV exibindo sintomas de SIDA, A_{hiv} , são aqueles infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$, que evoluem para a SIDA, a uma taxa α_{h2} e aqueles duplamente infetados com malária e HIV/SIDA, A_{mhiv} , que recuperam da malária a uma taxa ϕ_3 . Os indivíduos desta classe morrem por SIDA a uma taxa δ_H e por morte natural a uma taxa μ_h . Os indivíduos que apresentam sintomas de SIDA, $A_{hiv}(t)$, adquirem malária e deslocam-se para a classe $A_{mhiv}(t)$ a uma taxa $\nu_2 f_h(t)$, onde ν_2 define o aumento da suscetibilidade à malária dos indivíduos da classe $A_{hiv}(t)$. Os indivíduos duplamente infetados que exibem sintomas de SIDA, $A_{mhiv}(t)$, são aqueles indivíduos da classe $I_{mhiv}(t)$ que evoluem para SIDA a uma taxa $\xi \alpha_{h2}$, onde $\xi > 1$ modela o facto de os indivíduos duplamente infetados com HIV e a malária progredirem para a infeção com SIDA a um ritmo mais rápido do que os infetados só com HIV. Os indivíduos da classe $A_{mhiv}(t)$ recuperam da malária a uma taxa ϕ_3 , morrem da malária a uma taxa $\tau \alpha_{h1}$, apresentam sintomas de SIDA a uma taxa $\psi \delta_H$ e morrem naturalmente a uma taxa μ_h . O tratamento da malária não é considerado neste modelo.

No que diz respeito à população dos mosquitos, presume-se que os mosquitos suscetíveis são

recrutados, a uma taxa constante Λ_m . Todos os mosquitos são submetidos a uma morte natural, o que ocorre a uma taxa de μ_m . Os mosquitos suscetíveis, S_m , são infetados pelo parasita *Anopheles* a uma taxa $f_m(t)$ dada por:

$$f_m(t) = \beta_m c(1 - bz) \frac{I_h(t) + I_{mhiv}(t) + (1 - \epsilon)Y_h(t) + A_{mhiv}(t)}{N_h(t)} \quad (3.27)$$

onde β_m é a probabilidade de uma picada de mosquito num ser humano suscetível, tendo gametófitos infeciosos, levar à infeção do mosquito. O parâmetro $\epsilon \in [0, 1]$ modela a eficácia da vacina em bloquear a transmissão da doença, ou seja, a redução da transmissão de humanos vacinados aos mosquitos suscetíveis. A eficácia da droga para reduzir a infeção da malária nos seres humanos tratados é modelada pelo parâmetro $\eta_A \in [0, 1]$. Os mosquitos suscetíveis infetados movem-se para a classe exposta. Após um tempo τ_m , esses mosquitos expostos tornam-se infetados. A taxa de mortalidade devido à presença do parasita no corpo é dada por α_m . Os mosquitos não recuperam antes de morrer [15].

O sistema de equações diferenciais com atraso para o modelo proposto é o seguinte:

$$\begin{aligned} \dot{N}_h(t) &= \Lambda_h - \alpha_{h1}(I_h(t) + (1 - \theta_2)Y_h(t)) - \tau\alpha_{h1}I_{mhiv}(t) \\ &\quad - (\tau\alpha_{h1} + \psi\delta_H)A_{mhiv}(t) - \delta_H A_{hiv} - \mu_h N_h(t) \\ \dot{S}_h(t) &= (1 - p)\Lambda_h - f_h(t)S_h(t) - \beta_{hiv}(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t)) + \\ &\quad + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\ \dot{V}_h(t) &= p\Lambda_h - f_h(t)(1 - \gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\ \dot{I}_h(t) &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - \epsilon_2\beta_{hiv}(t)I_h(t) - (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)I_h(t) \\ \dot{I}_{mhiv}(t) &= \nu_1 f_h(t - \tau_h)I_{hiv}(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} + \epsilon_2\beta_{hiv}(t)I_h(t) - (\xi\alpha_{h2} + \phi_2 + \tau\alpha_{h1} + \\ &\quad + \mu_h)I_{mhiv}(t) \\ \dot{I}_{hiv}(t) &= \beta_{hiv}(t)S_h(t) + \phi_2 I_{mhiv}(t) - \nu_1 f_h(t)I_{hiv}(t) - (\alpha_{h2} + \mu_h)I_{hiv}(t) \\ \dot{Y}_h(t) &= f_h(t - \tau_h)(1 - \gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - (\theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_{h1} \\ &\quad + \mu_h)Y_h(t) \\ \dot{A}_{mhiv}(t) &= \xi\alpha_{h2}I_{mhiv}(t) + \nu_2 f_h(t - \tau_h)A_{hiv}(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - \\ &\quad - (\mu_h + \phi_3 + \tau\alpha_{h1} + \psi\delta_H)A_{mhiv}(t) \\ \dot{A}_{hiv}(t) &= \alpha_{h2}I_{hiv}(t) + \phi_3 A_{mhiv}(t) - \nu_2 f_h(t)A_{hiv}(t) - (\mu_h + \delta_H)A_{hiv}(t) \\ \dot{N}_m(t) &= \Lambda_m - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\ \dot{S}_m(t) &= \Lambda_m - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\ \dot{I}_m(t) &= f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m\tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t) \end{aligned} \quad (3.28)$$

Número de reprodução e estabilidade do ponto de equilíbrio livre de doença

Nesta subseção, calcula-se o número de reprodução do modelo (3.28), R_{mhiv} . O número de reprodução é definido como o número de infeções secundárias devido a uma única infeção numa população completamente suscetível.

Começa-se por considerar dois submodelos do modelo (3.28). O modelo (3.29) surge a partir do modelo (3.28), definindo as variáveis relativas à dinâmica da malária (V_h , I_h , I_{mhiv} , Y_h , S_m e I_m) como zero, e o modelo (3.32) surge do modelo (3.28), definindo as variáveis relativas ao vírus HIV/SIDA (I_{hiv} , A_{hiv} , I_{mhiv} e A_{mhiv}) como zero.

Começa-se por calcular o número de reprodução do sistema (3.29), R_{hiv} . Para tal, usa-se o método descrito em [23].

$$\begin{aligned} N_h \dot{(t)} &= \Lambda_h - \mu_h N_h(t) - \delta_H A_{hiv}(t) \\ S_h \dot{(t)} &= (1-p)\Lambda_h - \beta_{hiv}(t)S_h(t) - \mu_h S_h(t) \\ I_{hiv} \dot{(t)} &= \beta_{hiv}(t)S_h(t) - (\alpha_{h2} + \mu_h)I_{hiv}(t) \\ A_{hiv} \dot{(t)} &= \alpha_{h2}I_{hiv}(t) - (\mu_h + \delta_H)A_{hiv}(t) \end{aligned} \quad (3.29)$$

onde

$$\beta_{hiv}(t) = \frac{\beta_H(I_{hiv}(t) + \eta_A A_{hiv}(t))}{N_h(t)} \quad (3.30)$$

O ponto de equilíbrio livre de doença do modelo (3.29) é dado por:

$$P_1^0 = (N_h^1, S_h^1, I_{hiv}^1, A_{hiv}^1) = \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \frac{(1-p)\Lambda_h}{\mu_h}, 0, 0 \right) \quad (3.31)$$

Usando a notação de [23] no sistema (3.29), obtêm-se as matrizes para os termos das novas infecções, F , e para os outros termos, V , dadas por:

$$F = \begin{bmatrix} \beta_H(1-p) & \beta_H\eta_A(1-p) \\ 0 & 0 \end{bmatrix}; \quad V = \begin{bmatrix} \alpha_{h2} + \mu_h & 0 \\ -\alpha_{h2} & \mu_h + \delta_H \end{bmatrix}$$

O número de reprodução do modelo (3.29) é:

$$R_{hiv} = \rho(FV^{-1}) = \frac{\beta_H(\mu_h + \delta_H + \eta_A\alpha_{h2})(1-p)}{(\alpha_{h2} + \mu_h)(\mu_h + \delta_H)}$$

onde ρ indica o raio espectral de FV^{-1} . Pelo Teorema 2 [23], obtêm-se o seguinte lema.

Lema 3.3.1 *O ponto de equilíbrio livre de doença P_1^0 é localmente assintoticamente estável se $R_{hiv} < 1$ e instável se $R_{hiv} > 1$.*

Prossegue-se com o cálculo do número de reprodução de modelo (3.32), R_m .

$$\begin{aligned} N_h \dot{(t)} &= \Lambda_h - \alpha_{h1}(I_h(t) + (1-\theta_2)Y_h(t)) - \mu_h N_h(t) \\ S_h \dot{(t)} &= (1-p)\Lambda_h - f_h(t)S_h(t) + r_h(I_h(t) + \theta_1 Y_h(t)) + \\ &\quad + \sigma V_h(t) - \mu_h S_h(t) \\ V_h \dot{(t)} &= p\Lambda_h - f_h(t)(1-\gamma)V_h(t) - (\sigma + \mu_h)V_h(t) \\ I_h \dot{(t)} &= f_h(t - \tau_h)S_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)I_h(t) \\ Y_h \dot{(t)} &= f_h(t - \tau_h)(1-\gamma)V_h(t - \tau_h)e^{-\mu_h\tau_h} - (\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} \\ &\quad + \mu_h)Y_h(t) \\ N_m \dot{(t)} &= \Lambda_m - \alpha_m I_m(t) - \mu_m N_m(t) \\ S_m \dot{(t)} &= \Lambda_m - f_m(t)S_m(t) - \mu_m S_m(t) \\ I_m \dot{(t)} &= f_m(t - \tau_m)S_m(t - \tau_m)e^{-\mu_m\tau_m} - (\mu_m + \alpha_m)I_m(t) \end{aligned} \quad (3.32)$$

O ponto de equilíbrio livre de doença, P_2^0 , do modelo (3.32) é dado por:

$$\begin{aligned} P_2^0 &= (N_h^2, S_h^2, V_h^2, I_h^2, Y_h^2, N_m^2, S_m^2, I_m^2) = \\ &= \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \frac{(1-p)\Lambda_h(\sigma + \mu_h) + \sigma p\Lambda_h}{\mu_h(\sigma + \mu_h)}, \frac{p\Lambda_h}{\sigma + \mu_h}, 0, 0, \frac{\Lambda_m}{\mu_m}, \frac{\Lambda_m}{\mu_m}, 0 \right) \end{aligned} \quad (3.33)$$

Calcula-se o número de reprodução deste modelo, R_m . No que se segue considera-se a seguinte notação: NV e V representam seres humanos não vacinados e vacinados, respetivamente. Mostra-se que o número esperado de seres humanos não vacinados que se tornam infetados, por causa de uma picada de mosquito, ao longo do seu período infeccioso, é dado por:

$$\begin{aligned} R_{mh(NV)} &= \beta_h c(1-bz) \frac{S_h^0}{N_h^0} e^{-\mu_h \tau_h} \int_0^\infty e^{-(\mu_m + \alpha_m)t} dt = \\ &= \frac{\beta_h c(1-bz)(\sigma + \mu_h(1-p))e^{-\mu_h \tau_h}}{(\mu_m + \alpha_m)(\sigma + \mu_h)} \end{aligned} \quad (3.34)$$

onde $e^{-(\mu_m + \alpha_m)t}$ é a probabilidade do mosquito sobreviver no seu período infeccioso. O mosquito infeta os seres humanos, no instante t , com uma taxa $\beta_h c(1-bz) \frac{S_h^0}{N_h^0}$. A probabilidade dos seres humanos se tornarem infetados no tempo $t \geq \tau_h$ é dada por $e^{-\mu_h \tau_h}$.

O número esperado de seres humanos vacinados que se tornam infetados, após serem picados por um único mosquito infetado, durante todo o seu período de contágio, é:

$$\begin{aligned} R_{mh(V)} &= \beta_h c(1-bz)(1-\gamma) \frac{V_h^0}{N_h^0} e^{-\mu_h \tau_h} \int_0^\infty e^{-(\mu_m + \alpha_m)t} dt = \\ &= \frac{\beta_h c(1-bz)(1-\gamma)\mu_h p e^{-\mu_h \tau_h}}{(\mu_m + \alpha_m)(\sigma + \mu_h)} \end{aligned} \quad (3.35)$$

onde $e^{-(\mu_m + \alpha_m)t}$ é a probabilidade do mosquito sobreviver ao seu período infeccioso. O mosquito infeta os seres humanos no tempo t , a uma taxa $\beta_h c(1-bz)(1-\gamma) \frac{V_h^0}{N_h^0}$. A probabilidade dos seres humanos se tornarem infetados no tempo $t \geq \tau_h$ é dada por $e^{-\mu_h \tau_h}$. O número esperado de mosquitos que se tornam infetados devido aos seres humanos infetados, durante o seu período infeccioso é dado por:

$$\begin{aligned} R_{hm(NV)} &= \beta_m c(1-bz) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \int_0^\infty e^{-(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)t} dt = \\ &= \frac{\beta_m c(1-bz)\Lambda_m \mu_h e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)\Lambda_h} \end{aligned} \quad (3.36)$$

onde $e^{-(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)t}$ é a probabilidade de sobrevivência humana, no seu período infeccioso. Os seres humanos infetam os mosquitos, no instante t , com uma taxa $\beta_m c(1-bz) \frac{S_m^0}{N_h^0}$. A probabilidade de os mosquitos se tornarem infetados, no tempo $t \geq \tau_h$ é $e^{-\mu_h \tau_m}$.

O número esperado de mosquitos que se tornam infetados após picarem seres humanos vacinados é dado por:

$$\begin{aligned} R_{hm(V)} &= \beta_m c(1-bz)(1-\epsilon) \frac{S_m^0}{N_h^0} e^{-\mu_m \tau_m} \int_0^\infty e^{-(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h)t} dt = \\ &= \frac{\beta_m c(1-bz)(1-\epsilon)\Lambda_m \mu_h e^{-\mu_m \tau_m}}{\mu_m(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h)\Lambda_h} \end{aligned} \quad (3.37)$$

onde $e^{-(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h)t}$ é a probabilidade de um ser humano vacinado sobreviver no seu período infeccioso. Os seres humanos vacinados infetam os mosquitos, no instante t , a uma taxa $\beta_m c(1-bz)(1-\epsilon) \frac{S_m^0}{N_h^0}$. A probabilidade de se tornarem mosquitos infetados, no tempo $t \geq \tau_h$ é $e^{-\mu_m \tau_m}$.

O número de reprodução do modelo (3.32), R_m , é dado por:

$$\begin{aligned} R_m &= R_{NV} + R_V = \\ &= R_{mh(NV)}R_{hm(NV)} + R_{mh(V)}R_{hm(V)} = \\ &= W \left(\frac{\sigma + \mu_h(1-p)}{r_h + \mu_h + \alpha_{h1}} + \frac{(1-\gamma)(1-\epsilon)\mu_h p}{\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h} \right) \end{aligned} \quad (3.38)$$

onde $W = \frac{\mu_h \beta_h \beta_m \Lambda_m e^{-\mu_h \tau_h} e^{-\mu_m \tau_m} c^2 (1-bz)^2}{(\alpha_m + \mu_m) \mu_m \Lambda_h (\sigma + \mu_h)}$.

Pelo Teorema 2 [23], obtém-se o seguinte lema.

Lema 3.3.2 *O ponto de equilíbrio livre de doença P_2^0 é localmente assintoticamente estável se $R_m < 1$ e instável se $R_m > 1$.*

Prova: Realiza-se o estudo da estabilidade do ponto de equilíbrio livre de doença P_2^0 do submodelo de malária (3.32). A matriz da linearização em torno do ponto de equilíbrio livre de doença P_0^2 , associada ao modelo (3.32), é dada por:

onde

$$a_1 = \frac{S_h^0}{N_h^0} = \frac{\sigma + \mu_h(1-p)}{(\sigma + \mu_h)}, \quad a_2 = \frac{V_h^0}{N_h^0} = \frac{p\mu_h}{(\sigma + \mu_h)}, \quad a_3 = \frac{S_m^0}{N_h^0} = \frac{\mu_h\Lambda_m}{\mu_m\Lambda_h}$$

Os valores próprios da matriz M_5 que são facilmente calculados são os seguintes:

$$-\mu_h \text{ (multiplicidade 2)}, \quad -(\sigma + \mu_h), \quad -\mu_m \text{ (multiplicidade 2)}$$

Os restantes valores próprios são os valores próprios da seguinte matriz:

$$\begin{pmatrix} -(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) & 0 & \beta_h c(1-bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ 0 & -(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) & \beta_h c(1-bz)(1-\gamma)a_2 e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ \beta_m c(1-bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} & \beta_m c(1-bz)(1-\epsilon)a_3 e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} & -(\mu_m + \alpha_m) \end{pmatrix}$$

A matriz anterior é equivalente a:

$$M_6 = \begin{pmatrix} A & 0 & B \\ 0 & C & D \\ G & H & -(\mu_m + \alpha_m) \end{pmatrix}$$

Os valores próprios da matriz M_6 são as raízes da seguinte equação característica:

$$\lambda^3 + \lambda^2(\mu_m + \alpha_m - A - C) + \lambda(-(\mu + \alpha_m)(A + C) + AC - GB - HD) + (\mu + \alpha_m)AC + GBC + ADH = 0$$

onde

$$\begin{aligned} A &= -(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) \\ B &= \beta_h c(1-bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ C &= -(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) \\ D &= \beta_h c(1-bz)(1-\gamma)a_2 e^{-\tau_h(\lambda+\mu_h)} \\ G &= \beta_m c(1-bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} \\ H &= \beta_m c(1-bz)(1-\epsilon)a_3 e^{-\tau_m(\lambda+\mu_m)} \end{aligned} \tag{3.39}$$

Depois de algumas manipulações algébricas, obtém-se:

$$\lambda^3 + F_1\lambda^2 + F_2\lambda + F_4 = (F_3\lambda + F_4R_m)e^{-\lambda(\tau_h+\tau_m)} \tag{3.40}$$

onde

$$\begin{aligned} F_1 &= \mu_m + \alpha_m + r_h + \alpha_{h1} + 2\mu_h + \theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} \\ F_2 &= (\mu_m + \alpha_m)(r_h + \alpha_{h1} + 2\mu_h + \theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1}) + \\ &\quad + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) \\ F_3 &= (\mu_m + \alpha_m)((r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)R_{(NV)} + (\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h)R_{(V)}) \\ F_4 &= (\mu_m + \alpha_m)(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\theta_1 r_h + (1-\theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) \end{aligned} \tag{3.41}$$

A equação (3.40) pode ser escrita na seguinte forma:

$$\frac{F_3\lambda + F_4R_m e^{-\lambda(\tau_h+\tau_m)}}{\lambda^3 + F_1\lambda^2 + F_2\lambda + F_4} = 1 \tag{3.42}$$

Se $\tau_h + \tau_m > 0$ e $\Re(\lambda) \geq 0$, obtém-se:

$$\left| \frac{F_3\lambda + F_4 R_m e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)}}{\lambda^3 + F_1\lambda^2 + F_2\lambda + F_4} \right| \leq R_m \quad (3.43)$$

Conclui-se que se $R_m < 1$, então para todos os valores próprios com parte real maior ou igual a zero, $\Re(\lambda) \geq 0$, o valor absoluto do lado esquerdo da equação (3.42), no ponto de equilíbrio livre de doença, deixa de ser maior do que a unidade. Assim, não pode haver raízes da equação (3.40), com $\Re(\lambda) \geq 0$. Como tal, conclui-se que o ponto de equilíbrio livre de doença P_2^0 é localmente assintoticamente estável, se $R_m < 1$.

Prossegue-se com o cálculo do número de reprodução do modelo completo (3.28), R_{mhiv} . O ponto de equilíbrio livre de doença P^0 do modelo (3.28) é dado por:

$$\begin{aligned} P^0 &= (N_h^0, S_h^0, V_h^0, I_h^0, Y_h^0, I_{mhiv}^0, I_{hiv}^0, A_{mhiv}^0, A_{hiv}^0, N_m^0, S_m^0, I_m^0) = \\ &= \left(\frac{\Lambda_h}{\mu_h}, \frac{(1-p)\Lambda_h(\sigma+\mu_h)+\sigma p\Lambda_h}{\mu_h(\sigma+\mu_h)}, \frac{p\Lambda_h}{\sigma+\mu_h}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, \frac{\Lambda_m}{\mu_m}, \frac{\Lambda_m}{\mu_m}, 0 \right) \end{aligned} \quad (3.44)$$

O número de reprodução do modelo (3.28) é dado por:

$$R_{mhiv} = \max(R_m, R_{hiv}) \quad (3.45)$$

Pelo Teorema 2 [23], obtém-se o seguinte resultado.

Lema 3.3.3 *O ponto de equilíbrio livre de doença, P^0 do sistema (3.28) é localmente assintoticamente estável se $R_{mhiv} < 1$ e instável se $R_{mhiv} > 1$.*

Prova: Em seguida, realiza-se o estudo da estabilidade do ponto de equilíbrio livre de doença P^0 do modelo (3.28). A matriz da linearização em torno do ponto de equilíbrio livre de doença P^0 do sistema (3.28) é dada por:

Os valores próprios da matriz M_7 , que são facilmente calculados são os seguintes:

$$\begin{aligned} &-\mu_h \text{ (multiplicidade 2)}, & -(\sigma + \mu_h), & -(\xi\alpha_{h2} + \phi_2 + \tau\alpha_{h1} + \mu_h), \\ &-(\mu_h + \phi_3 + \tau\alpha_{h1} + \psi\delta_H), & & -\mu_m \text{ (multiplicidade 2)} \end{aligned}$$

Os restantes valores próprios são os valores próprios da seguinte matriz:

$$M_8 = \begin{pmatrix} -(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) & 0 & 0 & 0 & \beta_h c(1 - bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)} \\ 0 & \beta_H a_1 - (\alpha_{h2} + \mu_h) & 0 & \beta_H \eta_A a_1 & 0 \\ 0 & 0 & -(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) & 0 & \beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma)a_2 e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)} \\ 0 & \alpha_{h2} & 0 & -(\mu_h + \delta_H) & 0 \\ \beta_m c(1 - bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)} & 0 & \beta_m c(1 - bz)(1 - \epsilon)a_3 e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)} & 0 & -(\mu_m + \alpha_m) \end{pmatrix}$$

A matriz anterior é equivalente à seguinte matriz:

$$M_9 = \begin{pmatrix} A & 0 & 0 & 0 & B \\ 0 & C & 0 & D & 0 \\ 0 & 0 & E & 0 & F \\ 0 & \alpha_{h2} & 0 & G & 0 \\ H & 0 & I & 0 & J \end{pmatrix}$$

Os valores próprios da matriz M_9 são as raízes da seguinte equação característica:

$$\begin{aligned} &\lambda^5 - (A + C + E + G + J)\lambda^4 + (J(A + C + E + G) + EG - IF + (A + C)(E + G) + \\ &+ AC - \alpha_{h2}D - BH)\lambda^3 + (-EG(A + C + J) + IF(A + C + G) - (A + C)(E + G)J - \\ &- AC(E + G + J) + \alpha_{h2}D(A + E + J) + BH(C + E + G))\lambda^2 + (ECJ(A + C) + \\ &+ ACJ(E + G) + ACEG - \alpha_{h2}D(AJ + AE + JE) - IF(AG + GC + AC - \alpha_{h2}D) - \\ &- BH(EG + CE + CG - \alpha_{h2}D)\lambda - AEJ(CG - \alpha_{h2}D) + IF(ACG - \alpha_{h2}AD) + \\ &+ BH(CEG - \alpha_{h2}DE) = 0 \end{aligned}$$

onde:

$$\begin{aligned} A &= -(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) \\ B &= \beta_h c(1 - bz)a_1 e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)} \\ C &= \beta_H a_1 - (\alpha_{h2} + \mu_h) \\ D &= \beta_H \eta_A a_1 \\ E &= -(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2)\alpha_{h1} + \mu_h) \\ F &= \beta_h c(1 - bz)(1 - \gamma)a_2 e^{-\tau_h(\lambda + \mu_h)} \\ G &= -(\mu_h + \delta_H) \\ H &= \beta_m c(1 - bz)a_3 e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)} \\ I &= \beta_m c(1 - bz)(1 - \epsilon)a_3 e^{-\tau_m(\lambda + \mu_m)} \\ J &= -(\mu_m + \alpha_m) \end{aligned} \tag{3.46}$$

Depois de algumas manipulações algébricas, obtém-se:

$$\lambda^5 + F_1\lambda^4 + F_2\lambda^3 + F_4\lambda^2 + F_6\lambda + F_8 = (F_3\lambda^3 + F_5\lambda^2 + F_7\lambda + F_8 R_m)e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)} \tag{3.47}$$

onde:

$$\begin{aligned}
F_1 &= \theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \delta_H + r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + 4\mu_h + \mu_m + \alpha_m - \beta_H a_1 \\
F_2 &= (\mu_m + \alpha_m)(r_h + \alpha_{h1} + 4\mu_h + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + \delta_H - \beta_H a_1) + \\
&\quad + (\mu_h + \delta_H)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h) + (r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + 2\mu_h - \beta_H a_1) \\
&\quad (\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \delta_H + 2\mu_h) + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1) - \alpha_{h2} \beta_H \eta_A a_1 \\
F_3 &= (\mu_m + \alpha_m)((r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) R_{(NV)} + (\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h) R_{(V)}) \\
F_4 &= (\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(\mu_h + \delta_H)(r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + 2\mu_h - \beta_H a_1 + \mu_m + \alpha_m) + \\
&\quad + (r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + 2\mu_h - \beta_H a_1)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \delta_H + 2\mu_h)(\mu_m + \alpha_m) + \\
&\quad + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \delta_H + 2\mu_h + \mu_m + \alpha_m) - \\
&\quad - \alpha_{h2} \beta_H \eta_A a_1 (r_h + \alpha_{h1} + \theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + 2\mu_h + \mu_m + \alpha_m) \\
F_5 &= (\mu_m + \alpha_m)(R_{(V)}(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + \delta_H + 3\mu_h - \beta_H a_1) + \\
&\quad + R_{(NV)}(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \delta_H + \alpha_{h2} + 3\mu_h - \beta_H a_1)) \\
F_6 &= (\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(\mu_m + \alpha_m)(\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(r_h + \alpha_{h1} + \alpha_{h2} + 2\mu_h - \beta_H a_1) + \\
&\quad + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(\mu_m + \alpha_m)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + 2\mu_h + \delta_H) + \\
&\quad + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(\mu_h + \delta_H) - \\
&\quad - \alpha_{h2} \beta_H \eta_A a_1 ((r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\mu_m + \alpha_m) + (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h) + \\
&\quad + (\mu_m + \alpha_m)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)) \\
F_7 &= (\mu_m + \alpha_m)(R_{(V)}(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)((r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\delta_H + \alpha_{h2} + 2\mu_h - \beta_H a_1) + \\
&\quad + (\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(\mu_h + \delta_H) - \alpha_{h2} \beta_H \eta_A a_1) + R_{(NV)}(r_h + \alpha_{h1} + \mu_h) \\
&\quad ((\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(\alpha_{h2} + \delta_H + 2\mu_h - \beta_H a_1) + (\alpha_{h2} + \mu_h - \beta_H a_1)(\mu_h + \delta_H) - \\
&\quad - \alpha_{h2} \beta_H \eta_A a_1)) \\
F_8 &= (r_h + \alpha_{h1} + \mu_h)(\theta_1 r_h + (1 - \theta_2) \alpha_{h1} + \mu_h)(\mu_m + \alpha_m)(\alpha_{h2} + \mu_h)(\mu_h + \delta_H)(1 - R_{hiv}) \\
&= F_9(1 - R_{hiv})
\end{aligned}$$

A equação (3.47) pode ser escrita na seguinte forma:

$$\frac{F_3 \lambda^3 + F_5 \lambda^2 + F_7 \lambda + F_9(1 - R_{hiv}) R_m e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)}}{\lambda^5 + F_1 \lambda^4 + F_2 \lambda^3 + F_4 \lambda^2 + F_6 \lambda + F_9(1 - R_{hiv})} = 1 \quad (3.48)$$

Se $\tau_h + \tau_m > 0$ e $\Re(\lambda) \geq 0$, obtém-se:

$$\left| \frac{F_3 \lambda^3 + F_5 \lambda^2 + F_7 \lambda + F_9(1 - R_{hiv}) R_m e^{-\lambda(\tau_h + \tau_m)}}{\lambda^5 + F_1 \lambda^4 + F_2 \lambda^3 + F_4 \lambda^2 + F_6 \lambda + F_9(1 - R_{hiv})} \right| \leq R_{mhiv} \quad (3.49)$$

Conclui-se que se $R_{mhiv} < 1$, então para todos os valores próprios com parte real maior ou igual a zero, $\Re(\lambda) \geq 0$, o valor absoluto do lado esquerdo da equação (3.48), no ponto de equilíbrio de livre de doença, deixa de ser maior do que a unidade. Portanto, não pode haver raízes da equação (3.47) com a parte real maior ou igual a zero. Assim, o ponto de equilíbrio livre de doença P^0 é localmente assintoticamente estável, se $R_{mhiv} < 1$.

Simulações numéricas

Nesta subseção, apresentam-se as simulações numéricas do modelo (3.28). Os valores dos parâmetros utilizados nas simulações podem ser encontrados na Tabela 3.3.

Parâmetro	Valor	Referência
Λ_h	0.05	Estimado
p	0.4	[15]
σ	0.009	[15]
β_h	0.04	Estimado
c	0.5	[21]
b	0.3	Estimado
z	0.9	Estimado
r_h	0.005	[15]
α_{h1}	0.0004	Estimado
α_{h2}	0.0004	Estimado
μ_h	0.0000391	[8]
γ	0.64	[15]
ϵ	0.86	[15]
τ_h	14	[15]
θ_1	4.1	[15]
θ_2	0.06	[15]
ν_1	1.002	[37]
ν_2	1.5	[37]
η_A	1.4	[37]
Λ_m	6.0	[15]
β_m	0.83	[13]
μ_m	0.04	[15]
τ_m	12	[20]
α_m	0.01	[15]
ϕ_2	0.002	[37]
ϵ_2	0.8	Estimado
τ	1.001	[37]
ξ	1.002	[37]
ϕ_3	0.0005	[37]
δ_h	0.000913	[37]
ψ	1.002	[37]
β_H	0.001	[37]
η_{HM}	1.5030	Estimado

Tabela 3.3: Parâmetros usados nas simulações numéricas do modelo (3.28).

Na Figura 3.13, observa-se o número de seres humanos infectados com malária, $I_h(t)$, de seres humanos duplamente infectados com malária e HIV, $I_{mhiv}(t)$, de seres humanos infectados só com HIV, $I_{hiv}(t)$ e de mosquitos infectados, $I_m(t)$, para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} < 1$. Mostra-se que o sistema converge para o ponto de equilíbrio livre de doença.

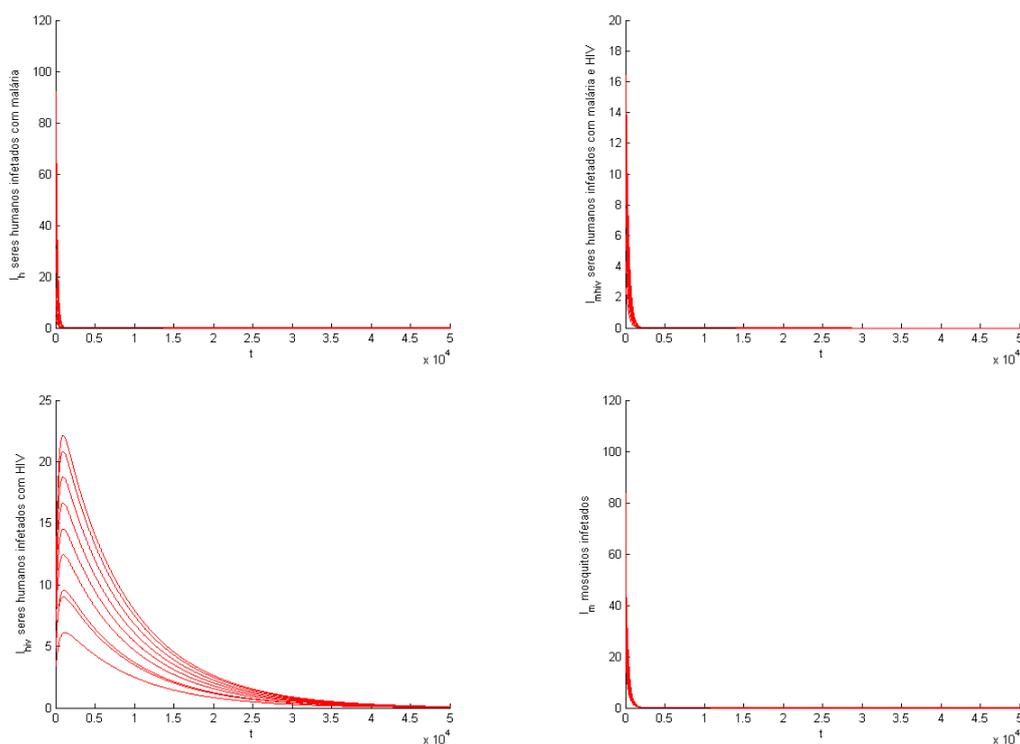


Figura 3.13: Número de seres humanos infetados com malária $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos infetados só com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em baixo, à esquerda) e de mosquitos infetados, $I_m(t)$ (em baixo, à direita) para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} < 1$. Os parâmetros usado nas simulações são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.0002$ e $\beta_h = 0.0002$ ($R_m = 0.7361$, $R_{hiv} = 0.4340$ e $R_{mhiv} = 0.7361$.)

Na Figura 3.14, observa-se o número de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$, de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, $I_{mhiv}(t)$, de seres humanos infetados só com HIV, $I_{hiv}(t)$ e de mosquitos infetados, $I_m(t)$, para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} > 1$. Mostra-se que o sistema converge para o ponto de equilíbrio endêmico.

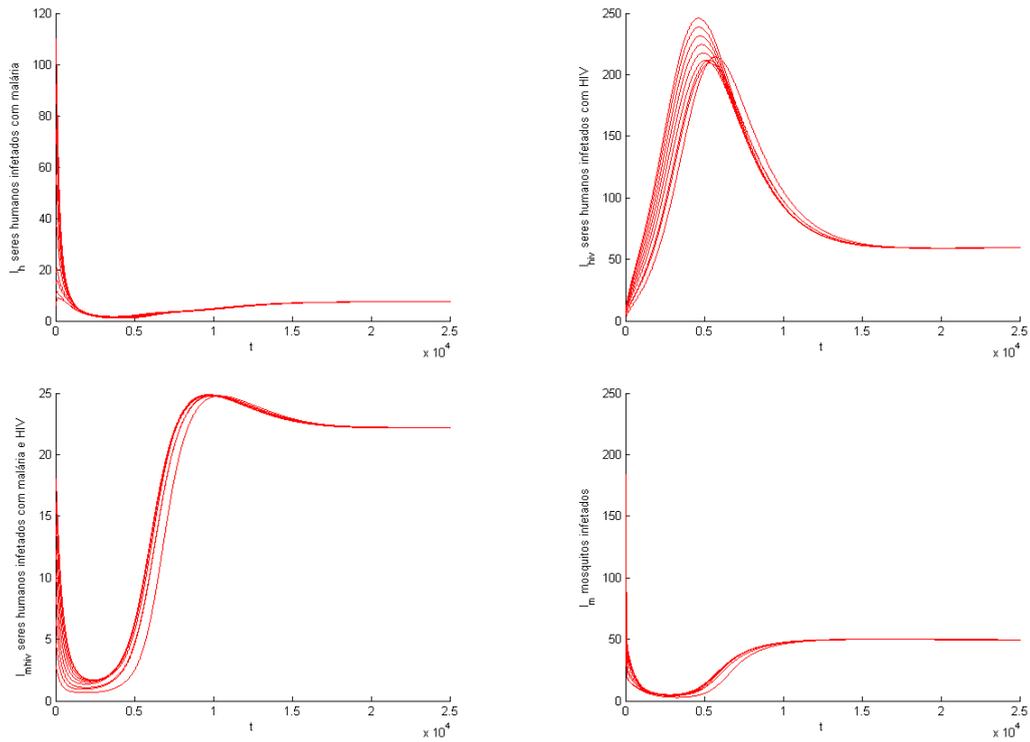


Figura 3.14: Número de seres humanos infetados com malária $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados só com HIV $I_{hiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA $I_{mhiv}(t)$ (em baixo, à esquerda) e de mosquitos infetados $I_m(t)$ (em baixo, à direita), para diferentes condições iniciais e $R_{mhiv} > 1$. Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.009$ ($R_m = 33.1265$, $R_{hiv} = 2.1701$ e $R_{mhiv} = 33.1265$.)

Na Figura 3.15, observa-se o número de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$, de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ e de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$, para valores distintos da taxa de suscetibilidade à malária dos indivíduos da classe $A_{hiv}(t)$, ν_2 . Um aumento do valor deste parâmetro traduz-se numa diminuição do número de indivíduos da classe $I_{hiv}(t)$ e um aumento do número de casos de malária e dos duplamente infetados com malária e HIV. Este resultado é esperado, uma vez que o aumento da suscetibilidade à malária, conduz ao aumento do número de novos casos de malária, isolada ou agrupada com HIV. Tem um comportamento semelhante ao observado em [37].

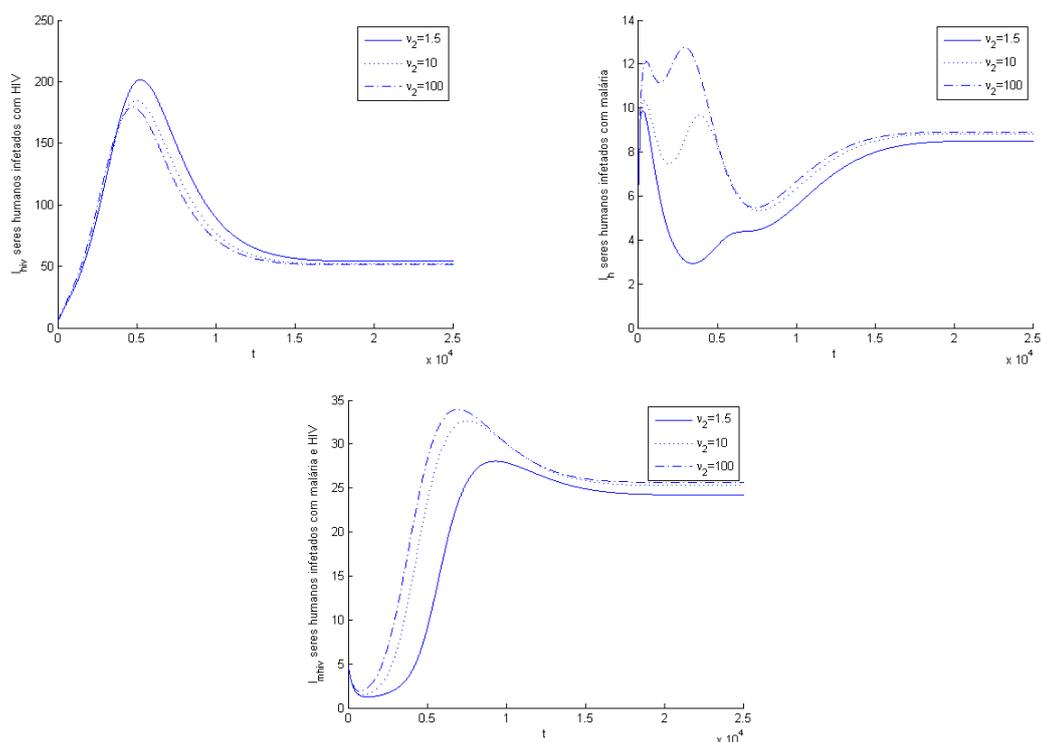


Figura 3.15: Número de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à direita) e de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\nu_2 = 1.5$ (linha solida), $\nu_2 = 10$ (pontos) e $\nu_2 = 100$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.01$.

Na Figura 3.16, observa-se o número de seres humanos infetados só com HIV, $I_{hiv}(t)$, de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$, de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$, para diferentes valores de ϵ_2 . Uma diminuição da atividade sexual devido à malária, ϵ_2 , conduz a uma diminuição dos seres humanos infetados só com HIV e dos seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA e um aumento dos seres humanos infetados com malária [37].

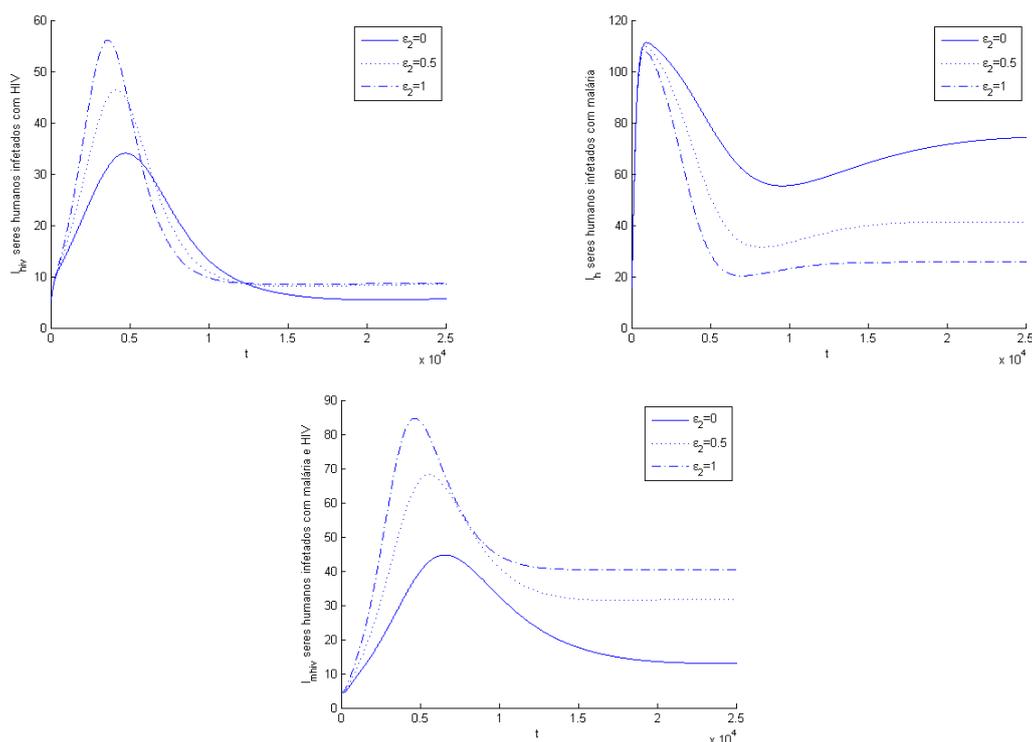


Figura 3.16: Número de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\epsilon_2 = 0$ (linha), $\epsilon_2 = 0.5$ (pontos), e $\epsilon_2 = 1$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.05$.

Na Figura 3.17, observa-se o número de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$, de seres humanos infetados só com HIV, $I_{hiv}(t)$, de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV e sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$, para diferentes valores de ψ . Um aumento da mortalidade relacionada com o HIV, ψ , devido à dupla infecção com a malária, conduz à diminuição do número de indivíduos infetados com HIV e dos duplamente infetados com malária e HIV e sem sintomas de SIDA. Porém, aumenta o número de seres humanos infetados com malária [37].

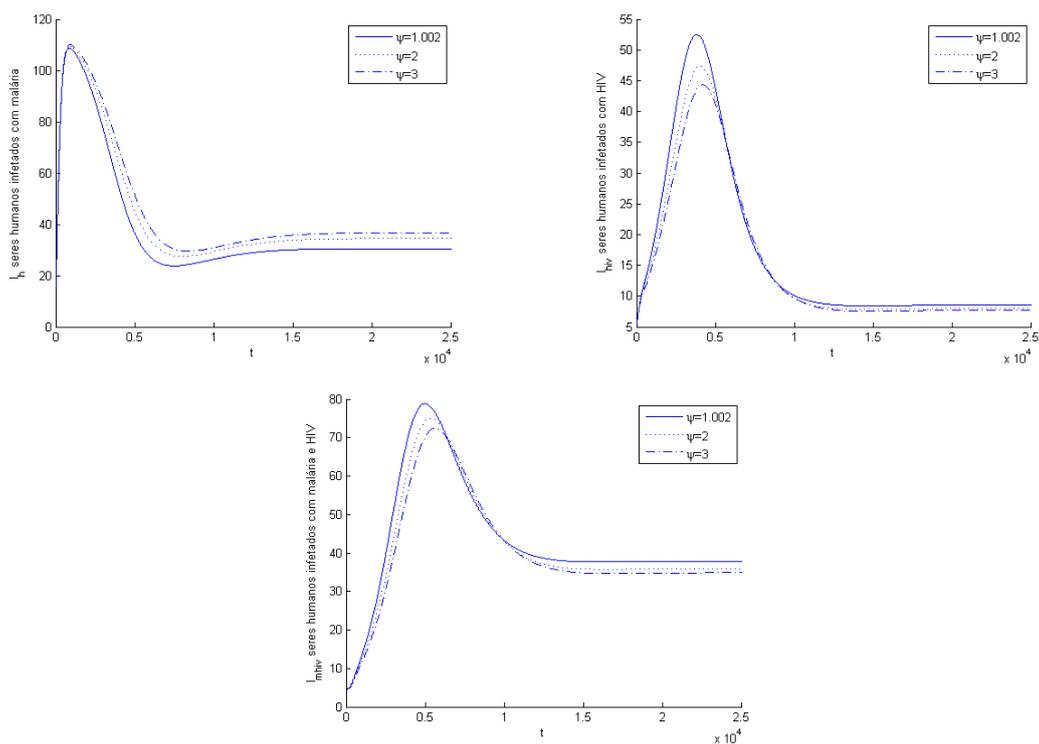


Figura 3.17: Número de seres humanos infetados com malária, $I_h(t)$ (em cima, à esquerda), de seres humanos infetados com HIV, $I_{hiv}(t)$ (em cima, à direita), de seres humanos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, $I_{mhiv}(t)$ (em baixo), para $\psi = 1.002$ (linha), $\psi = 2$ (pontos) e $\psi = 3$ (tracejado). Os parâmetros usados na simulação são os valores da Tabela 3.3, com $\beta_H = 0.001$ e $\beta_h = 0.05$.

Capítulo 4

Conclusão

Neste trabalho estudam-se modelos matemáticos para a transmissão do vírus HIV/SIDA. Começa-se por rever a literatura sobre este assunto. De seguida propõem-se três modelos (Modelos I, II e III) para a transmissão do vírus HIV/SIDA.

4.1 Principais resultados

O Modelo I descreve a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA a partir das células T CD4⁺ específicas, restritas a uma única população de células auxiliares. Consideram-se dois tipos de atrasos, um para o período de tempo que decorre desde o momento em que as células são expostas ao vírus até à entrada do vírus nas células, e outro para o período de tempo que decorre desde a produção de novos vírus produzidos dentro das células e o momento destes serem libertados da célula infetada. O comportamento dinâmico do modelo, para valores do número de reprodução, R_0 , inferiores a 1, sugere a existência do fenómeno de bifurcação subcrítica. Observa-se que, uma baixa quantidade inicial de vírus e um número inicial reduzido de células auxiliares específicas, leva à extinção da resposta das células auxiliares específicas e à erradicação da doença. Por outro lado, observa-se que uma quantidade inicial de vírus elevada e um elevado número inicial de células auxiliares específicas, traduz-se na persistência da resposta das células auxiliares específicas. Os resultados da variação do período de latência das células infetadas e o período de produção de partículas de vírus livre sugere que uma boa estratégia para controlar a propagação do vírus HIV/SIDA seja o uso de drogas que prolonguem o período de latência e/ou diminuam a produção de vírus [67, 33].

O Modelo II para a dinâmica da transmissão do vírus HIV/SIDA modela o comportamento das populações quando sujeitas à infeção do vírus, considerando o tratamento, a transmissão vertical e o uso ou não de preservativo. Observa-se que, para um aumento das taxas de recrutamento, a população suscetível aumenta, inversamente ao que acontece com a população em tratamento e a população dos pacientes com SIDA, que diminuem. O aumento da taxa dos indivíduos infetados traduz-se na diminuição das proporções de infetados, que usam ou não preservativos, e num aumento dos indivíduos tratados e dos pacientes com SIDA. O aumento da fração de δ que são tratados conduz ao aumento da proporção da população em tratamento e à diminuição da proporção dos pacientes com SIDA. Um aumento da taxa de contacto de suscetíveis que não usam preservativo, em relação aos

infetados que não usam preservativo, conduz ao aumento do número destes infetados e do número de tratados. O mesmo comportamento é observado quando se aumenta o número médio de parceiros sexuais nas populações suscetíveis e infetadas. Observa-se que, à medida que as taxas de tratamento dos indivíduos tratados e da população com SIDA aumentam, os pacientes com SIDA diminuem devido ao tratamento, logo aumenta-se a população em tratamento. Por fim, observa-se que à medida que a taxa de mortalidade induzida pela SIDA aumenta, a população com SIDA diminui.

O Modelo III estuda a coinfeção da malária e da SIDA. Estuda-se o comportamento do modelo para diferentes condições iniciais, número de reprodução e valores de parâmetros. Um aumento do valor da taxa de suscetibilidade à malária dos indivíduos com sintomas de SIDA, traduz-se numa diminuição do número de indivíduos infetados com HIV e sem sintomas de SIDA e um aumento do número de casos de malária, e dos duplamente infetados com malária e HIV. Este resultado é esperado, uma vez que o aumento da suscetibilidade à malária, conduz ao aumento do número de novos casos de malária, isolada ou agrupada com HIV. Tem um comportamento semelhante ao observado em [37]. Uma diminuição da atividade sexual devido à malária traduz-se numa diminuição dos seres humanos infetados apenas com HIV e dos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, e dos infetados só com malária. O aumento da mortalidade relacionada com o HIV conduz a uma diminuição dos indivíduos infetados apenas com HIV e dos duplamente infetados com malária e HIV, sem sintomas de SIDA, e num aumento dos infetados com malária.

Os resultados obtidos nos três modelos propostos sugerem que os modelos são epidemiologicamente válidos.

4.2 Contribuições

Os modelos propostos nesta tese pretendem melhorar a compreensão da dinâmica real da transmissão do vírus HIV/SIDA. O modelo I é uma melhoria do modelo apresentado em [65], onde se incluem os períodos de latência. O modelo II divide a população em dois grupos, os que usam e os que não usam preservativos, atualizando o modelo desenvolvido em [56]. O modelo III é um modelo para a coinfeção da malária e da SIDA, onde o submodelo da malária é uma versão simplificada do modelo apresentado em [15].

4.3 Limitações

A limitação maior a estudos deste tipo é a falta de dados reais para comparar com os resultados dos modelos teóricos. Por este motivo, partiu-se de modelos já conhecidos e aceites na literatura para a transmissão do vírus HIV/SIDA e introduziram-se alterações que se pensam ser relevantes.

4.4 Trabalho futuro

Pretende-se continuar a desenvolver modelos de transmissão do vírus HIV/SIDA e, se possível, comparar os resultados das simulações numéricas destes modelos com dados reais da transmissão da SIDA. Também se poderá, aprofundar a análise dos modelos propostos. Por

exemplo, no modelo I pode provar-se a existência de bifurcação subcrítica e a estabilidade global dos pontos de equilíbrio livre de doença e endêmico. O estudo de modelos de coinfeção do HIV/SIDA com doenças como a malária e a tuberculose é um tema interessante e útil, dadas as interações. Há já um paper submetido à revista "Bulletin of Mathematical Biology", sobre "Dynamics of co-infection of HIV/AIDS and tuberculosis with exogeneous reinfection"[9].

Apêndice A

Declaração do Júri


FC FACULDADE DE CIÊNCIAS
UNIVERSIDADE DO PORTO
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA

ACTA

PROVAS DE DISCUSSÃO DA DISSERTAÇÃO DO
MESTRADO em ENGENHARIA MATEMÁTICA

Aos 4 dias do mês de Julho de 2013, pelas 16h00 horas, no anfiteatro 031 do Departamento de Matemática da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, teve lugar a prova de discussão da dissertação do MESTRADO em ENGENHARIA MATEMÁTICA, requerida pela Licenciada **Ana Rita Moreira Carvalho**.

O júri, constituído por João Nuno Domingues Tavares, *Professor Associado do Departamento de Matemática da FCUP (Director do mestrado)*, que presidiu, pela Professora Dra Helena Maria Monteiro Moreira Oliveira dos Reis, *Professora auxiliar, Faculdade de Economia da Universidade do Porto, arguente principal*, e pela Professora Dra Carla Manuela Alves Pinto, *Professor Adjunto no Instituto Superior de Engenharia do Porto e membro integrado do Centro de Matemática da Universidade do Porto, orientadora*, foi nomeado por despacho do Presidente do Conselho Directivo da FCUP.

Aberta a sessão pelo presidente do júri, a candidata deu início à exposição da sua dissertação, intitulada "*Modelos Matemáticos para a transmissão do Vírus HIV/SIDA*", durante cerca de trinta minutos, seguindo-se um período de discussão da mesma com a intervenção dos membros do júri. Encerrada a sessão, o júri reuniu para apreciação da prova e para deliberação sobre a classificação final a atribuir à candidata, tendo decidido, por unanimidade, aprová-la com a classificação de 1,9 (dez e nove)..... valores.

O júri


(João Nuno Domingues Tavares)

Helena Reis
(Helena Maria Monteiro Moreira Oliveira dos Reis)


(Carla Manuela Alves Pinto)

Rua do Campo Alegre, 687 • 4169-007 Porto
• Portugal
Telef: 22 0402 215 / 22 0402 202 • Fax: 22

Referências

- [1] Abdu-Raddad L. J., Patnaik P., Kublin J. G., *Dual infection with HIV and Malaria fuels the spread of both diseases in sub-Saharan Africa*, Science **314**, 1603-1606, 2006.
- [2] Águas R., Ferreira M. U., Gomes M. G. M., *Modeling the Effects of Relapse in the Transmission Dynamics of Malaria Parasites*, Journal of Parasitology Research **2012 (2012)**, 1-8, 2011.
- [3] Aide P., Dobaño C., Sacarlal J., Aponte J. J., Mandomando I., Guinovart C., Bassat Q., Renom M., Puyol L., Macete E., Herreros E., Leach A., Dubois M. C., Demoitie M. A., Lievens M., Vekemans J., Loucq C., Ballou W. R., Cohen J., Alonso P. L., *Four year immunogenicity of the RTS,S/AS02(A) malaria vaccine in Mozambican children during a phase IIb trial*, Vaccine **29(35)**, 6059-67, 2011.
- [4] Altes H. K., Ribeiro R. M., Boer R. J., *The race between initial T-helper expansion and virus growth upon HIV infection influences polyclonality of the response and viral set-point*, Proc. R. Soc. Lond. **270**, 1349-1358, 2003.
- [5] Bardaji A., Sigauque B., Sanz S., Maixenchs M., Ordi J., Aponte J. J., Mabunda S., Alonso P. L., Menendez C., *Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity*, J. Infect. Dis. **203(5)**, 691-699, 2011.
- [6] Bonhoeffer S., May R. M., Shaw G. M., Nowak M. A., *Virus dynamics and drug therapy*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94**, 6971-6976, 1997.
- [7] Brentlinger P. E., Behrens C. B., Kublin J.G., *Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of malaria in human immunodeficiency virus infected adults in sub-Saharan Africa*, Arch Intern Med **167(Issue 17)**, 1827-1836, 2007.
- [8] Brown G. V., *Progress in the development of malaria vaccines: context and constraints*, Parasitologia **41**, 429-432, 1999.
- [9] Carvalho A., Pinto C., *Dynamics of co-infection of HIV/AIDS and tuberculosis with exogenous reinfection*, Bulletin of Mathematical Biology, Submetido (Maio 2013)
- [10] Center of Disease Control (CDC), <http://www.cdc.gov/HIV>
- [11] Center of Disease Control (CDC), <http://www.cdc.gov/malaria>
- [12] Chaharborj S. S., Bakar M. R. A., Alli V., Malik A. H., *Differential Susceptible and Staged Progression for HIV*, International Mathematical Forum **4**, 317-331, 2009.

- [13] Chitnis N., Cushing J. M., Hyman J. M., *Bifurcation analysis of a mathematical model for malaria transmission*, SIAM J. Appl. Math. **67**(1), 24-45, 2006.
- [14] Chiyaka C., Garira W., Dube S., *Transmission model of endemic human malaria in a partially immune population*, Mathematical and Computer Modelling **46**(5-6), 806-822, 2007.
- [15] Chiyaka C., Tchuente J. M., Garira W., Dube S., *A mathematical analysis of the effects of control strategies on the transmission dynamics of malaria*, Applied Mathematics and Computation **195**, 641-662, 2008.
- [16] Chiyaka C., Tchuente J. M., Garira W., Dube S., *Effects of treatment and drugs resistance on the transmission dynamics of malaria in endemic areas*, Theoretical Population Biology **75**, 14-29, 2009.
- [17] Culshaw R. V., Ruan S., *A delay-differential equation model of HIV infection of CD4⁺ T-cells*, Mathematical Biosciences **165**, 27-39, 2000.
- [18] Dalal N., Greenhalgh D., Mao X., *A stochastic model of AIDS and condom use*, IMA J. Math. Anal. Appl. **325**, 36-53, 2007.
- [19] Departamento de Doenças Infeciosas, Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica, *Infeção VIH/SIDA: A Situação em Portugal a 31 de Dezembro de 2011*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 143, 2012.
- [20] Detinova T. S., *Age Grouping Methods in Diptera of Medical Importance, with Special Reference to Some Vectors of Malaria*, Monograph Series **47**, World Health Organisation 1962.
- [21] Dietz K., Molineaux L., Thomas A., *A malaria model tested in the African savannah*, Bull WHO **50**, 347-357, 1974.
- [22] Dowdy D. W., Chaisson R. E., Moulton L. H., Dorman S. E., *The potential impact of enhanced diagnostic techniques for tuberculosis driven by HIV: a mathematical model*, AIDS **20**, 751-762, 2006.
- [23] Driessche P., Watmough P., *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci. **180**, 29-48, 2002.
- [24] Goulder P. J., Walker B. D., *The great escape - AIDS viruses and immune control*, Nat. Med. **5**, 1233-1235, 1999.
- [25] Greenhalgh D., Doyle M., Lewis F., *A mathematical treatment of AIDS and condom use*, Journal of Mathematical Applied in Medicine and Biology **18**, 225-262, 2001.
- [26] Grimwadea K., French N., Mbatha D. D., Zungu D. D., Dedicoat M. D., Gilks C.F., *HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa*, AIDS **18**, 547-554, 2004.
- [27] Hays J. N., *Epidemics and Pandemics: Their Impacts on Human History*, ABC-CLIO. 2005.

- [28] Hay S. I., Guerra C. A., Tatem A. J., Noor A. M., Snow R. W., *The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future*, Lancet Infect. Dis **4**, 327-336, 2004.
- [29] Herz A. V. M., Bonhoeffer S., Anderson R. M., May R. M., Nowak M. A., *Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay*, Proceedings of the National Academy of Sciences USA **93**, 7247-7251, 1996.
- [30] Hoffman I. F., Jere C. S., Taylor T. E., Munthali P., Dyer J. R., Wirima J. J., Rogerson S. J., Kumwenda N., Eron J. J., Fiscus S. A., Chakraborty H., Taha T. E., Cohen M. S., Molyneux M. E., *The effect of Plasmodium falciparum malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration*, AIDS **13**(4), 487-494, 1999.
- [31] Jansen V. A. A., Altes H. K., Funk G. A., Wodark D., *Contrasting B cell- and T cell-based protective vaccines*, Journal of Theoretical Biology **234**, 39-48, 2005.
- [32] Komarova N. L., Barnes E., Klenerman P., Wodark D., *Boosting immunity by antiviral drug therapy: A simple relationship among timing, efficacy and success*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **100**, 1855-1860, 2003.
- [33] Lv C., Yuan Z., *Stability analysis of delay differential equation models of HIV-1 therapy for fighting a virus with another virus*, J. Math. Anal. Appl. **352**, 672-683, 2009.
- [34] Mandal S., Sarkar R. R., Sinha S., *Mathematical models of malaria - a review*, Malaria Journal **10**, 202, 2011.
- [35] Mittler J., David P. H., Hadley T. J., Freeman R. R., *Perspectives for malaria vaccination (and vaccination)*, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. **84** (2), 99-115, 1984.
- [36] Mittler J., Sulzer B., Neumann A., Perelson A., *Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients*, Mathematical Bioscience **152**, 143-163, 1998.
- [37] Mukandavire Z., Gumel A. B., Garira W., Tchuenche J. M., *Mathematical Analysis of a Model for HIV-Malaria Co-infection*, Mathematical Biosciences and Engineering **6**, 333-362, 2009.
- [38] Mutero C. M., Blank H., Konradsen F., van der Hoek W., *Water management for controlling the breeding of Anopheles mosquitoes in rice irrigation schemes in Kenya*, Acta Tropica **76**, 253-263, 2000.
- [39] Nelson P., Murray J. D., Perelson A. S., *A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay*, Mathematical Biosciences **163**, 201-215, 2000.
- [40] Nelson P., Perelson A. S., *Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection*, Mathematical Biosciences **179**, 73-94, 2002.
- [41] Nowak M. A., *Immune responses against multiple epitopes: a theory for immunodominance and antigenic variation*, Virology **7**, 83-92, 1996.

- [42] Patarroyo M. E., Amador R., Clavijo P., Moreno A., Guzman F., Romero P., Tascon R., Franco A., Murillo L. A., Ponton G., Trujillo G., *A Synthetic Vaccine Protects Humans against Challenge with Asexual Blood Stages of Plasmodium-Falciparum Malaria*, Nature **332**, 158-161, 1988.
- [43] Perelson A. S., *Modelling viral and immune system dynamics*, Nat. Rev. Immunol. **2**, 28-36, 2002.
- [44] Perelson A. S., Kirschner D. E., Boer R., *Dynamics of HIV Infection of CD4⁺ T cells*, Mathematical Biosciences **114**, 81-125, 1993.
- [45] Pinto C. M. A., Carvalho A. R. M., *A delay mathematical model for HIV dynamics in HIV-specific helper cells*, 12th Conference on dynamics systems theory and applications, 2013.
- [46] Pinto C. M. A., Carvalho A., *Transmission model for the co-infection of malaria and HIV/AIDS*, Applied Mathematics and Computation, Submetido (Janeiro 2013).
- [47] Pinto C. M. A., Carvalho A., *Mathematical model for HIV dynamics in HIV-specific helper cells*, Communications in Nonlinear Science and Numerical, Submetido (Abril 2013).
- [48] Ribeiro R. M., Hazenberg M. D., Perelson A. S., Davenport M. P., *Naive and Memory Cell Turnover as Drivers of CCR5-to-CXCR4 Tropism Switch in Human Immunodeficiency Virus Type 1: Implications for Therapy*, Journal of Virology **80**, 802-809, 2006.
- [49] Rosenberg E. S., Altfeld M., Poon S. H., Philips M. N., Wilkes B. M., Eldridge R. L., Robbins G. K., D'Áquila R. T., Goulder P. J., Walker B. D., *Immunecontrol of HIV-1 after treatment of acute infection*, Nature **407**, 523-526, 2000.
- [50] Sergeev R. A., Batorsky R. E., Rouzine I. M., *Model with two types of CTL regulation and experiments on CTL dynamics*, Journal of Theoretical Biology **263**, 369-384, 2009.
- [51] Smith H. L., *An introduction to delay differential equations with applications to the life science*, Springer, 2010.
- [52] Staprans S. I., Barry A. P., Silvestri G., Safrit J. T., Kozyr N., Sumpter B., Nguyen H., McClure H., Montefiori D., Cohen J. I., Feinberg M. B., *Enhanced SIV replication and accelerated progression to AIDS in macaques primed to mount a CD4 T cell response to the SIV envelope protein*, Proceedings of the National Academy of Sciences USA **101** 13026-13031, 2004.
- [53] Stilianakis N., Schenzle D., *On the intra-host dynamics of HIV-1 infections*, Mathematical Biosciences **199**, 1-25, 2006.
- [54] The World Health Organization (WHO), *Malaria and HIV Interaction and their Implications for Public Health Policy*, 2004.
- [55] UNICEF Malaria Technical Note 6. February 2003.

- [56] Waziri A. S., Massawe E. S., Makinde O. D., *Mathematical Modelling of HIV/AIDS Dynamics with Treatment and Vertical Transmission* Applied Mathematics **2**, 77-89, 2012.
- [57] Wodarz D., *Mathematical models of immune effector responses to viral infections: Virus control versus the development of pathology*, Journal of Computational and Applied Mathematics **184**, 301-319, 2005.
- [58] Wodarz D., Arnaout R. A., Nowak M. A., Lifson J. D. *Transient antiretroviral treatment during acute simian immunodeficiency virus infection facilitates long-term control of the virus*, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B **355**, 1021-1029, 2000.
- [59] Wodarz D., Bangham C. R. M. *Evolutionary Dynamics of HTLV-I*, Journal of Molecular Evolution **50**, 448-455, 2000.
- [60] Wodarz D., Hamer D.H., *Infection dynamics in HIV-specific CD4 T cells: Does a CD4 T cell boost benefit the host or the virus?*, Mathematical Biosciences **209**, 14-29, 2007.
- [61] Wodarz D., Jasen V. A. A., *The Role of T Cell Help for Anti-viral CTL Response*, Journal of Theoretical Biology **211**, 419-432, 2001.
- [62] Wodarz D., Nowak M. A., *CD8 memory, immunodominance, and antigenic escape*, Eur. J. Immunol. **30**, 2704-2712, 2000.
- [63] Wodarz D., Nowak M. A., *Mathematical models of HIV pathogenesis and treatment*, BioEssays **24**, 1178-1187, 2002.
- [64] Wodarz D., Nowak M. A., *Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of HIV*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **96**, 14464-14469, 1999.
- [65] Wodarz D., Roy S. M., *Infection of HIV-specific CD4 T helper cells and the clonal composition of the response*, Journal of Theoretical Biology **304**, 143-151, 2012.
- [66] Wodarz D., Thomsen A. R., *Effect of the CTL proliferation program on virus dynamics*, International Immunology, **17(9)**, 1269-1276, 2005.
- [67] Zhu H. X., Zou X., *Impact of delays in cell infection and virus production on HIV-1 dynamics*, Math. Med. Biol. **25**, 99-112, 2008.