

Laboratório Nacional de Computação Científica
Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional

**Modelagem do impacto da adesão à terapia
anti-retroviral na dinâmica populacional de variantes de
HIV-1.**

Por
Chandra Mara Carvalho

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL

JUNHO DE 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MODELAGEM DO IMPACTO DA ADESÃO À TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL NA DINÂMICA POPULACIONAL DE
VARIANTES DE HIV-1.

Chandra Mara Carvalho

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO LABORATÓRIO
NACIONAL DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA COMO PARTE DOS REQUIS-
ITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM MODELAGEM COMPUTACIONAL

Aprovada por:

Prof. Cláudia Codeço, D.Sc

(Presidente)

Prof. Francisco Inácio Bastos, D.Sc.

Prof. Michel Iskin da Silveira Costa, D.Sc.

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL
JUNHO DE 2008

Carvalho, Chandra Mara

C331M Modelagem do impacto da adesão à terapia anti-retroviral na dinâmica populacional de variantes de hiv-1. / Chandra Mara Carvalho. Petrópolis, RJ. : Laboratório Nacional de Computação Científica, 2008.

xxi, 111 p. : il.; 29 cm

Orientador: Cláudia Codeço

Dissertação (M.Sc.Msc.) – Laboratório Nacional de Computação Científica, 2008.

1.HIV (Vírus) - Modelos matemáticos. 2.HIV(Virus) - Prevenção.
3. HAART. 4. Epidemiologia Matemática. I. Codeço, Cláudia. II.
LNCC/MCT. III. Título.

CDD 616.979 2

”O que os homens realmente querem não são
conhecimentos, mas certezas.”
(Bertrand Russel)

Dedicatória

À minha família, minha mãe, meu pai, tias e
tios, que sempre me apoiaram
na construção da minha estrada.

Agradecimentos

Dra. Cláudia Codeço, pelo apoio e paciência ao longo da orientação nesta empreitada pessoal, nos campos da matemática computacional e epidemiologia matemática, que fazem parte deste trabalho.

Dr. Flávio Codeço pelo sua disponibilidade em me iniciar no mundo do python, linux, kubuntu, dentre outros programas de sua autoria, de grande importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Labinfo, principalmente a Márcia pela assistência em assuntos burocráticos e a Dra. Ana Teresa Vasconcelos pelo apoio e incentivo nesta jornada em Petrópolis.

Mônica Coronado, Reinaldo Benini, Fernanda Almeida, por compartilhar casa e as dores e alegrias ao longo da estada em Petrópolis.

Thaís, Murilo, Fabíola, Juliana, Zeca, Júlia, Leonardo, Sicília, Antônio, Jacqueline e tantos outros pelo apoio, ajuda, e companhia ao longo deste trabalho.

Ticiane Leon, Luis Felipe Alves, Alexandre Noya por terem me motivado e me ajudado a desestressar em alguns momentos desta jornada.

Dênia Dórea de Sá, Marina Lordelo, Mariana Mutti, Mariana Villas Boas e Maria Fernanda Gedeon, pelo apoio e amizade sempre presentes na minha vida, mesmo distantes.

Luiza Helena Santana de Carvalho, minha mãe, pelas palavras de conforto e carinho nos meus momentos de desespero ao longo deste trabalho.

Alberto Alves Faria, meu pai, pelo incentivo, observações prestimosas e apoio, mesmo distante fisicamente durante o desenvolvimento do mestrado.

Elisete Santana de Carvalho, minha avó, por me incentivar a sempre ir buscar os meus objetivos, por mais longínquos que eles possam estar.

Wellington de Carvalho, meu avô, por sempre ter-me motivado, desde pequena, a desenvolver o meu espírito investigativo, inerente a qualquer cientista.

Rodolfo A. De Cillo e Lêda Mara Carvalho De Cillo, meus tios, e ao meu primo, Pedro Ernesto Carvalho De Cillo, pelas escapadas para visitar a família mais próxima em São Paulo e pelo amor recebido.

Henrique Augusto S. de Carvalho e Madja Albuquerque, meus tios, pelo apoio e amor recebido.

LNCC, Laboratório Nacional de Computação Científica, pela oportunidade de desenvolver este trabalho de mestrado.

CNPq e CAPES pelo apoio financeiro necessário a realização deste trabalho de mestrado.

Resumo da Dissertação apresentada ao LNCC/MCT como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

**MODELAGEM DO IMPACTO DA ADESÃO À TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL NA DINÂMICA POPULACIONAL DE
VARIANTES DE HIV-1.**

Chandra Mara Carvalho

Junho , 2008

Orientador: Cláudia Codeço, D.Sc

A AIDS - síndrome de imunodeficiência adquirida - é causada pelo HIV, o vírus da imunodeficiência humana. A terapia anti-retroviral (ARV) surgiu como uma forma de combater a infecção, através de algumas drogas, como os inibidores da transcriptase reversa e da protease. Um efeito colateral ao uso da terapia é o desenvolvimento de resistência à medicação, reduzindo a eficácia desta. E a terapia anti-HIV tem sido distribuída gratuitamente no Brasil, desde o ano de 1996. Sendo assim, a modelagem matemática aqui tem como objetivo representar como os vírus resistentes e selvagens se comportam dentro do organismo, e avaliar o impacto desta dinâmica viral na disseminação da doença em populações (epidemia). Modelos deste tipo visam servir de instrumento para prever o impacto de diferentes esquemas terapêuticos. Neste trabalho propomos um ambiente para simulação de dinâmica viral, construído em dois estágios: i) a formulação de um modelo intra-hospedeiro para dinâmica viral no indivíduo infectado, e ii) a formulação de um modelo populacional, inter-hospedeiro, simulando a dinâmica das cepas resistentes e selvagens na população, através de uma rede de contatos sexuais. Para o modelo intra-hospedeiro, foram estudadas três propostas de grau de complexidade crescente. O primeiro modelo tinha como variáveis de estado as células T susceptíveis, (T), as células T infectadas por vírus resistentes ou selvagens

(I_S ou I_R), e os vírus livres no plasma (V_S ou V_R). No segundo modelo, há uma maior variação dos tipos de células infectadas e dos tipos virais, além da inclusão de taxas para testar a eficácia da terapia. Os parâmetros de tais modelos foram calibrados de acordo com a literatura. O terceiro modelo é uma combinação dos dois primeiros, já que reúne os tipos virais resistentes e selvagens, do primeiro modelo, com as taxas de eficácias para avaliação da adesão, do segundo modelo. Em termos do modelo inter-hospedeiro, foi desenvolvido um modelo de base individual no qual indivíduos representavam pessoas organizadas em redes sexuais. Estas redes foram criadas segundo o algoritmo de Albert-Barabasi, o qual gera redes com topologia livre de escala. Em cada indivíduo (nó da rede), foi implementado um modelo de dinâmica viral (modelo III). A transmissão do HIV para novos indivíduos ocorria através das ligações entre nós, definidas pela rede. Com este modelo, foram simuladas populações com diferentes padrões de tratamento e de adesão, comportamento de risco, para verificar a emergência de resistência no HIV à terapia e como ela se disseminaria na população. A resistência emergiu e se manteve dominante, quando os níveis de adesão eram elevados, como esperado. O estudo do comportamento da terapia ARV através de modelos matemáticos é uma maneira de se fazer estimativas, previsões/prognósticos e até propor políticas de saúde, para a epidemia/infecção da AIDS. E esperamos com o resultado deste trabalho, que os modelos propostos possam ser utilizados na formação de conceitos sobre a resistência viral e em novas alternativas a terapia ARV.

Abstract of Dissertation presented to LNCC/MCT as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Sciences (M.Sc.)

**MODELLING THE HIV-1 DRUG RESISTANCE AND
ADHERENCE DURING HAART (HIGHLY ACTIVE
ANTIRETROVIRAL THERAPY).**

Chandra Mara Carvalho

June, 2008

Advisor: Cláudia Codeço, D.Sc

In Brazil, since 1996, the antiretroviral therapy - HAART, also known as ARV - has been gratuitously distributed and granted by law. Therefore, anyone who takes the therapy, can desenvolve resistance acording to the amount of adherence they had. Drug resistance is known to have viral mutations increases linearly with elevated adherence in viremic patients, and some might say that resistance was more common in the most adherent patients with dectable viremia. Likewise, mathematical models are used to adresss some questions regarding the ARV, as to focus the epidemiological consequences of HAART interaction with behavioural changes or interventions, and the likely course of drug resistance evolution within the individual and also between individuals. In this work, an environment for viral dynamic simulation was built in two stages: i) a intra-host HIV model was designed to simulate the viral dynamics in an infected individual, and ii) a inter-host model, representing the population dynamics of resistant viral strains and the wild viral population, through a network of sexual contacts. In the intra-model host model was studied three model proposals with increasing degree of complexity. The first model have as state the variables T cells (T), T cells infected by viruses resistant or wild (I_S and I_R), and free viruses in plasma (V_S and V_R). In the second model, there is a greater range of types of infected cells and viral types, in addition to

the inclusion of rates to test the therapy effectiveness. The parameters of those models were setted according with the literature. The third model is a combination of the first two, since it annexed the resistant viral and wild types of the first model, with the effectiveness rates that evaluates adherence in the second model. In terms of inter-host model, a individual basis model was developed in which individuals representing people were held in sexual networks. These networks have been established using the Albert-Barabasi algorithm, which generates networks with scale-free topology. In each individual (the network node), a viral dynamic model was implemented (Model III). The new individuals transmission occurred through the links between nodes, defined by the network. With this model, populations were simulated with different patterns of treatment and adherence and risk behaviour, to check the emergence of resistance in the HIV therapy and how it is spread in the network. The resistance emerged and remained dominant, when the levels of adherence were high, as was already expected. The ARV therapy behavioral study through mathematical models, is a way to make estimates, forecast or prognostic and even propose health policies, to the AIDS epidemic/infection. And hopefully with the result of this work, the models proposed here should be used in formulating concepts of viral resistance and new alternatives to the use of ARV therapy for a better result in prolonging the survavil of the HIV-1 infected patients.

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Biologia do HIV e história natural da infecção.	4
1.1.1	HIV - morfologia viral e evolução.	4
1.1.2	Infecção e replicação do HIV-1	6
1.1.3	História Natural da AIDS.	8
1.1.4	Tratamento anti-retroviral e recomendações	9
1.1.5	Resistência Viral	12
1.1.6	Relação entre adesão e resistência	16
1.1.7	Cenário Mundial e Nacional	20
1.2	Modelos Matemáticos	24
1.2.1	Modelagem Matemática	24
1.2.2	Breve Histórico da Epidemiologia Matemática	26
1.2.3	Dinâmica Epidemiológica (Modelos SI)	27
1.2.4	Modelos Matemáticos que investigam o impacto da ARV	29
1.2.5	Grafos e Redes	33
1.2.6	Redes Sexuais	36
2	Objetivos	39
2.1	Objetivo Geral	39
2.2	Objetivos Específicos	39
3	Metodologia	40

3.1	Modelos Intra - Hospedeiro	42
3.1.1	Modelo I	43
3.1.2	Modelo II	46
3.1.3	Modelo III	48
3.1.4	Implementação	50
3.1.5	Parametrização e Simulação	50
3.2	Modelo Inter-Hospedeiro (Populacional)	52
3.2.1	Parametrização	57
3.2.2	Iteração do Modelo	57
4	Resultados	59
4.1	Modelos Intra - Hospedeiro	59
4.1.1	Dinâmica populacional na ausência de resistência	59
4.2	Dinâmica viral intra-hospedeiro com resistência	61
4.2.1	Modelo Inter - Hospedeiro - Dinâmica	64
5	Discussão	79
5.0.2	Uso de IBMs - Modelos de base individual.	79
5.0.3	Visão geral dos Resultados.	81
5.0.4	Crítica ao Modelo Proposto.	83
5.0.5	Possíveis usos futuros do modelo.	86
6	Conclusão	87
7	Perspectivas Futuras	90
	Referências Bibliográficas	92
	Apêndice	
A		97
A.1	Algoritmo do programa HIVnets.py	97

B	100
B.1 Programa HIVnet.py	100

Lista de Figuras

Figura

1.1	Esquema do HIV-1, suas estruturas e proteínas principais (Fonte: http://portal.unesco.org).	4
1.2	Árvore filogenética indicando a história evolutiva do <i>HIV-1</i> , <i>HIV-2</i> e SIV Fonte: (Rambaut et al., 2004).	6
1.3	Desenho esquemático da infecção pelo <i>HIV-1</i> no linfócito T CD4 (Fonte: http://www.msd-brazil.com).	7
1.4	Fases Clínicas da AIDS. Gráfico mostra a progressão da doença representado pela linha vermelha (cópias de RNA viral no plasma), tendo a infecção primária, a síndrome aguda, a latência clínica, a progressão da AIDS propriamente, seguida de morte, como também o decaimento das cópias de linfócito T CD4 ao longo do processo (Fonte: Wikipedia, 2007).	8
1.5	Figura esquemática da relação existente entre as drogas da terapia anti-retroviral e a adesão a inibidores de protease, inibidores de protease com ritonavir, e inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (Fonte: Bangsberg, Deeks, 2004).	17
1.6	Estimativa do número de pessoas (milhões) vivendo com HIV entre 1990 a 2007. Fonte: (WHO, 2007).	22
1.7	Modelo compartimental (SIR) de uma epidemia, onde βI é a taxa de infecção da doença, β o coeficiente de infecciosidade, e α é a taxa de remoção, com $\beta > 0$ e $\alpha > 0$	28

1.8	Exemplo de um grafo com 6 vértices e 7 arestas.	34
1.9	Grafo aleatório ou "random graph" de Erdos-Renyi. (Fonte: http://cneurocv.s.rmk.kfki.hu/)	
1.10	Grafo mundo pequeno de Watts e Strogatz (Fonte: http://www.math.cornell.edu/durrett/RGD/pix.html).	36
1.11	Grafo SF ("Scale Free"), de Barabasi-Alberts (Fonte: http://home.uchicago.edu/poikonom/).	37
1.12	Exemplo de uma rede SF, a rede mundial de internet (Fonte: http://www.math.cornell.edu/durrett/RGD/pix.html).	37
3.1	Fluxograma da Metodologia	41
3.2	Desenho esquemático do modelo básico, Fonte: (Perelson, 2002). . .	42
3.3	Diagrama SI do Modelo I.	45
3.4	Diagrama SI do Modelo II.	47
3.5	Diagrama SI do Modelo III.	48
3.6	Diagrama do modelo inter-hospedeiro. Dentro de cada indivíduo da rede, a dinâmica viral segue o modelo III. A rede tem 200 pessoas. .	54
3.7	Grafo exemplificando a regra da transmissão.	55
4.1	Análise comparativa do modelo I juntamente com os dados dos pacientes do estudo de Stafford, 2000. (Esquerda) Dados de carga viral de dois pacientes recém infectados (linha obtida pelo ajuste do modelo básico de Perelson) (Fonte: Stafford, 2000). Direita: Modelo I ajustado para os mesmos pacientes.	60
4.2	Dados do paciente 5, utilizando o Modelo I, no qual sem tratamento aparece o tipo viral sensível, enquanto que com tratamento aparece o tipo viral resistente.	61
4.3	Análise de cenário do Modelo I com o paciente 5, onde R, equivale aos vírus resistentes e S aos vírus sensíveis.	62
4.4	Cenário predominante, com o tipo V_{RR} predominante, para os valores de eficácia testados.	63

4.5	Cenário secundário, com o tipo V_{SS} predominante, para os parâmetros de eficácia testados.	63
4.6	Análise de cenário do Modelo II, com dados do paciente 5, na qual RR equivale aos vírus duplamente resistentes, SS aos vírus duplamente sensíveis, e SR aos vírus sensíveis a IRT e resistentes a IP, e RS aos vírus resistentes a IRT e sensíveis a IP.	64
4.7	Saídas do modelo inter-hospedeiro, no Cenário 1, considerando uma população com adesão intermediária ($ad = 0,5$ e $nad = 0,5$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.	69
4.8	Tempo até infectar toda a população, Cenário 1, em função do perfil de adesão e tipo de tratamento.	70
4.9	Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 2, considerando uma população com adesão baixa ($ad = 0,1$ e $nad = 0,1$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.	71
4.10	Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 2, ver Tabela 9.	73

4.11	Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 3, considerando uma população com adesão alta ($ad = 0,9$ e $nad = 0,9$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.	74
4.12	Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 3, ver Tabela 9.	75
4.13	Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 4, considerando uma população com adesão baixa ($ad = 0,1$ e $nad = 0,9$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.	76
4.14	Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 4, ver Tabela 9.	78

Lista de Tabelas

Tabela

3.1	Tabela 1	44
3.2	Tabela 2	49
3.3	Tabela 3	51
3.4	Tabela 4	55
3.5	Tabela 5	56
3.6	Tabela 6	58
4.1	Tabela 7	65
4.2	Tabela 8	66
4.3	Tabela 9	67
4.4	Tabela 10	68

Lista de Siglas e Abreviaturas

- DNA: Ácido Desoxirribonucléico
- RNA: Ácido Ribonucléico
- cDNA: cópia do RNA viral decodificado para DNA.
- HIV-1: Vírus de Imunocompatibilidade Humana do tipo 1
- HIV-2: vírus de imunodeficiência humana do tipo 2.
- HAART: Terapia anti-retroviral altamente ativa
- ARV: Terapia anti-retroviral
- SI: Modelo Compartimental do tipo Susceptível/Infectado
- IRT: Inibidores de transcriptase reversa
- IP: Inibidores de protease
- ITRNN/NNTRI: Inibidores de Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos
- ITRN/NRTI: Inibidores Nucleosídeos de Transcriptase Reversa
- Ei: Inibidores de Entrada e Fusão
- IP/r: Inibidores de Protease Com Ritonavir
- WHO: Organização Mundial de Saúde
- UNAIDS: Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids
- DST: Doenças sexualmente transmissíveis.
- MSM: "Man who have sex with man", homossexual masculino.
- SF: "Scale-Free", escala livre.
- EDO: Equações Diferenciais Ordinais.
- pb: pares de bases.
- AZT: Zidovudina.

- 3TC: Lamivudina.
- d4T: Estavudina.
- ddC: Zalcitabina.
- NVP: Neviparina.
- EFV: Efavirenz.
- OMS: Organização Mundial de Saúde.
- CAVE: "Cave Automatic Virtual Environment", ambiente automático de realidade virtual.
- IBMs: "Individual Based Models", modelos baseados em indivíduos.

Capítulo 1

Introdução

Em menos de 3 décadas de estudo da AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida, muitos avanços em relação ao conhecimento sobre a doença ocorreram, incluindo o controle da mesma, através de tratamentos anti-retrovirais (ARV), tais como a HAART (terapia anti-retroviral de alta potência). Já a cura da mesma, embora existam protótipos de vacinas terapêuticas em alguns níveis de teste (celular, e em testes com animais ou humanos), ainda não foi descoberta (Gallo, 2006).

Na história da AIDS, certos períodos merecem destaque: Houve uma disseminação silenciosa do HIV, provavelmente na África, que data de 1970 até 1981, quando surtos em homens que se relacionam sexualmente com homens (MSM) começaram a eclodir nos EUA e na Europa Ocidental. A identificação do seu agente etiológico, o HIV, aconteceu entre 1981 – 1982, quase que simultaneamente nos laboratórios de Robert Gallo, um pesquisador americano, e de Luc Montagnier, um pesquisador francês (Gallo, 1983; Barré-Sinoussi et al., 1983). O período seguinte a este, entre 1982 até 1985, foi de intensas descobertas: os modos de transmissão da doença foram compreendidos, o genoma do HIV foi seqüenciado, a maioria dos seus genes e proteínas foi caracterizada e suas funções definidas, a maioria das células alvos - linfócitos T CD4 +, macrófagos e células cerebrais do tecido microglial - foi identificada. Além disso, nesta época foi criado o primeiro teste de sangue para diagnóstico da doença, e o primeiro tratamento específico, com a droga Zidovudina,

o AZT (Gallo, 2006).

Entre 1986 e 1988, tem-se o período da mobilização global, em que iniciativas de vários órgãos governamentais e não-governamentais investiram em educação, e na distribuição de informações preventivas sobre a AIDS. Em alguns lugares, estas iniciativas obtiveram sucesso, através das campanhas de prevenção, sexo seguro ("safe sex"), enquanto que em outros locais, o sucesso foi temporário ou mesmo inexistente. Durante o período seguinte, de 1988 a 2006, o fato mais importante foi o estabelecimento da terapia antiretroviral, enquanto várias tentativas de se obter uma vacina preventiva e viável surgiram e fracassaram ao longo do tempo (Gallo, 2006).

Logo no início da história da epidemia, cientistas e governantes acreditavam que a síndrome fosse uma espécie de praga, acometendo determinados segmentos marginalizados da sociedade, tais como: homossexuais masculinos ("câncer gay"); haitianos, pelo fato da epidemia ter se desenvolvido de uma maneira muito rápida nesta população (explicável por todo um contexto de guerra e de desigualdades sociais abissais nessa parte do mundo); hemofílicos, que precisavam de sangue e hemoderivados com uma frequência regular, em uma época em que não havia controle da contaminação por HIV destes produtos; e usuários de drogas injetáveis, mais precisamente de heroína e de cocaína, que compartilhavam seringas (Bastos., 2006.).

Por ser um vírus que se desenvolve e se multiplica de uma maneira muito rápida, o HIV encontrou um ambiente propício entre usuários de drogas injetáveis e entre alguns grupos de homossexuais masculinos, o que potencializou a sua transmissão inicial, através da troca de fluidos corporais, tais como sangue e secreções genitais. De um ponto de vista evolutivo, o vírus encontrou uma forma de evoluir e de continuar no "meio ambiente", nestes segmentos marginalizados da sociedade

(Bastos., 2006.).

Atualmente, a epidemia segue o seu curso relativamente crescente de infecção, com taxas diferentes de expansão nas várias partes do globo. De acordo com relatórios da UNAIDS mais recentes, aproximadamente 34 milhões de pessoas haviam se infectado com HIV até o final de 2006 (WHO, 2007). Apesar de ainda não haver cura, a Aids é agora considerada uma doença crônica, que devidamente controlada com a terapia antiretroviral, permite que o paciente tenha uma sobrevivência longa e relativamente normal perante a sociedade (desde que faça uso da terapia corretamente, ou seja, tome os remédios nos horários corretos, entre outras recomendações) (Bastos., 2006.).

O impacto epidemiológico do uso em alta escala da terapia antiretroviral (ARV) entre pacientes com HIV tem sido explorado por vários estudos de modelagem matemática. Os modelos matemáticos podem ser usados no encaminhamento de algumas questões sobre impactos potenciais e efetividade de várias estratégias. Em termos da terapia antiretroviral, podem ser usados para investigar a otimização da utilização da terapia, níveis de cobertura da mesma, efetividade de segundas linhas de tratamento, as conseqüências epidemiológicas da terapia através da relação com mudanças e interações comportamentais, e o curso da evolução de resistência à droga no indivíduo e entre indivíduos, numa população (Baggaley et al., 2005).

Esta introdução encontra-se dividida em duas partes. A parte I, que trata da biologia do HIV e do curso da infecção, e a parte II, que descreve modelos matemáticos propostos na literatura para a dinâmica viral intra-hospedeiro, que visam estudar a relação entre adesão à terapia e resistência, e modelos de dinâmica viral inter-hospedeiro (epidemiológica).

1.1 Biologia do HIV e história natural da infecção.

1.1.1 HIV - morfologia viral e evolução.

O HIV é um vírus que possui duas fitas de RNA como material genético. Pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae*, gênero *Lentivirus*, este retrovírus é capaz de transformar o RNA do seu material genético em uma cópia de DNA (cDNA), através de uma enzima chamada transcriptase reversa. Como porta de entrada no hospedeiro - os humanos - penetra no organismo através do contato com sangue e secreções genitais, infectando células do sistema imune, tais como linfócitos T CD4+, macrófagos e células microgliais (Coffin et al., 1999).

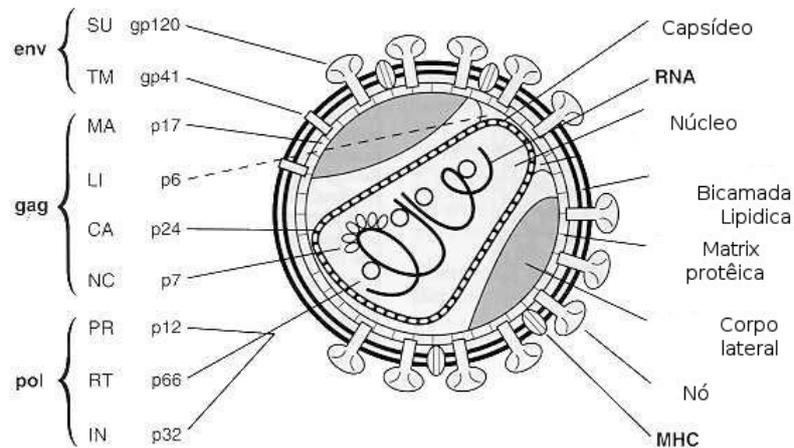


Figura 1.1: Esquema do HIV-1, suas estruturas e proteínas principais (Fonte: <http://portal.unesco.org>).

Este vírus possui um formato esférico, como pode ser visto na Figura 1.1, icosaédrico, formado por um capsídeo e com uma membrana - um envelope - que envolve a dupla fita de RNA, sendo assim também classificado como um vírus envelopado. Seu genoma de aproximadamente 10000 pares de bases (pb), comporta, além dos três genes característicos da maioria dos retrovírus, *pol*, *gag* e *env*, outros genes tais como o *vif*, *vpr*, *vpu*, *rev*, *tat*, e *nef*, além das partes que flanqueiam o mesmo, as longas caudas terminais ("long terminal repeat"), *5'LTR* e *3'LTR*, respectivamente (Coffin et al., 1999). Estas regiões flanqueadoras do vírus são ne-

cessárias para a integração do provírus no DNA da célula hospedeira, e contém sítios ligantes para proteínas reguladoras que controlam a expressão dos genes virais (Janeway, 2004).

O gene *gag* codifica proteínas estruturais do núcleo viral; já o *pol* codifica enzimas envolvidas na replicação viral e na integração das mesmas, e o *env* codifica glicoproteínas do envelope. Os RNAs mensageiros dos genes *gag* e *pol* são traduzidos e produzem poliproteínas - longas cadeias de polipeptídeos, que são então clivados por uma proteína viral (PR), também codificada pelo gene *pol*, em proteínas funcionais individuais. O produto do gene *env*, *gp160*, é clivado por uma protease da célula hospedeira em *gp120* e *gp41*, e depois encaminhado para o envelope viral. O HIV tem outros 6 genes menores, que codificam proteínas que afetam a replicação viral e a sua infecciosidade em diferentes maneiras (Janeway, 2004).

O gene *gag* codifica as proteínas do capsídio, tem como precursora a proteína *p55*, que é clivada em *p17*, *p24*, *p7* e *p6* pela protease do vírus. O gene *pol* codifica as enzimas virais protease, integrase e transcriptase reversa, originárias da poliproteína precursora *gag-pol*. O gene *env* através de um precursor *gp160* produz as glicoproteínas de membrana *gp120* e *gp41*, que são a porta de entrada do vírus na célula. Os genes *tat* e *rev* são específicos do HIV e produzem fatores importantes para a via regulatória do mesmo. Já o gene *rev* produz a proteína *rev* que promove a exportação nuclear, estabilização e utilização dos mRNAs virais. O gene *nef* produz uma proteína multifuncional, que também é comum a outros lentivírus de primatas. Os genes *vif*, *vpr* e *vpu* são comuns aos outros lentivírus e tem seus produtos protéicos como ajudantes funcionais das outras proteínas acima citadas (Coffin et al., 1999).

O HIV é classificado em dois tipos, o *HIV - 1* e o *HIV - 2*, que possuem sua história evolutiva reconstruída em detalhes a partir de análises filogenéticas de

proteína *gp120* interage com a molécula de T CD4, juntamente com uma reação entre esta proteína com uma das moléculas da família dos receptores de quimiocinas (*CCR5* e *CXCR4*), promovendo alterações conformacionais, permitindo a formação de um complexo ternário: *gp120*/T CD4/ receptor de quimiocina. Esse complexo induz outra alteração conformacional das proteínas do envelope viral, contando agora com a participação da proteína *gp41*, que funde o envelope com a membrana celular e introduz o nucleocapsídeo, com o genoma e enzimas virais, no citoplasma da célula. A partir daí, a enzima transcriptase reversa transcreve o RNA viral em DNA, e duplica o mesmo, sendo este cDNA transportado para o núcleo e integrado ao genoma da célula-alvo, pela ação da enzima integrase (Coffin et al., 1999).

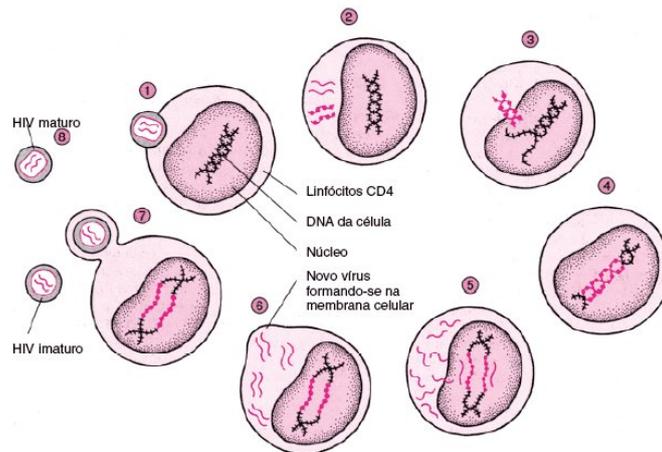


Figura 1.3: Desenho esquemático da infecção pelo *HIV* – 1 no linfócito T CD4 (Fonte: <http://www.msd-brazil.com>).

O HIV, na sua forma proviral, aquela que está integrada no genoma do hospedeiro, tem uma tendência de se manter latente, sem iniciar sua replicação até sofrer a influência de algum evento que a acione. Quando a célula é ativada, o provírus começa a utilizar toda maquinaria biossintetizadora da célula, sendo replicado e transcrito. As proteínas virais traduzidas sofrem clivagem pela ação das proteínas proteases, que migram logo em seguida para os sítios de maturação, nas

redondezas da membrana plasmática, este que é o lugar em que brotam vírus recém formados (Coffin et al., 1999).

1.1.3 História Natural da AIDS.

A partir do contato de um indivíduo não-infectado com o sangue ou fluidos corporais de um indivíduo infectado, tais como sêmen ou secreção vaginal, se estabelece a infecção, com o quadro clínico da infecção dividido em quatro fases distintas: a infecção aguda, a fase assintomática ou latência clínica, a fase sintomática e a AIDS propriamente dita (Janeway, 2004).

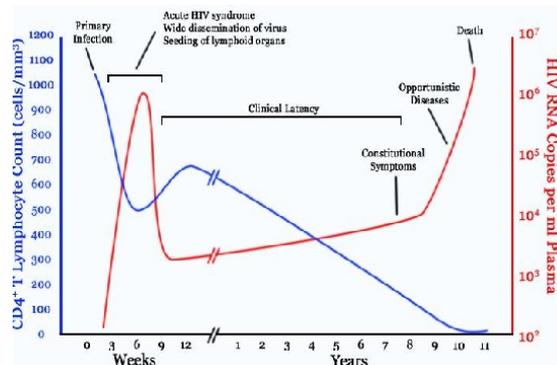


Figura 1.4: Fases Clínicas da AIDS. Gráfico mostra a progressão da doença representado pela linha vermelha (cópias de RNA viral no plasma), tendo a infecção primária, a síndrome aguda, a latência clínica, a progressão da AIDS propriamente dita, seguida de morte, como também o decaimento das cópias de linfócito T CD4 ao longo do processo (Fonte: Wikipedia, 2007).

A infecção aguda começa a partir da terceira ou sexta semana após o primeiro contato, caracterizada por altos índices de replicação viral. Os sintomas apresentados pela maioria dos infectados, nessa fase, são: febre, calafrios, sudorese, mialgias, cefaléias, dor de garganta e erupções cutâneas, conjunto de sintomas semelhantes aos de uma gripe (Janeway, 2004).

A latência clínica compreende uma fase assintomática, durante a qual ocorre

uma redução da replicação viral como consequência da resposta imune específica, e uma recuperação aparente do número de linfócitos T CD4 +, já que a maioria dos infectados mantém um estado relativo de equilíbrio do organismo. Essa fase pode durar alguns ou vários anos (Janeway, 2004).

A fase sintomática pode ser descrita como a fase mais grave, progredindo à medida que o paciente vai apresentando alterações da imunidade, com o surgimento de febre prolongada, diarreia crônica, perda de peso progressiva (superior a 10% do peso anterior do indivíduo), sudorese noturna, entre outros sintomas. As infecções oportunistas passam a surgir ou rescindir, tais como tuberculose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmose cerebral, candidíase, dentre outras doenças que caracterizam uma imunossupressão acentuada (Janeway, 2004).

1.1.4 Tratamento anti-retroviral e recomendações

A história do tratamento específico da infecção por HIV/AIDS começou com a monoterapia, no final da década de 80, após a descoberta da droga Zidovudina, o famoso AZT. Esta droga atua sobre o sítio catalítico da transcriptase reversa, impedindo assim a síntese do cDNA viral (Fischl et al., 1987). Logo depois, entre 1994 a 1996, o regime de terapia dupla foi estabelecido como padrão e a partir de 1996, a terapia tríplice foi consolidada, com a introdução dos inibidores de protease. Atualmente, os regimes terapêuticos propostos demonstraram uma capacidade de reduzir a carga viral do HIV, ao ponto de deixá-la quase indetectável, e reduzir a morbidade e mortalidade relacionada à doença (de Pádua et al., 2007).

Atualmente, um regime complexo de drogas é comumente empregado, o qual reúne drogas que atacam o HIV em diferentes estágios do seu ciclo de vida. Este regime de drogas é chamado de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART). O regime é composto por uma combinação de drogas, distribuídas em quatro clas-

ses. As duas principais são os inibidores de protease e os inibidores da transcriptase reversa. Os inibidores de protease (IPs) agem inibindo a atividade da protease, uma enzima usada pelo vírus para clivar as proteínas virais nascentes. Os inibidores de transcriptase reversa (IRTs) inibem a atividade da transcriptase reversa, a enzima responsável pela transformação do RNA viral em cópia de DNA (cDNA) para futura inclusão no genoma do hospedeiro (Rong et al., 2007).

Além destas, existem também drogas que fazem parte da classe de inibidores de nucleosídeos não-análogos de transcriptase reversa (ITRNN), e inibidores de nucleosídeos análogos de transcriptase reversa (ITRN). Existem também os inibidores de entrada, que impedem a entrada do vírus na célula quando acontece a interação com o receptor viral, evitando a fusão da membrana viral com a membrana da célula do hospedeiro (Rong et al., 2007).

A definição de classes de inibidores, descrita acima, é a classificação comumente utilizada nos EUA e na maioria dos outros países desenvolvidos (Rong et al., 2007). As drogas utilizadas no Brasil classificam-se em: inibidores de Protease, inibidores de transcriptase reversa, análogos e não-análogos de nucleotídeos, e uma combinação de inibidores de protease, juntamente com a droga ritonavir, (IP/r). Os inibidores de entrada ainda não são utilizados nos regimes anti-retrovirais disponibilizados no país e as drogas que compõem este regime geralmente são uma combinação de drogas destas classes, utilizando drogas de diferentes classes ou até mesmo duas da mesma classe, por isso a denominação de coquetel de drogas, ao se tratar da terapia anti-retroviral (i. Ministério da Saúde., 2004).

A terapia antiretroviral tem como objetivo principal retardar a progressão da AIDS, além de também restaurar ao máximo a imunidade do indivíduo, o que se reflete num aumento do tempo de sobrevivência e na qualidade de vida da pessoa infectada. A terapia é considerada bem sucedida se levar a carga viral a níveis

indetectáveis - abaixo de 50 ou 80 cópias/ml - dentro de um período de seis meses (i. Ministério da Saúde., 2004).

Segundo o Ministério da Saúde, recomenda-se o tratamento antiretroviral para todos pacientes sintomáticos infectados pelo HIV, independente da contagem de linfócitos T CD4 +, e para aqueles assintomáticos que possuem contagem de linfócitos T CD4 + abaixo de $200/mm^3$ de sangue. Entretanto, os assintomáticos que apresentarem contagem de linfócitos T CD4 + entre 200 e $350mm^3$ podem iniciar a terapia, se considerada a evolução dos parâmetros imunológicos e virológicos, tais como contagem dos linfócitos, e carga viral, além de outras características do paciente, tais como motivação, capacidade de adesão e co-morbidades. Esta última faixa de pacientes precisa de uma monitoração clínico laboratorial mais frequente e de uma reavaliação da necessidade do início da terapia ARV, já que a queda de linfócitos T CD4 + para menos de $200mm^3$ é indesejável, justamente por estar ligada ao aumento acentuado no aparecimento de infecções oportunistas e a uma resposta terapêutica pouco duradoura (i. Ministério da Saúde., 2004).

Definir o momento ideal do início do tratamento é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de indivíduos infectados por HIV. Mesmo com todos os avanços terapêuticos, estima-se que 10 a 20% dos pacientes que iniciam a terapia não conseguem suprimir a viremia de forma satisfatória após alguns meses de tratamento, o que é caracterizado como falha virológica primária, e em torno de 20 a 50% daqueles que apresentam boa resposta inicial, podem apresentar falha virológica após um ano de tratamento, caracterizando uma falha virológica secundária, o que também diminui a taxa de resposta virológicas em tratamentos posteriores (i. Ministério da Saúde., 2004).

Contudo, existem alguns problemas relacionados aos efeitos colaterais que a terapia pode ocasionar. Entre os mais comuns, destacam-se náusea extrema e

diarréia, dano e falência do fígado e icterícia. O tratamento requer testes regulares de sangue para determinar a eficácia contínua da terapia, em termos de contagem de células T CD4 + e carga viral, e o funcionamento do fígado (Janeway, 2004).

Sabe-se que a resistência viral, a toxicidade das drogas e a necessidade de alta adesão ao esquema terapêutico são importantes barreiras ao sucesso prolongado da terapia, que necessitam serem contornadas (i. Ministério da Saúde., 2004). Devido a este fato, é ressaltada a importância da informação sobre o tratamento da doença aos recém infectados, para que possam ser acompanhados por uma equipe médica, e ter o tratamento necessário no transcorrer da infecção para a doença propriamente dita (Janeway, 2004).

A falha terapêutica por resistência às drogas é algo esperado, e um número crescente de pacientes já se encontra sem opções de medicamentos antiretrovirais. Já os efeitos colaterais do tratamento têm sido freqüentes, sendo estes um dos principais responsáveis pela descontinuação da terapia. Existem complicações que podem piorar a qualidade de vida dos indivíduos que vivem com HIV, tais como o desenvolvimento de neuropatia, hepatotoxicidade, pancreatite, lipodistrofia, diabetes, dislipidemia, osteoporose e acidemia láctica (i. Ministério da Saúde., 2004).

1.1.5 Resistência Viral

A terapia anti-retroviral, HAART, tem provocado reduções dramáticas na mortalidade e permitiu melhoras significantes na qualidade de vida de pacientes infectados com HIV-1. Contudo, efeitos colaterais, a necessidade de uma aderência alta, com horários estritos, e o fato de que a terapia em si não inibe completamente a replicação residual do HIV-1, podem levar à falha terapêutica. Assim, o estabelecimento da infecção persistente do vírus e a emergência de mutantes resistentes às drogas da terapia anti-retroviral são um dos grandes obstáculos que dificultam

a erradicação do HIV-1 no homem. Pode-se dizer que vírus resistentes, uma vez adquiridos, persistem no hospedeiro ao longo da vida deste, podendo impedir o sucesso por completo da terapia anti-retroviral (Geretti, 2006).

Embora o uso da terapia anti-retroviral pelos pacientes infectados reduza a carga viral no plasma sanguíneo a níveis indetectáveis - menos de 20–50 cópias/ml - a erradicação total do vírus ainda não é viável. Mesmo após a redução prolongada da viremia, é possível isolar vírus das células de pacientes e a replicação viral ocorre virtualmente em todos os pacientes que interrompem a terapia (Geretti, 2006).

A dinâmica de replicação do HIV-1 é rápida, e a população gerada, por ser caracterizada por uma alta diversidade, é chamada de quasi-espécie. Devido à alta taxa de replicação do HIV, muitas variações da cópia original podem aparecer no decorrer do tempo, dentro do hospedeiro, após a sua infecção. Mesmo que estas novas variantes sejam parecidas, as mesmas sofrem pequenas mutações em sua estrutura. Algumas dessas mutações acontecem nas partes do vírus que são alvos das drogas anti-retrovirais, o que pode resultar no aparecimento de variantes de HIV mais resistentes ao tratamento. Sob pressão seletiva da terapia anti-retroviral, os vírus extremamente sensíveis são substituídos rapidamente, continuando no organismo do indivíduo infectado aquelas variantes que se auto-copiam apesar da presença de medicamentos. Posteriormente, o conjunto de vírus existente no organismo passa a ter, cada vez mais, variações resistentes aos medicamentos (NAM, 2004.).

Ainda existem dúvidas se a transmissão do HIV-1 ocorre como uma população de vírus homogênea ou heterogênea. Um número de estudos constatou a presença de quasiespécies de HIV-1 homogêneas durante a infecção primária, e outros sugeriram que uma população viral heterogênea pode predominar durante este período da infecção. Entretanto, parece que o vírus mais adaptado rapidamente

se sobrepõe a outras variantes durante os períodos iniciais da infecção aguda para estabelecer uma quasiespécie de vírus homogênea. Subseqüentemente, a baixa fidelidade da enzima transcriptase reversa e outros fatores virais e celulares levam a uma diversificação genética do HIV-1 num ritmo mais acelerado. Como resultado disto, múltiplas variantes virais caracterizam a fase crônica da infecção, com várias quasiespécies dominantes que refletem a adaptação viral provocada pela pressão seletiva existente na resposta imune do hospedeiro. Uma terapia anti-retroviral de sucesso reduz a carga viral e ao mesmo tempo diminui a diversidade viral. Contudo, muitas variantes ainda persistem em reservatórios virais (Geretti, 2006).

Existem algumas evidências de replicação viral contínua *in vivo* e a evolução de variantes resistentes do HIV-1, mesmo quando no plasma, o nível de RNA viral esteja abaixo dos limites de detecção dos exames laboratoriais correntes. Uma das explicações para esta replicação viral contínua, pode ser o fato das drogas não penetrarem igualmente em todos os compartimentos do corpo. Além disso, concentrações sub-ótimas de drogas em partes do corpo, podem levar a uma seleção de vírus resistentes, e conseqüentemente, à falha terapêutica (Geretti, 2006).

A falha terapêutica é normalmente abordada clinicamente, com a troca do regime anterior por um outro regime terapêutico. No caso de resistência múltiplas, quando há falta de opções terapêuticas ou as opções são limitadas, a interrupção do tratamento tem sido considerada como uma possível medida terapêutica. A descontinuidade da terapia pode levar à reaparição de variantes de vírus selvagens, livres de resistência, o que ocorre na maioria dos pacientes, num período de 3 a 6 meses. O processo de reversão da quasiespécie dominante para o vírus selvagem é acompanhada por um aumento na carga viral e uma diminuição na contagem de células T CD4 +, como resultado da melhor adaptação do vírus selvagem em relação aos mutantes resistentes. No entanto, depois do reinício da terapia, vírus resistentes rapidamente reaparecem na maioria dos pacientes, limitando os benefí-

cios clínicos das interrupções do tratamento. Tais observações indicam que uma vez adquiridos, vírus resistentes podem persistir quando não há drogas no organismo, e podem reaparecer como populações virais dominantes sob condições favoráveis (Geretti, 2006).

Uma única mutação ou um conjunto de mutações no vírus pode provocar resistência a vários medicamentos diferentes, dentro de uma mesma classe. Quando isto acontece, a população que se tornou resistente a uma determinada droga pode também se tornar resistente à outras drogas da mesma classe da anterior. Tal processo, denominado resistência cruzada, afeta todas as classes de medicamentos anti-retrovirais. Por isso, o ideal é administrar um regime de drogas de classes diferentes para tentar manter a carga viral do paciente, em níveis mínimos indetectáveis, minimizando assim a resistência cruzada (NAM, 2004.).

Administrar, de uma só vez, três ou mais medicamentos anti-retrovirais retarda o surgimento da resistência, dado que os vírus resistentes a um dos medicamentos podem ainda ser controlados pelos outros aos quais os vírus são sensíveis. Sabe-se que a resistência a certos medicamentos se desenvolve progressivamente, e pode ser estimulada também se a mesma medicação for mantida enquanto a carga viral aumenta gradativamente. À medida em que as variações resistentes do vírus são acumuladas, a sensibilidade ao medicamento diminui. No entanto, a rapidez com que surge a resistência ao medicamento é variável, sendo em geral mais rápida para 3TC (Lamivudina), NVP (Nevirapina) e EFV (Efavirenz) do que a d4T (Estavudina) e ddC (Zalcitabina), que se desenvolvem mais lentamente (NAM, 2004.).

Um número de estudos mostrou que mais de 25% de pessoas infectadas recentemente nos EUA e na Europa são infectadas por vírus que carregam mutações de resistência, refletindo um problema de saúde pública que pode aumentar consideravelmente nos próximos anos. Estes vírus resistentes, ao serem transmitidos,

geralmente persistem durante um longo tempo e não são substituídos por vírus selvagens ao longo de muitos anos, mesmo sem a presença de drogas. Assim, os eventos iniciais durante a infecção aguda podem ser responsáveis pelo curso subsequente da infecção, o qual depende da composição da população de vírus que inicialmente infecta um novo hospedeiro. Portanto, num paciente infectado com uma quasiespécie resistente homogênea, a infecção inicial e os reservatórios virais tendem a ser estabelecidos imediatamente a partir dessa quasiespécie principal (Geretti, 2006).

1.1.6 Relação entre adesão e resistência

O conceito de adesão é algo difícil de se definir. Basicamente, está relacionada ao consumo das doses do coquetel antiretroviral, na quantidade prescrita e nos horários prescritos, isto é, a assiduidade em tomar os medicamentos. Mais complexamente, outros fatores secundários (obedecer instruções sobre alimentação, por exemplo) e psicológicos associados ao uso do tratamento, também podem ser considerados como parte do conceito de adesão (i. Ministério da Saúde., 2004). A adesão é potencialmente capaz de diminuir o risco da transmissão do HIV e da resistência aos medicamentos antiretrovirais. Sabe-se também que a transmissão de resistência pode estar fortemente relacionada com a não-adesão ao tratamento (de Pádua et al., 2007).

Segundo o Ministério da Saúde, entre os fatores que podem levar à baixa adesão, estão: o aparecimento de efeitos colaterais, esquemas com posologias - coquetel de drogas - incompatíveis com a rotina diária do paciente, número elevado de comprimidos/cápsulas, necessidade de restrição alimentar, falta de compreensão da prescrição (receita médica) e falta de informação sobre as consequências da não-adesão (i. Ministério da Saúde., 2004).

Na Figura 1.5, as relações hipotetizadas de adesão-resistência para as diferentes classes de medicamentos são ilustradas graficamente. Indivíduos tratados com drogas ITRNN raramente desenvolvem resistência em altos níveis de adesão, devido à efetividade virológica desses regimes, porém a resistência a ITRNN se desenvolve rápido em níveis moderados a baixos de adesão, já que o baixo custo adaptativo está associado a mutações pontuais. Indivíduos tratados unicamente com IPs podem desenvolver resistência a altos níveis de adesão, neste caso, devido à replicação residual que usualmente ocorre nesses pacientes, a resistência a IPs é incomum em baixos níveis de adesão por causa dos custos adaptativos (fitness) associados a estas mutações. E a resistência a regimes de IPs, incrementados com ritonavir, acontece num intervalo curto de adesão, onde existe droga suficiente no sistema para selecionar mutações que reduzem o "fitness viral", enquanto ainda ocorre replicação residual (Bangsberg et al., 2004b).

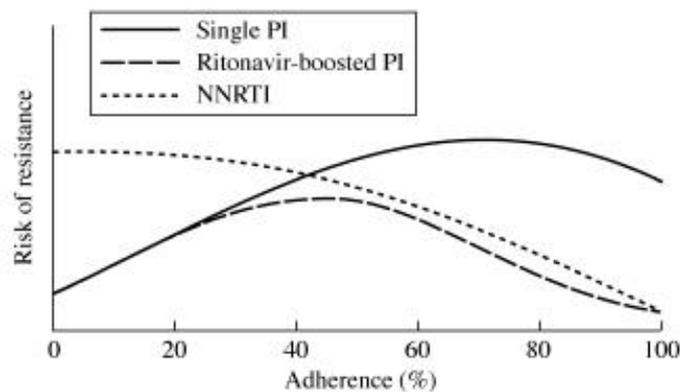


Figura 1.5: Figura esquemática da relação existente entre as drogas da terapia anti-retroviral e a adesão a inibidores de protease, inibidores de protease com ritonavir, e inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (Fonte: Bangsberg, Deeks, 2004).

A mensuração da adesão e a definição do que seria uma adesão 'razoável' é difícil de se estabelecer. Alguns estudos indicam que pelo menos 95% de adesão seria necessária para manter a carga viral do HIV não detectável, devido à alta e constante taxa de replicação e mutação do vírus, porém outros autores concluem

que pode haver um limite intermediário de 80 a 90% de adesão, que os pacientes desenvolvem mutações com taxas maiores do que quando estão acima ou abaixo desse limite (de Pádua et al., 2007).

Costuma-se associar a não-adesão, que é a interrupção ou não acompanhamento do tratamento, ao surgimento de resistência. Dados recentes sugerem que a relação entre adesão e resistência é muito mais complexa do que se esperava, e que pode depender da terapia em uso. A resistência à terapia combinada de inibidores de protease não é comum em níveis de adesão abaixo de 70%, em média. Segundo estudos de Bangsberg, em 2002, a resistência a inibidores de protease está limitada a pacientes que tenham de 65% a 100% de adesão. Outros estudos descritos em Bangsberg e Deeks (2002) também corroboram este fato, ao indicar que a resistência à droga Indinavir, um inibidor de protease, pode estar limitada a pacientes com adesão maior que 90% (Bangsberg e Deeks, 2002).

Estima-se que a resistência a inibidores de protease pode ser mais comum entre aqueles com 80% a 90% de adesão, considerando uma associação entre altas taxas de supressão viral a altos níveis de adesão. Neste caso, a resistência por ocasião em níveis baixos de adesão é tida como um evento raro de acontecer, justamente porque as mutações de resistência reduzem a capacidade replicativa, o fitness viral, e os vírus selvagens podem ser mais adaptados que os resistentes, na presença de baixas concentrações da droga (Bangsberg e Deeks, 2002).

Visando entender a relação existente entre o desenvolvimento de resistência e adesão, Bangsberg e colaboradores (2003) realizaram medidas da duração do tratamento, da supressão viral e da taxa de acumulação de novas mutações de resistência, em pacientes com diferentes níveis de adesão. Neste estudo, observou-se que o aumento da supressão viral, em altos níveis de adesão, poderia ser contrabalançado por um aumento nas taxas de resistência às drogas entre pacientes

soropositivos. O efeito ao nível populacional é que a alta proporção de mutações de resistência à droga tende a ocorrer em pacientes com altos níveis de adesão. Contudo, estes resultados não sugerem que baixos níveis de adesão devam ser propostos como uma medida para evitar a resistência (Bangsberg et al., 2003).

Bangsberg e colaboradores, em 2004, encontraram que a taxa máxima de resistência ocorre a 87% de adesão, e diminui modestamente a 100% de adesão. E altos níveis de supressão viral a 100% de adesão progressivamente reduz em taxa total da população com resistência e deslocam o pico da taxa de resistência para níveis mais baixos de adesão (Bangsberg et al., 2004a).

Em alguns regimes terapêuticos, a resistência pode emergir entre pacientes com maior aderência, enquanto que em outros regimes, o contrário também pode acontecer. Dados sugerem que a resistência a IP (inibidores de protease), e a inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (ITRN), ocorrem primariamente em pacientes altamente aderentes à terapia. Em outros estudos, Walsh e colaboradores (2002) demonstraram a existência de associações diretas e lineares entre adesão e o número de mutações de resistência, enquanto Gallego e colaboradores (2001) encontraram que a resistência a IPs estava limitada aos pacientes que tinham mais de 90% de adesão. Um modelo matemático, estimou que o surgimento de resistência ocorreria com uma taxa superior a 81% de adesão, e diminuiria somente com a adesão total à terapia (Bangsberg et al., 2004b).

Em relação às várias drogas e regimes existentes, certas diferenças podem ser destacadas na relação adesão-resistência. Tratando-se dos IP e ITRN, existe uma relação direta entre a adesão e a resistência, ou seja, quanto maior for a adesão ao medicamento, maiores as chances de se desenvolver resistência (Bangsberg et al., 2004b). Enquanto que com os inibidores não-análogos de nucleosídeos de transcriptase reversa (ITRNN) esta relação de adesão-resistência se apresenta diferente.

Parienti e colaboradores (2004) encontraram que a resistência aos ITRNN, ao contrário dos IPs, está associada com interrupções na terapia e Sethi e colaboradores (2003) encontrou que a resistência aos ITRNN ocorria em níveis mais baixos de adesão, do que os que ocorriam com pacientes que desenvolviam resistência a IPs. Assim, parece que a resistência a ITRNN ocorre se houver qualquer falha ou quebra na adesão do tratamento de pacientes soropositivos (Bangsberg et al., 2004b).

Outras características das drogas ITRNN podem corroborar esta relação distinta de adesão-resistência. Por serem drogas que agem com uma potência maior no seu alvo, podem imprimir uma forte pressão seletiva no organismo do paciente, já que atuam em um sítio distante daquele ativo da enzima alvo, ou seja, as mutações de resistência não atingem a enzima transcriptase reversa. As drogas ITRNN possuem uma meia-vida alta no organismo, e continuam no plasma sanguíneo mesmo após pausas na terapia, sendo este um dos fortes motivos da resistência perdurar mesmo após a suspensão da terapia. Também a resistência a um tipo de droga ITRNN pode causar resistência em outras drogas da mesma classe (Bangsberg et al., 2004b).

Os IPs, por sua vez, possuem uma meia-vida curta no sangue, já que passam menos tempo no organismo, mesmo havendo uma pausa no tratamento. Tal fato diminui as chances de possíveis vírus resistentes à droga permanecerem no sistema, devido à ausência de droga como pressão seletiva do meio (Bangsberg et al., 2004b).

1.1.7 Cenário Mundial e Nacional

Avanços promissores têm sido observados, ultimamente, nos esforços globais para controlar a epidemia da AIDS, incluindo um maior acesso ao tratamento e a programas de prevenção. Contudo, o número de pessoas vivendo com HIV continua crescendo, assim como o número de mortes relacionadas à AIDS. Aproximi-

madamente 40 milhões de pessoas viviam com HIV/AIDS em 2006 (WHO, 2006), sendo que no final deste ano, 2,9 milhões de pessoas morreram da doença. Este quantitativo inclui uma estimativa de 4,3 milhões de adultos e crianças recentemente infectados pelo HIV em 2006. Atualmente, observa-se uma tendência em várias regiões do mundo, de maior ocorrência de novos casos de HIV entre pessoas jovens, de 15 – 24 anos, os quais representaram 40% dos novos casos de HIV registrados em 2006 (WHO, 2006).

O acesso ao tratamento antiretroviral e o cuidado dos pacientes têm aumentado gradativamente, nestes últimos anos. Os benefícios computados são consideráveis. Estima-se que dois milhões de anos de vida foram ganhos para as pessoas que recebem o tratamento, desde o ano de 2002, em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (WHO, 2006).

Em 2007, ocorreram mudanças substanciais nos números estimados de pessoas vivendo com HIV mundialmente, em comparação com 2006. O número estimado de pessoas vivendo com HIV ao redor do mundo, no final de 2007, foi de 33,2[30,6 – 36,1 milhões] milhões de pessoas, apresentando uma redução de 16% comparado com a estimativa publicada em 2006, de 39,5[34,7 – 47,1 milhões] milhões de pessoas (WHO, 2007).

Todos os dias, cerca de 6800 pessoas são infectadas pelo HIV e outras 5700 morrem de AIDS, principalmente por não terem acesso adequado à prevenção e ao tratamento da doença. A pandemia de HIV ainda continua sendo uma das mais sérios agravos a desafiar a saúde pública, embora este último relatório da UNAIDS sugira que a prevalência global da infecção, em termos de porcentagem de pessoas infectadas, permaneça estabilizada. Existem reduções locais na prevalência em países específicos, como também uma redução nas mortes associadas ao HIV, em parte devido a um maior acesso ao tratamento (WHO, 2007).

De acordo com o relatório, a pandemia assumiu dois padrões distintos ultimamente. No primeiro cenário observado, percebem-se epidemias generalizadas que se sustentam na população geral de muitos países da África-Subsariana, especialmente na parte sudoeste do continente. O segundo cenário retrata as epidemias no resto do mundo, que estão concentradas primariamente em populações com risco, tais como homossexuais masculinos, usuários de drogas e prostitutas e seus parceiros sexuais (WHO, 2007).

Ocorreram aumentos similares na estimativa de incidência em homens e mulheres, entre 2001 e 2007. A estimativa de 15,4[13,9 – 16,6 milhões] milhões de mulheres vivendo com HIV em 2007, foi 1,6 milhões maior do que os 13,8[12,7 – 15,2 milhões] milhões estimados em 2001. Quanto aos homens, os 15,4[14,3 – 17,0 milhões] milhões estimados, vivem com HIV em 2007, comparados com os 13,7[12,6 – 15,2 milhões] milhões em 2001. A proporção de mulheres com HIV na América Latina, Ásia e Europa Oriental está crescendo gradativamente, principalmente através da transmissão heterossexual (WHO, 2007).

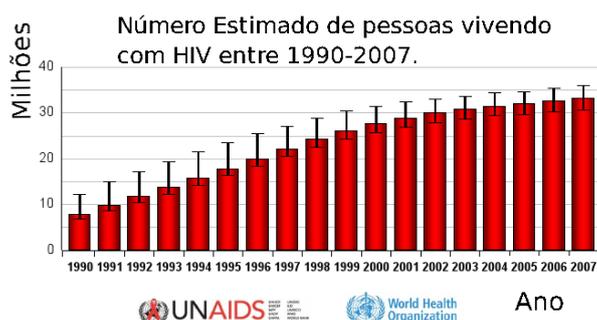


Figura 1.6: Estimativa do número de pessoas (milhões) vivendo com HIV entre 1990 a 2007. Fonte: (WHO, 2007).

Globalmente, o número de crianças vivendo com HIV aumentou de 1,5[1,3 – 1,9 milhões] milhões em 2001, para 2,5[2,2 – 2,6 milhões] milhões em 2007. Con-

tudo, as estimativas de novas infecções entre crianças diminuiu de 460000[420000 – 510000] mil em 2001 para 420000[390000 – 470000] mil, em 2007. As mortes de criança relacionadas à AIDS aumentou de 330000[380000 – 560000] mil, em 2001, para 360000[350000 – 540000] mil, em 2005, mas agora vem experimentando um declínio estimado de 330000[310000 – 380000] mil, em 2007. Vale ressaltar que aproximadamente 90% de todas as crianças soropositivas do mundo vivem hoje na África Subsariana (WHO, 2007).

No Brasil, foram identificados 433 mil casos de AIDS, no período de 1980 até junho de 2006. A princípio, a maioria dos casos registrados de AIDS, no país, atingia homossexuais masculinos, com um aumento entre usuários de drogas injetáveis posteriormente, e agora se observa uma maior associação de novos casos à transmissão heterossexual, inclusive com um número crescente de mulheres infectadas. A ênfase do país na prevenção e no tratamento tem ajudado a manter a epidemia de HIV estável durante vários anos, com a iniciativa de fornecer tratamento gratuito para aqueles que foram infectados pelo HIV, desde 1996 (WHO, 2006).

Ao longo de aproximadamente três décadas de epidemia no Brasil, observou-se no país, uma epidemia concentrada, com prevalência do HIV abaixo de 1% da população. Houve uma redução na taxa de incidência entre homens. Por outro lado, observa-se um aumento da taxa entre mulheres jovens, e um aumento ocorreu também na taxa de transmissão vertical, referente às crianças nascidas de mulheres portadoras do vírus, embora medidas profiláticas tenham sido implementadas para controlar tal situação (Fonseca e Bastos, 2007).

1.2 Modelos Matemáticos

1.2.1 Modelagem Matemática

Um modelo é a descrição simplificada de um sistema, sendo sistema uma coleção de objetos inter-relacionados. Já um objeto seria a unidade elementar sobre a qual podem ser feitas observações e cuja estrutura interna, ou não existe ou é ignorada (Haefner, 2005).

Um modelo também pode ser expresso de diferentes formas: representações pictóricas (desenhos, esquema compartimental, mapas), mapas conceituais, fórmulas matemáticas, ou representações simbólicas. Por ser uma representação da realidade do fenômeno, estas representações devem mapear as mesmas características que o sistema real, representando suas variáveis essenciais e suas relações, concebidas com base em hipóteses, abstrações, ou experimentações reais (Bassanezi, 2006).

Modelos científicos são primariamente empregados visando à compreensão, seja de um sistema físico real, seja de um sistema lógico de outra teoria científica; a predição - do futuro ou de algum estado que ainda é desconhecido - ou o controle de um sistema. Além destes objetivos, os modelos podem ser usados como instrumentos conceituais, servindo para organizar ou coordenar pesquisas empíricas, como um mecanismo para resumir ou sintetizar grandes quantidades de dados, e também identificar áreas desconhecidas, especialmente ao se definir relações entre objetos (Haefner, 2005).

Modelos científicos podem ser classificados como conceituais ou verbais, se proporcionam uma descrição em linguagem oral ou verbal do sistema em questão; diagramáticos, se representarem graficamente os objetos e as relações do sistema; físicos, se retratar em um molde real, literalmente físico do sistema (como uma maquete) ou formais, quando as relações são expressas por equações matemáticas (Haefner, 2005).

Entende-se por modelos matemáticos um conjunto de símbolos e relações matemáticas que visam representar o sistema de interesse. A importância dos modelos matemáticos se baseia no uso de uma linguagem concisa que pode expressar idéias de uma forma clara, proporcionando também uma série de teoremas que permitem a utilização de métodos computacionais para o cálculo de suas soluções numéricas (Bassanezi, 2006).

Modelos matemáticos podem ser classificados como lineares ou não lineares, estáticos ou dinâmicos, determinísticos ou estocásticos. A classificação de linear e não linear se baseia na forma das funções utilizadas. Os modelos estáticos representam a forma do objeto, como o modelo de moléculas químicas do DNA, ou a relação entre variáveis do sistema, como o modelo de regressão linear. Enquanto que os modelos dinâmicos simulam os processos, isto é, a variação do sistema no tempo e no espaço. A classificação em modelos determinísticos ou estocásticos é baseada no uso ou não de fatores aleatórios nas equações (Bassanezi, 2006).

Os modelos dinâmicos determinísticos utilizam equações de diferença, diferencial ou integro-diferenciais para descrever a evolução temporal das variáveis que definem o estado do sistema. Em geral, possuem soluções únicas, se as condições iniciais do modelo estiverem corretas. Não trabalham com o acaso. Já os modelos estocásticos descrevem as probabilidades de transição de uma classe para outra. Utilizam geradores de números aleatórios e possuem resultados diferentes para cada simulação. Incorporam o acaso, mas são mais difíceis de analisar(?). Geralmente, os modelos matemáticos que estudam o impacto epidemiológico da terapia anti-retroviral se enquadram em duas categorias, aqueles que incorporam a dinâmica da transmissão do HIV - onde a incidência de novas infecções são dependentes da prevalência do HIV - e modelos lineares mais simples (Baggaley et al., 2005).

1.2.2 Breve Histórico da Epidemiologia Matemática

A aplicação de matemática ao estudo de doenças infecciosas se iniciou com Daniel Bernoulli, em 1760, através do uso de um método matemático para avaliar a efetividade das técnicas de inoculação contra a varíola, objetivando assim, influenciar, as políticas de saúde pública da época (Anderson e May, 1992).

Um marco importante ocorreu em 1906, quando Hamer postulou que o curso de uma epidemia dependeria da taxa de contato entre indivíduos suscetíveis e infectados. Este postulado se tornou um dos mais importantes conceitos em epidemiologia matemática, amplamente conhecido como o princípio de ação de massas, onde se assume que a taxa de infecção é proporcional ao produto da densidade dos indivíduos suscetíveis e a densidade dos indivíduos infectados. O princípio foi originalmente formulado para um modelo de tempo discreto, porém em 1908, Ronald Ross, famoso por descobrir a transmissão da malária por um mosquito, reproduziu o problema em um modelo de tempo contínuo, no seu trabalho pioneiro sobre a dinâmica da malária, em 1911 (Anderson e May, 1992).

As idéias de Hamer e Ross foram estendidas e exploradas detalhadamente por Soper, em 1929, que deduziu os mecanismos responsáveis pelas periodicidades das epidemias comumente observadas, e por Kermack e McKendrick, que em 1927 estabeleceram a consagrada teoria do limiar epidêmico. Esta teoria postula que, ao se introduzir poucos indivíduos infectados numa comunidade de suscetíveis, a epidemia se desencandeará somente se a densidade ou o número de suscetíveis estiver acima de um valor crítico. Este princípio, juntamente com o princípio de ação de massas, e o modelo compartimental SIR - suscetível, infectados e recuperados -, também formulado por Kermack e McKendrick, formam o pilar da epidemiologia matemática (Anderson e May, 1992).

1.2.3 Dinâmica Epidemiológica (Modelos SI)

O princípio físico-químico da lei de ação de massas, que diz que a taxa de colisões moleculares entre dois componentes químicos diluídos é proporcional ao produto de suas concentrações, o que pode ser representado matematicamente como produto das concentrações, foi responsável por inspirar uma série de modelos em diversas áreas de conhecimento. Lotka, em 1920, fez uso deste princípio nos modelos de reações químicas de autocatálise, já Volterra o aplicou nos estudos das oscilações das populações de peixes e tubarões do Mar Adriático, em 1931, a partir da interação modelo presa-predador, e Kermack e McKendrick, em 1927, fizeram uso deste princípio princípio em modelos epidemiológicos (Bassanezi, 2006).

No modelo epidemiológico desenvolvido por Kermack e McKendrick, o seguinte problema é considerado (assumindo uma população total constante): Se um pequeno grupo de pessoas infectadas por um microorganismo qualquer (vírus ou bactéria) é introduzido numa população maior, qual seria o fluxo da infecção por toda população em função do tempo? Se consideramos uma doença em que as pessoas recuperadas ganham imunidade, teremos uma população dividida em três partes distintas: os suscetíveis (S), indivíduos que podem contrair a infecção; os infectados (I), que podem transmiti-la; e os removidos ou recuperados (R), que são aqueles, ou que morreram por causa da doença, ou que se recuperaram da infecção e estão imunes. Este é o conhecido modelo SIR, e a progressão da doença pode ser descrita esquematicamente da seguinte maneira: $S \rightarrow I \rightarrow R$ (Como mostra o diagrama da Figura 1.7) (Murray, 2007). Com base neste arcabouço, pode-se, para cada tipo de doença, modelar a sua velocidade de propagação, observando as interações entre as variáveis S, I e R (Bassanezi, 2006).

Supondo-se que o sistema seja fechado, pode-se dizer que a população se mantém constante, isto é, $N = S(t) + I(t) + R(t)$, não varia com o tempo t . Considera-se esta simplificação razoável quando estudando doenças cujo período

de infecção é curto (e a epidemia ocorre rapidamente em relação à dinâmica demográfica do hospedeiro) (Bassanezi, 2006).

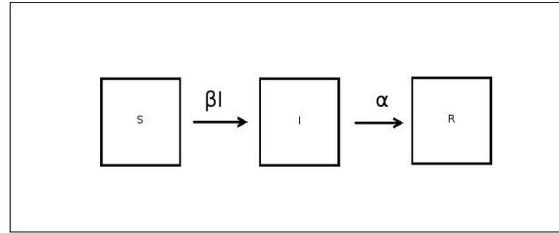


Figura 1.7: Modelo compartimental (SIR) de uma epidemia, onde βI é a taxa de infecção da doença, β o coeficiente de infecciosidade, e α é a taxa de remoção, com $\beta > 0$ e $\alpha > 0$.

Dentre os outros pressupostos deste modelo matemático, tem-se que a população é homogênea em cada compartimento, que cada indivíduo infeccioso possui a mesma chance de se encontrar com um suscetível, e que não há entrada nem a saída de pessoas da população (nascimentos e mortes). O modelo matemático que descreve tal situação é dado por:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I \quad (1.3)$$

$$(1.4)$$

A primeira equação do modelo indica que os suscetíveis decrescem a uma taxa proporcional ao número de encontros com os infecciosos. A segunda sustenta que os infectados aumentam conforme os suscetíveis se infectam e diminuem conforme são curados ou mortos. E a última equação indica que os removidos aumentam proporcionalmente ao número existente de infectados (Bassanezi, 2006).

Esta estrutura básica dá origem a uma imensa coleção de modelos à medida que esses pressupostos simplificadores são superados e transformados em formulações mais complexas e abrangentes (Anderson e May, 1992).

1.2.4 Modelos Matemáticos que investigam o impacto da ARV

Os modelos matemáticos que investigam o impacto epidemiológico do tratamento anti-retroviral se dividem em duas categorias amplas, aqueles que incorporam a dinâmica da transmissão do HIV, em que o aparecimento de novas infecções (incidência) é dependente da prevalência de HIV na população (modelos não lineares), e outros modelos lineares mais simples que não assumem esta dependência (Baggaley et al., 2005).

Baggaley et al. (2005) fizeram uma revisão desses modelos. Nesse artigo, eles citam o trabalho de Aalen e colaboradores, 1990, que propuseram um modelo linear para descrever as relações homossexuais entre homens (MSM) na Inglaterra e em Gales, que faziam o uso da terapia anti-retroviral. Foi idealizado um modelo markoviano com múltiplos níveis, representando as fases da doença baseada na contagem de células T CD4 +. Os autores consideraram muitos cenários para o tratamento, e adicionaram indivíduos assintomáticos e sintomáticos na dinâmica. Como resultados do estudo, eles previram que a incidência da AIDS diminuiria graças ao tratamento anti-retroviral, e que o número de pessoas recebendo tratamento iria aumentar de 50 a 100% em 2001, quando comparado ao período anterior a 1996.

Wood e colaboradores, (2000), por sua vez, construíram um modelo econômico para prever o impacto do uso de baixos níveis de tratamento anti-retroviral na África do Sul, nos anos de 2000 a 2005. Os autores consideraram o custo total das drogas, o custo por ano de sobrevida completado, e a propensão de cada pessoa para adesão às drogas da terapia para financiar o tratamento em cada cenário. Os autores fizeram uma análise de custo efetividade, comparando o impacto

do tratamento anti-retroviral com outras intervenções, tais como a prevenção da transmissão horizontal de mãe para filho durante o parto (Baggaley et al., 2005).

Auvet e colaboradores (2004) usaram um modelo linear para estimar a população da África do Sul que necessitaria do tratamento anti-retroviral de acordo com as diretrizes da OMS - que recomenda o tratamento para todos os indivíduos com contagem de células T CD4 abaixo de 200 células/ mm^3 - e para prever o impacto do tratamento se o HIV se espalhasse na população em um curto período de tempo (Baggaley et al., 2005).

Esses modelos lineares são usados geralmente para informar campanhas governamentais que buscam recursos para os doentes, e envolvem tipicamente previsões a curto prazo sobre o efeito da terapia anti-retroviral em pessoas infectadas com o vírus, e são estimadas através de análises de custo-benefício. Estes modelos falham ao tentar medir as respostas dos processos não-lineares³ que estão por trás da epidemia de doenças infecciosas, isto é, a dependência da taxa de ocorrência de novos casos em relação ao número de suscetíveis e infectados na população. Modelos lineares podem ser limitados pela acurácia com que estimam a incidência de HIV, usada para parametrizar tais modelos, o que é de todo importante visto que suas previsões e conclusões são basicamente quantitativas, isto é, visam obter medidas quantitativas de custo (Baggaley et al., 2005).

Já os modelos não lineares, geralmente modelados como equações diferenciais ou de diferença, para representar a dinâmica de transmissão do HIV, são utilizados para investigar o impacto da terapia anti-retroviral ao longo de um período de tempo mais amplo e costumam ser utilizados para direcionar questões sobre o uso da terapia, analisando se os benefícios da mesma se sobrepõem aos riscos e aos efeitos do tratamento sob uso prolongado, ou comparando estratégias alternativas para o uso da terapia anti-retroviral (Baggaley et al., 2005).

Dentre os modelos dinâmicos, a grande maioria dos modelos de transmissão do HIV que investigam o impacto da terapia, são modelos determinísticos, com um termo de transmissão que depende da frequência de infectados e são densidade independente. Ser densidade independente significa que a taxa de contato - sexual - entre um indivíduo e o outro numa população, não depende da densidade da população em questão, como afetaria, por exemplo, no caso de contatos entre pessoas de doenças infecciosas transmissíveis pelo ar (Baggaley et al., 2005).

Dada a importância do padrão de mistura entre infectados e suscetíveis na predição destes modelos, muita atenção tem sido dada à representação destes processos. Modelos de transmissão do HIV geralmente representam padrões complexos de comportamento sexual, com populações estratificadas em segmentos com diferentes níveis de trocas de parceiro, e assumem diferentes tipos de mistura entre esses segmentos (Baggaley et al., 2005).

Alguns modelos mais sofisticados utilizam grafos para representar os padrões de interação sexual. Gray e colaboradores, 2003, usaram uma simulação estocástica que incorporava indivíduos e os seus contatos. A complexidade incutida neste tipo de modelo pode ser muito grande e dependerá principalmente da natureza da pergunta abordada pelo mesmo. Por exemplo, verificou-se algumas mudanças no comportamento sexual daqueles infectados com HIV, já que os indivíduos tratados tendem a mudar o comportamento de risco dado que estes passam a se sentir melhor, ao sair de um estado mórbido ou semi-mórbido para uma vida praticamente normal como consequência da ARV (Blower e Grant, 2000). Sendo assim, uma descrição mais sofisticada deste comportamento sexual é necessária. Contudo, enquanto um aumento da complexidade pode tornar os modelos mais realistas, também os torna mais difíceis de se parametrizar, e ainda mais difícil para analisar e interpretar os dados de saída gerados pelo modelo (Baggaley et al., 2005).

Blower em 2000 propôs um modelo dinâmico e determinístico (não-linear), que fazia a predição sobre a redução da infectividade do HIV/AIDS na comunidade gay de São Francisco através do uso da terapia antiretroviral. Neste modelo não foi incluso mudanças no comportamento de risco, a cobertura do tratamento era de 50 – 90% por ano, e a resistência à droga poderia ser transmitida, porém o vírus resistente era menos adaptado que o vírus selvagem, em termos de fitness. Os resultados deste trabalho indicam que o aumento do uso da terapia antiretroviral poderia reduzir a infectividade e a mortalidade naquela população, ao longo de 10 anos (Blower e Grant, 2000). Porém, os indivíduos tratados pela ARV poderiam ter uma desinibição comportamental, resultado do aumento do comportamento de risco da população em questão, já que o tratamento dá uma falsa idéia de cura da AIDS (Blower e Grant, 2000).

No trabalho de Velasco-Hernandez, de 2002, o modelo de Blower, 2000, foi usado como base, para observar o impacto do uso da terapia ARV, na presença de variantes virais resistentes à terapia e com um comportamento de risco crescente, da população. O modelo foi proposto para prever se as terapias vigentes estavam reduzindo a severidade da epidemia da HIV/AIDS e se poderiam erradicar a alta incidência da epidemia. Ao final do estudo, foi concluído que a terapia antiretroviral poderia ser usada como um meio preventivo, até mesmo com altos níveis de resistência e comportamento de risco da população, podendo erradicar até mesmo uma alta incidência (cerca de 30%) da epidemia de HIV (Velasco-Hernandez et al., 2002).

E atualmente, os pesquisadores que trabalham nesta área optam por retratar a dinâmica viral que acontece dentro do indivíduo infectado, propondo modelos intra-hospedeiros, ou optam por abordar modelos dinâmicos de população, que procuram retratar como o vírus se espalha numa rede sexual de pessoas, o que

pode ser verificado em modelos inter-hospedeiros.

1.2.5 Grafos e Redes

Na modelagem de doenças sexualmente transmissíveis, um pressuposto que é obviamente quebrado é a aleatoriedade dos contatos entre os suscetíveis e infectados. Num esforço de melhor representar as interações sexuais em populações, modelos de vários tipos foram propostos, dentre eles, modelos baseados em redes (Morris, 2004).

A idéia de modelar relações sociais como grafos ou redes surgiu em 1956, quando Cartwright e Harry propuseram a idéia de representar grupos sociais como um conjunto de pontos, conectados por linhas. O sociograma ou grafo resultante representava a rede de relações interpessoais entre os membros do grupo e poderiam ser analisadas através do uso dos conceitos matemáticos, como a teoria dos grafos. Um grafo simplesmente poderia ser descrito como um conjunto de linhas conectando pontos, e a teoria dos grafos consiste em uma enorme quantidade de axiomas matemáticos que formulam e descrevem as propriedades dos padrões gerados por estas linhas (Scott, 2000).

Grafos são comumente representados por diagramas. Nesta representação, são indicados os vértices - sendo estes pequenos círculos ou pontos - e as arestas ou arcos - que são as conexões representadas por linhas - que ligam ponto a ponto do diagrama formado. Formalmente, um grafo G é definido por um conjunto de vértices V (os pontos) e um conjunto de arestas A (as linhas) que relacionam os vértices entre si (Chartrand, 1984).

O termo rede é muitas vezes utilizado para referir-se a estruturas, que matematicamente seriam representadas por grafos ou dígrafos (dígrafo é um grafo

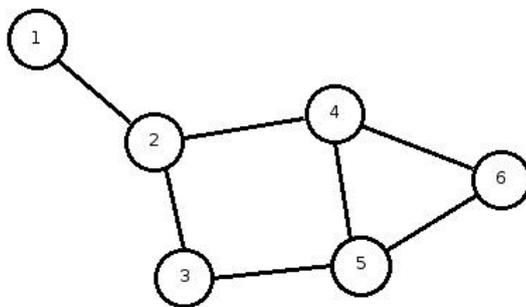


Figura 1.8: Exemplo de um grafo com 6 vértices e 7 arestas.

direcionado), relacionadas a uma função que mapeia os conjuntos de vértices em um conjunto de números reais. Uma rede formada por um grafo é denominada rede indireta - sem direção predefinida, enquanto aquelas resultantes de dígrafos são denominadas de redes diretas (Chartrand, 1984). As análises de redes, "networks", ainda provocam grandes mudanças na maneira de como se aborda a prevenção de HIV/AIDS, como também a epidemia em si influencia este novo campo da análise de "networks"(Morris, 2004).

O conceito de redes pode oferecer uma forma mais abrangente de se pensar sobre comportamentos individuais e suas consequências em pacientes infectados com HIV. Ao contrário de alguns comportamentos relacionados à saúde, como, por exemplo, fumar, aqueles relacionados com a transmissão do HIV envolvem diretamente pelo menos duas pessoas, e também dependem dos outros contatos que estas duas possam ter (Morris, 2004).

Para representar redes sociais, alguns modelos geradores de rede tem sido propostos. O modelo mais antigo e melhor estudado é o de Erdos-Renyi (1960), "random graph", em que n nós, ou vértices, são conectados aleatoriamente com certa probabilidade pré fixada, (Figura 1.9). Este grafo aleatório é mais interessante que uma rede uniforme, onde cada nó é conectado a outro por um número exato de linhas (May, 2006).

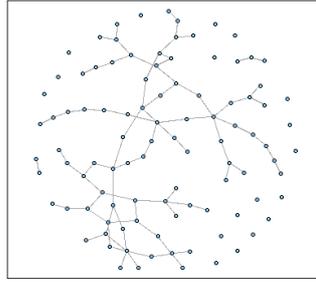


Figura 1.9: Grafo aleatório ou "random graph" de Erdos-Renyi. (Fonte: <http://cneurocv.s.rmki.kfki.hu/igraphbook/>).

A estatística básica usada para caracterizar a estrutura de grandes redes é a sua distribuição de graus, $P(i)$. Onde $P(i)$ é a probabilidade de um nó escolhido aleatoriamente, ter grau i , significando que ele está ligado a i nós. Para a rede de Erdos-Renyi, a distribuição de graus segue exatamente uma distribuição binomial, ou se o n for muito grande, uma distribuição de Poisson: $P(i) = me^{-\frac{m}{i}}$, onde m é o número médio de conexões (May, 2006).

Redes sociais reais, porém, são mais complicadas, já que pessoas não interagem aleatoriamente. A primeira quantificação experimental deste fato foi documentada por Milgram, em 1967. Este sugeriu a 160 pessoas, no oeste dos EUA, a mandar uma carta para alguém desconhecido, em Massachusetts, através de alguém conhecido que pudesse passar as cartas adiante até o alvo final. Ao todo, 42 cartas chegaram, depois de uma média de 5,5 passos, ou seja, aproximadamente 6 graus de separação. Tal experiência motivou Watts e Strogatz a estudarem e desenvolverem as redes de mundo pequeno ("small-world"), que combinam agrupamentos locais, com ocasionais longos caminhos, que gerariam os famosos 6 passos, visto aqui na Figura 1.10 (May, 2006).

Recentemente, muita atenção tem sido dada às redes livres de escala ("scale-free- SF), propostas por Barabasi e Alberts. Estas redes obedecem a uma lei de

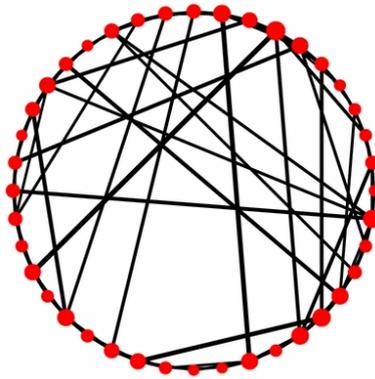


Figura 1.10: Grafo mundo pequeno de Watts e Strogatz (Fonte:<http://www.math.cornell.edu/~durrett/RGD/pix.html>).

potência $P(i) \propto i^{-\gamma}$, onde γ é uma constante usualmente variando entre $2 < \gamma < 3$. Barabasi e Alberts começaram estudando as conexões entre as páginas da internet na universidade de Notre Dame, nos EUA, que mostraram que o grau de distribuição da rede mundial (www) e da internet parecia ser SF (May, 2006).

Barabasi e Alberts propõem uma maneira muito lógica de se compreender como uma rede SF, tal como a internet, é montada. Como as redes são formadas pela adição seqüencial de nós, se cada novo nó se ligasse preferencialmente a nós altamente conectados, então o resultado seria uma distribuição SF. Detalhadamente, o modelo assume que novas conexões são adicionadas de tal forma que, cada nó se conecta com uma probabilidade p a um novo nó, e com probabilidade $(1-p)$ a um nó existente na rede, no final do processo, a nova conexão está ligada com uma probabilidade relativa i a um nó com i conexões (May, 2006).

1.2.6 Redes Sexuais

Em geral, para duas pessoas estabelecerem um relacionamento (ou relação) sexual, elas devem viver a uma certa proximidade. As pessoas geralmente se conhecem porque participam ou interagem em uma mesma rede social, ou em um mesmo bairro, empresas ou em outra entidade social. Sendo assim, oportunidades de for-

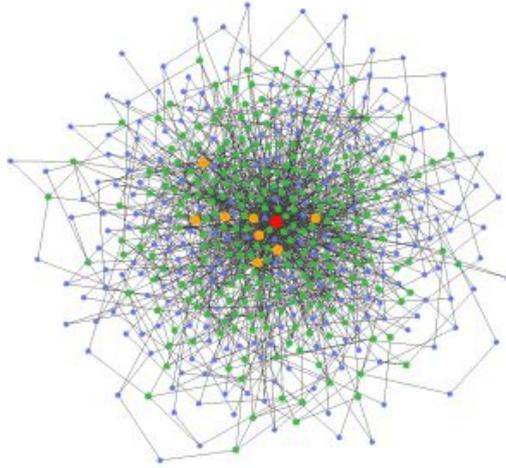


Figura 1.11: Grafo SF ("Scale Free"), de Barabasi-Alberts (Fonte: <http://home.uchicago.edu/poikonom/>).

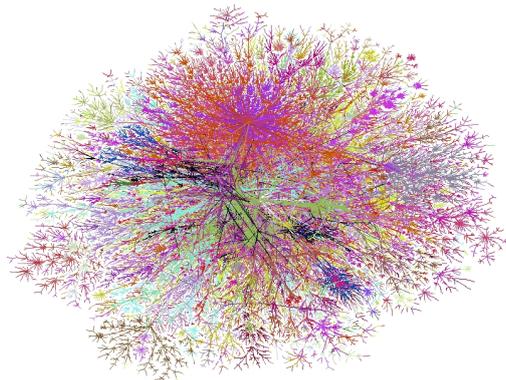


Figura 1.12: Exemplo de uma rede SF, a rede mundial de internet (Fonte: <http://www.math.cornell.edu/durrett/RGD/pix.html>).

mar parceiros sexuais são fortemente estruturadas pela organização da vida social de ambos os indivíduos que compõem o casal, pela mistura da população local e pelas normas compartilhadas que regem os tipos de relações existentes (Morris, 2004).

Redes sexuais são uma vertente de redes sociais. Nestas, as relações existentes entre os indivíduos são de ordem sexual. Redes sexuais podem ser representadas por um grafo, no qual cada nó é uma pessoa e linhas são desenhadas conectando pessoas que mantiveram relações sexuais durante um certo intervalo de tempo. O número de conexões de um nó na rede ao número de parceiros que um indivíduo teve em intervalos de seis meses, um ano ou mais, dependendo do tempo estipulado ao gerar a rede. As conexões em uma rede de contatos sexuais aparecem e desaparecem de acordo com o começo e o término das relações sexuais entre as pessoas componentes da rede (Liljeros et al., 2001).

As redes sexuais têm sido representadas matematicamente por grafos aleatórios, ou grafos do tipo mundo pequeno (Jones e Handcock, 2003), mas atualmente considera-se que a melhor representação seja por grafos com topologia livre de escala (Scale Free), já que estes são formados por processos que aparentemente imitam o processo de formação de parcerias sexuais em populações, isto é, onde os novos indivíduos são atraídos por aqueles nós que já estão muito conectados, na qual prevalece a lei do "mais rico fica mais rico"(Liljeros et al., 2001).

Capítulo 2

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

- Desenvolver e implementar, através de modelos matemáticos, que permitam avaliar o impacto da heterogeneidade na adesão à terapia anti-retroviral (ARV), na taxa de emergência de resistência em indivíduos e na população.

2.2 Objetivos Específicos

- Desenvolver um modelo de dinâmica viral intra-hospedeiro que inclua as formas resistentes de vírus.

- Modelar uma população de indivíduos infectados em rede para estudar a dinâmica da emergência de resistência na presença de diferentes padrões de adesão à terapia e tratamento do HIV/AIDS.

- Avaliar a dinâmica viral na presença de terapia combinada e diversos padrões de adesão à terapia.

- Verificar se diferentes padrões de adesão à terapia anti-retroviral afetam a taxa de emergência de resistência.

Capítulo 3

Metodologia

Os sistemas biológicos que este trabalho procura representar através de modelos matemáticos é a dinâmica populacional do vírus HIV-1 dentro do hospedeiro, que designamos aqui são um "modelo intra - hospedeiro", e a dinâmica de transmissão do HIV entre indivíduos de uma população, o denominado "modelo inter-hospedeiro". Ambas as representações buscam avaliar a dinâmica viral na presença de terapia anti-retroviral (ART).

O desafio posto pela modelagem da dinâmica viral passa pelo fato deste sistema operar em (pelo menos) duas escalas: a escala intra-individual e a escala inter-individual. Cada escala possui sua própria métrica temporal e espacial. A dinâmica intra-hospedeiro ocorre muito rapidamente (o tempo de geração do vírus é da ordem de $\frac{1}{3}$ de dia) quando comparado com a dinâmica de transmissão (que pode ocorrer na ordem de meses ou anos). Já em termos espaciais, a dinâmica intra-hospedeiro ocorre no espaço de interação de células e vírus dentro do organismo, enquanto que a dinâmica inter-hospedeiro ocorre no contexto de populações, em cidades e países (Bassanezi, 2006).

O procedimento de modelagem que empregamos se inicia pela definição de modelos intra-hospedeiros que representam a dinâmica de interação entre o vírus e sua célula-alvo principal: o linfócito CD4 +. Neste contexto, foram considera-

dos três modelos compartimentais que exploram crescentes níveis de complexidade. Iniciamos com a implementação de um modelo mais simples, proposto por Perelson (2002), o qual considera a dinâmica de variantes sensíveis e resistentes do HIV em um indivíduo recém-infectado, sem terapia. Este modelo é denominado aqui de Modelo I. Em seguida, o modelo II considera o efeito da terapia anti-retroviral - representada por inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease - na dinâmica de cepas virais selvagens e resistentes. Os dois modelos são expressos sob a forma de sistemas de equações diferenciais autônomas.

Para modelar a dinâmica inter - hospedeiro, um modelo de base individual foi concebido, no qual cada indivíduo é visto como uma máquina de estado. Estes indivíduos estão conectados através de suas relações sexuais, formando uma rede (rede potencial de troca de vírus). O estado de cada indivíduo é modelado por um modelo matemático de tempo discreto, adaptado dos modelos intra-indivíduos propostos. Este modelo reúne as características principais dos modelos I e II, como mostra a Figura 3.1. Em todos os modelos, assume-se que existem vírus resistentes inicialmente no sistema, assim como vírus sensíveis ou selvagens.

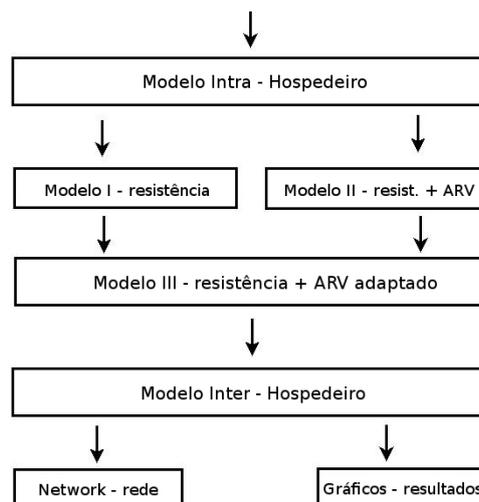


Figura 3.1: Fluxograma da Metodologia

3.1 Modelos Intra - Hospedeiro

Os modelos intra-hospedeiro (I e II) foram baseados num modelo de infecção viral proposto inicialmente por Perelson (2002), cujas equações são:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - dT - KVT \quad (3.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = KVT - \delta I \quad (3.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \quad (3.3)$$

$$(3.4)$$

O modelo básico de Perelson considera três variáveis de estado: T é a densidade de células T não infectadas (células alvo, suscetíveis à infecção), I é a densidade de células T infectadas e V é a densidade de partículas virais livres no plasma. Células T não infectadas são produzidas a uma taxa λ pelo organismo e morrem a uma taxa d por dia. Na pessoa infectada, assume-se que células T são infectadas por vírus livres (V) a uma taxa constante K . A infecção produz células infectadas ativas (I), as quais produzem novas partículas virais a uma taxa p , e morrem a uma taxa δ por dia. Os vírus livres morrem a uma taxa c por dia.

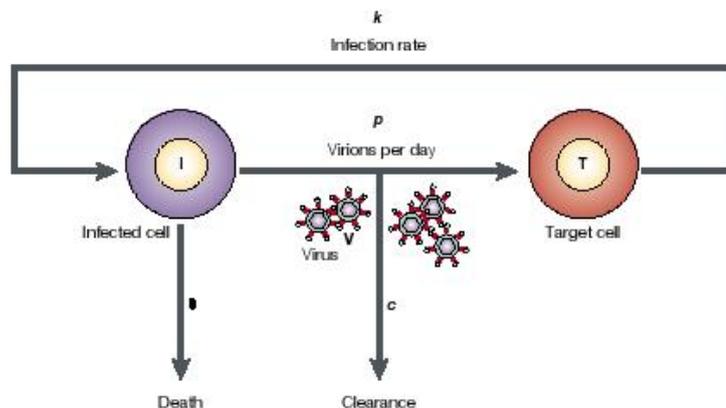


Figura 3.2: Desenho esquemático do modelo básico, Fonte: (Perelson, 2002).

3.1.1 Modelo I

O modelo I, representado na Figura 3.3, é uma modificação do modelo básico de Perelson, com a definição de vírus sensíveis e resistentes à terapia. Ele possui cinco variáveis de estado, denominadas de T , I_S , I_R , V_S , e V_R : O ' T ' representa as células T CD4 + não infectadas, como no modelo básico. O ' I_S ' representa aquelas células T CD4 + que foram infectadas por vírus sensíveis e o ' I_R ', as células infectadas por vírus resistentes. Finalmente o ' V_S ' representa a população de vírus sensíveis livres - produzidos pelas células I_S , e o ' V_R ' representa a população de vírus livres resistentes gerados pelas células ' I_R '. As células T CD4 + são produzidas pelo organismo a uma taxa λ e morrem a uma taxa d , como no modelo básico.

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - dT - K_S V_S T - K_R V_R T \quad (3.5)$$

$$\frac{dI_S}{dt} = K_S V_S T - \delta I_S \quad (3.6)$$

$$\frac{dI_R}{dt} = K_R V_R T - \delta I_R \quad (3.7)$$

$$\frac{dV_S}{dt} = f_S I_S - c V_S \quad (3.8)$$

$$\frac{dV_R}{dt} = f_R I_R - c V_R \quad (3.9)$$

$$(3.10)$$

Na presença do vírus sensível ou resistente, as células CD4 + se tornam infectadas a uma taxa K_i , ($i = S, R$). Células infectadas, morrem a uma taxa δ . Os vírus livres são liberados no sistema através da ruptura dessas células T CD4 + infectadas, a uma taxa f_i ($i = S, R$), morrendo a uma taxa constante c .

Os parâmetros deste modelo foram estimados através da literatura e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 3.1: Parâmetros do Modelo I

Símbolo	Significados	Valores
λ	Produção de células T	$0.19cls/uldia^{-1}$ (Stafford et al., 2000).
d	T. de mort. de céls. T	$0.01dia^{-1}$ (Mohri et al., 1998).
k_S	T. de infecção de céls T (vírus sens.).	$0.65 \times 10^{-3}dia^{-1}$ (Stafford et al., 2000).
k_R	T. de infecção de céls T (vírus resist.).	$0.83 \times K_S$ (Rong et al., 2007).
f_S	T. de produção de vírus sens.	$3000celdia^{-1}$ (Rong et al., 2007).
f_R	T. de produção de vírus resist.	$2000celdia^{-1}$ (Rong et al., 2007).
δ	T. de mort. de céls. T infectadas.	$1dia^{-1}$ (Perelson et al., 1996).
c	T. de mort. de vírus livres.	$3dia^{-1}$ (Perelson et al., 1997).

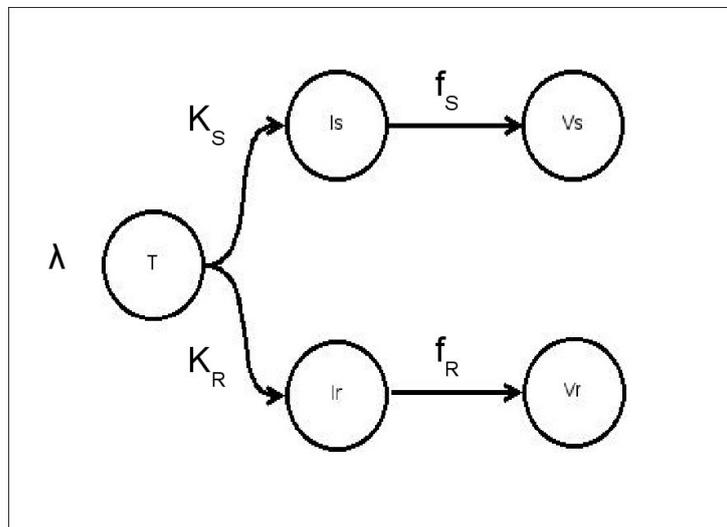


Figura 3.3: Diagrama SI do Modelo I.

3.1.2 Modelo II

Neste segundo modelo, os vírus são classificados de acordo com dois tipos de resistência: a inibidores de transcriptase reversa (IRT) e a inibidores de protease (IP). O modelo II tem nove variáveis de estado, denominados T , I_{SS} , I_{RS} , I_{SR} , I_{RR} , V_{SS} , V_{RS} , V_{SR} e V_{RR} (ver Figura 3.4). O T representa as células T CD4 + não infectadas, como no modelo I. I_{ij} ($i = R$ de resistente, S de selvagem; $j = R, S$) representa a densidade de células infectadas, sensíveis (S) ou resistentes (R) a cada inibidor: o primeiro índice se refere a IRT e o segundo índice a IP. Por fim, V_{ij} ($i = R, S$; $j = R, S$) representa a densidade de partículas virais livres no plasma, sensíveis/resistentes a IRT e IP. As equações diferenciais que regem a dinâmica do sistema são:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - dT - (1 - \varepsilon_{RT})K_{SS}V_{SS}T - K_{RS}V_{RS}T - (1 - \varepsilon_{RT})K_{SR}V_{SR}T - K_{RR}V_{RR}T \quad (3.11)$$

$$\frac{dI_{SS}}{dt} = (1 - \varepsilon_{RT})K_{SS}V_{SS}T - f_{SS}(1 - \varepsilon_{IP})I_{SS} - \delta I_{SS} \quad (3.12)$$

$$\frac{dI_{RS}}{dt} = K_{RS}V_{RS}T - f_{RS}I_{RS} - \delta I_{RS} \quad (3.13)$$

$$\frac{dI_{SR}}{dt} = (1 - \varepsilon_{RT})K_{SR}V_{SR}T - (1 - \varepsilon_{IP})f_{SR}I_{SR} - \delta I_{SR} \quad (3.14)$$

$$\frac{dI_{RR}}{dt} = K_{RR}V_{RR}T - f_{RR}I_{RR} - \delta I_{RR} \quad (3.15)$$

$$\frac{dV_{SS}}{dt} = f_{SS}(1 - \varepsilon_{IP})I_{SS} - cV_{SS} \quad (3.16)$$

$$\frac{dV_{RS}}{dt} = f_{RS}I_{RS} - cV_{RS} \quad (3.17)$$

$$\frac{dV_{SR}}{dt} = (1 - \varepsilon_{IP})f_{SR}I_{SR} - cV_{SR} \quad (3.18)$$

$$\frac{dV_{RR}}{dt} = f_{RR}I_{RR} - cV_{RR} \quad (3.19)$$

$$(3.20)$$

Neste modelo, a produção de novas células de linfócitos T CD4 + ocorre a uma taxa λ , e estas células morrem a uma taxa d por dia, como nos modelos anteriores. Células T CD4 + normais são infectadas por partículas virais livres V_{ij}

e transformadas em células T CD4 + infectadas I_{ij} a uma taxa K_{ij} . Em pessoas em tratamento com IRT, esta taxa de infecção é reduzida, já que o IRT interfere na infecção de células T. Esta redução em K_{ij} é modelada multiplicando-a por $(1 - \varepsilon_{RT})$, onde ε_{RT} é a eficácia do tratamento por IRT. A infecção de células T por vírus resistentes a IRT (V_{RS} e V_{RR}) não é afetada pelo tratamento, por isso as equações referentes à produção de células T infectadas por estes vírus resistentes não têm o termo de efeito do tratamento.

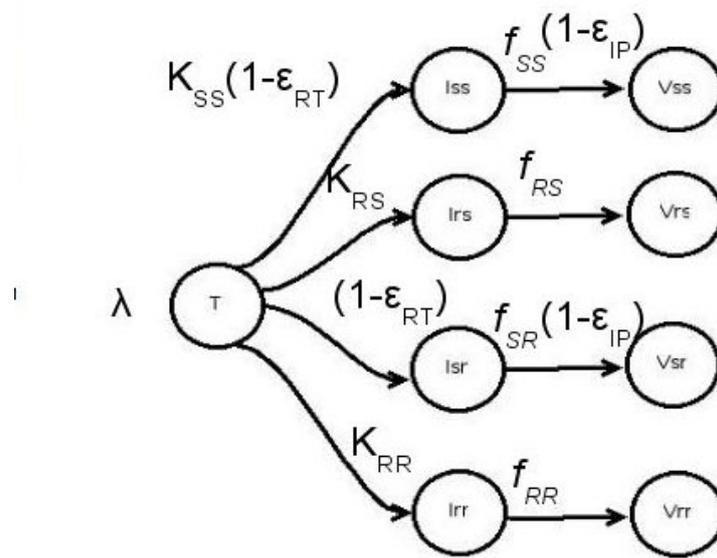


Figura 3.4: Diagrama SI do Modelo II.

Células T infectadas liberam vírus livres a uma taxa f_{ij} , ($i = R, S; j = R, S$). Esta taxa é modificada nos pacientes em tratamento com IPs, que agem reduzindo a produção de partículas virais no plasma. Dessa forma, as células infectadas por vírus sensíveis ao IP (I_{SS} e I_{RS}) têm sua taxa de produção de vírus multiplicada pelo fator $(1 - \varepsilon_{IP})$, onde ε_{IP} é a eficácia do tratamento por IP. Células infectadas morrem a uma taxa δ , e vírus livres morrem a uma taxa c (ambas independentes do tipo de vírus infectante).

A Tabela 2 descreve os parâmetros do Modelo II.

Com relação à resistência, esta parametrização implica que há um custo na resistência, que se expressa na produção menor de partículas virais, por parte das células infectadas por vírus resistentes. A taxa de infecção também é menor para os vírus resistentes. Não há custo adicional em função da dupla resistência.

3.1.3 Modelo III

Este modelo foi desenhado para ser implementado na dinâmica do modelo inter-hospedeiro. Ele é uma adaptação dos modelos I, com a incorporação das medidas de eficácia do modelo II, como se pode observar na Figura 3.5.

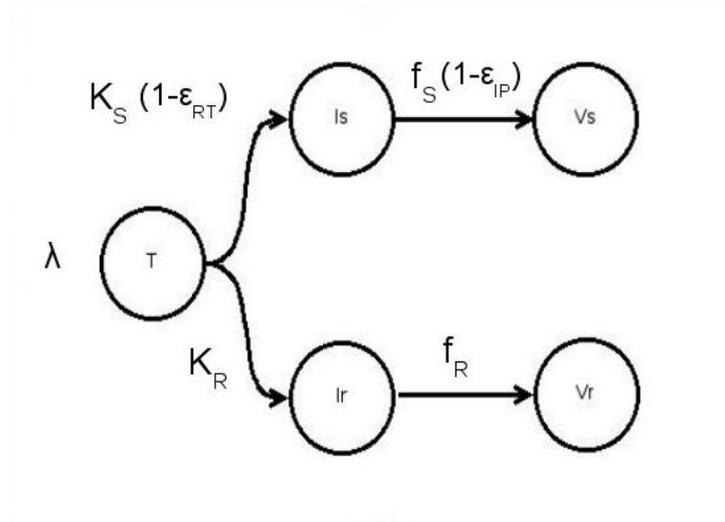


Figura 3.5: Diagrama SI do Modelo III.

Foi necessário desenvolver este modelo porque o modelo inter-hospedeiro é simulado em tempo discreto. Logo, as equações que o descrevem formam um sistema de equações de diferença:

Tabela 3.2: Parâmetros do Modelo II

Símbolo	Significado	Valores
λ	Produção de céls. T.	$0.19cls/uldia^{-1}$ (Stafford et al., 2000).
d	T. de mortalidade de céls. T.	$0.01dia^{-1}$ (Mohri et al., 1998).
k_{SS}	T. de infecção de céls T por V_{SS} .	$0.65x10^{-3}ul$ (Stafford et al., 2000).
k_{RS}	T. de infecção de céls T por V_{RS} .	$0.90 \times K_{SS}$ (Rong et al., 2007).
k_{SR}	T. de infecção de céls T por V_{SR} .	$0.90 \times K_{SS}$ (Rong et al., 2007).
k_{RR}	T. de infecção de céls T por V_{RR} .	$0.83 \times K_{SS}$ (Rong et al., 2007).
f_{SS}	T. de produção de vírus duplamente sens.	$3000clidia^{-1}$ (Rong et al., 2007).
f_{RS}	T. de produção de vírus resist. a IRT e sens. a IP.	$0.80 \times f_{SS}$ (Rong et al., 2007).
f_{SR}	T. de produção de vírus sens. a IRT e resist. a IP.	$0.80 \times f_{SS}$ (Rong et al., 2007).
f_{RR}	T. de produção de vírus duplamente resist.	$0.66 \times f_{SS}$ (Rong et al., 2007).
ε_{RT}	T. de eficácia do tratamento do IRT.	Estimado.
ε_{IP}	T. de eficácia do tratamento do IP.	Estimado.
δ	T. de mortalidade de céls. Infectadas	$1dia^{-1}$ (Perelson et al., 1996).
c	Taxa de mortalidade de vírus livres.	$3dia^{-1}$ (Perelson et al., 1997).

$$T(t+1) = T(t) + \lambda - dT(t) - (1 - \varepsilon_{RT})K_S V_S T(t) - K_R V_R T(t) \quad (3.21)$$

$$I_S(t+1) = I_S(t) + (1 - \varepsilon_{RT})K_S V_S(t)T(t) - (1 - \varepsilon_{IP})f_S I_S(t) - \delta I_S(t) \quad (3.22)$$

$$I_R(t+1) = I_R(t) + K_R V_R(t)T(t) - f_R I_R(t) - \delta I_R(t) \quad (3.23)$$

$$V_S(t+1) = V_S(t) + (1 - \varepsilon_{IP})f_S I_S(t) - cV_S(t) \quad (3.24)$$

$$V_R(t+1) = V_R(t) + f_R I_R(t) - cV_R(t) \quad (3.25)$$

$$(3.26)$$

3.1.4 Implementação

Os modelos I e II foram resolvidos numericamente utilizando um método de Runge-Kutta para resolução de Equações Ordinárias Diferenciais, EDOs, implementado no programa Model-Builder (<http://model-builder.sourceforge.net/>).

3.1.5 Parametrização e Simulação

3.1.5.1 Dinâmica populacional na ausência de resistência

O objetivo desta primeira análise foi verificar se o modelo intra-hospedeiro implementado reproduzia os resultados descritos da literatura. Para isso, o modelo foi parametrizado com dois conjuntos de valores, obtidos por Stafford (2000). Este havia utilizado dados de carga viral de 10 pacientes recém-infectados para ajustar o modelo básico de Perelson, o qual descreve a dinâmica viral na ausência de resistência.

O modelo I é uma extensão deste modelo básico de Perelson, e a maioria dos seus parâmetros é equivalente. Para poder comparar os modelos, assumiu-se como condição inicial, que não havia resistência, ou seja, $I_R(0) = V_R(0) = 0$. As demais condições iniciais foram as mesmas propostas por Stafford (2000): $T(0) = 1.1$ (%)

de células T CD4 + proliferantes no sangue) e $V_S(0) = 10^{-6}$ vírus / ml, para representar uma pequena quantidade de vírus presentes no momento inicial de infecção.

Os parâmetros de cinética viral e imunológica foram adaptados de Stafford (2000) e Perelson (1996), pois nem todos estavam explícitos nos textos originais ou disponíveis na forma necessária para o modelo I. Por exemplo, o parâmetro λ (taxa de reposição das células T) e o parâmetro f (taxa de produção de novos vírus) foram calculados a partir de outros parâmetros contidos em Stafford (2000), de acordo com a seguinte equação: $\lambda = \frac{(V_{SS}^* + \frac{d}{k})}{\pi} \cdot \delta c$, onde V_{SS}^* é o valor de carga viral no equilíbrio.

Com relação ao parâmetro c , que representa a taxa de mortalidade das partículas virais, que não estava disponível no texto de Stafford (2000) foi utilizado o valor estimado por Perelson (1996). Os valores utilizados para os dois pacientes, encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3.3: Parâmetros de dois pacientes, Stafford (2000).

Paciente 5	Paciente 8
$d = 0,0017dia^{-1}$	$d = 0,0085dia^{-1}$
$k = 0,63 \times 10^{-6}dia$	$k = 0,66 \times 10^{-6}dia$
$\delta = 0,39dia^{-1}$	$\delta = 0,17 \times dia^{-1}$
$f = 2230cel^{-1}dia^{-1}$	$f = 4482cel^{-1}dia^{-1}$
$c = 3dia^{-1}$	$c = 3dia^{-1}$
$\lambda = 305ul/dia^{-1}$	$\lambda = 161ul/dia^{-1}$

3.1.5.2 Dinâmica populacional na presença de resistência

A evolução da resistência depende do custo da mesma para o organismo em questão, neste caso, o vírus. Nos modelos aqui analisados, o custo está implícito no parâmetro f , que mede a quantidade de partículas virais produzidas por célula

infectada, como também no parâmetro k , que indica a taxa de infecção das células T CD4 + pelos vírus. Variantes resistentes tem menores valores de f e de k .

Para estudar a dinâmica viral na presença da resistência, considerou-se cenários em que o Paciente 5, teria sido exposto a uma infecção mista (composta de vírus selvagens e resistentes). Com base neste cenário, avaliou-se qual seria a dinâmica viral na ausência de medicamento e na presença de medicamentos com diferentes eficácias. O principal interesse era verificar o efeito da eficácia dos tratamentos na emergência de resistência, lembrando que eficácia é uma medida combinada de adesão ao tratamento e efeito de cada dose do medicamento.

O modelo II foi parametrizado com os valores padrão, descritos na tabela 02. Como anteriormente, o custo da resistência foi embutido nos valores de f (f é a produção de partículas virais gerada por uma célula T infectada) e k (taxa de infecção de células T) utilizados. Assume-se que vírus selvagens são mais produtivos do que vírus com apenas uma resistência, que por sua vez são mais produtivos que aqueles com dupla resistência): $f_{SS} = 3000cel^{-1}dia^{-1}$, $f_{SR} = f_{RS} = 2400cel^{-1}dia^{-1}$, $f_{RR} = 1980cel^{-1}dia^{-1}$., Do mesmo modo, os vírus selvagens são mais infecciosos do que os com uma resistência, e estes mais do que aqueles com dupla resistência: $k_{SS} = 0,65x10^{-3}dia^{-1}$, $k_{SR} = KRS = 0,4478x10^{-3}dia^{-1}$, $k_{RR} = 0,5395x10^{-3}dia^{-1}$.

3.2 Modelo Inter-Hospedeiro (Populacional)

O modelo Inter - Hospedeiro, escrito em Python versão 2.5.1 (Ver apêndice B), simula a transmissão de HIV em uma fictícia rede sexual de 200 pessoas inicialmente suscetíveis (Figura 3.6) dado que, no tempo 0, uma pessoa escolhida aleatoriamente é inoculada com uma infecção mista (isto é, com vírus resistente e selvagem). A dinâmica viral intra-hospedeiro é simulada de acordo com o modelo

III, rodado para cada indivíduo.

Este modelo é simulado em tempo discreto, com passo de simulação equivalente a $\frac{1}{10}$ dias. A transmissão do vírus na população segue as interações sexuais. A rede sexual foi criada utilizando o modelo de Barabasi-Alberts, com $n = 200$. O algoritmo utilizado está disponível na biblioteca networkx (<https://networkx.lanl.gov/reference/networkx/>).

Os indivíduos que compõem a rede são classificados como infectados ou suscetíveis. Se eles forem infectados, seu estado imunológico é atualizado a cada décima parte do dia de acordo com o modelo intra - hospedeiro. Para simular a transmissão do HIV, cada dia, cada indivíduo da rede interage com probabilidade a , isto é, decide ter relações sexuais desprotegidas ou não, com um de seus parceiros. Caso sim, ele escolhe um dos seus parceiros aleatoriamente e, caso infectado ele transmite o vírus com probabilidade r . A probabilidade de transmissão de um infectado i para um suscetível j é $Pr_{ij} = \frac{ar}{p_i}$, onde p_i é o número de parceiros de i , na ausência de proteção.

Vários padrões de comportamento podem ser modelados através da escolha dos valores de a e r . Por exemplo, se o indivíduo tiver uma alta taxa de atividade sexual e possuir um comportamento de risco alto, ou seja, não usar camisinha, isto implicaria a alto e r alto. Agora se o indivíduo não se encontrar muito com seus parceiros (tiver poucas ou quase nenhuma relação sexual) e possuir um baixo comportamento de risco (ou seja, usar camisinha e outros métodos preventivos), os parâmetros usados serão baixos. A Tabela 4 mostra os cenários de comportamento estudados. Uma vez ocorrendo transmissão, o parceiro infectado inocula o outro parceiro com uma pequena fração da sua carga viral, mantendo a composição original de vírus resistentes e selvagens.

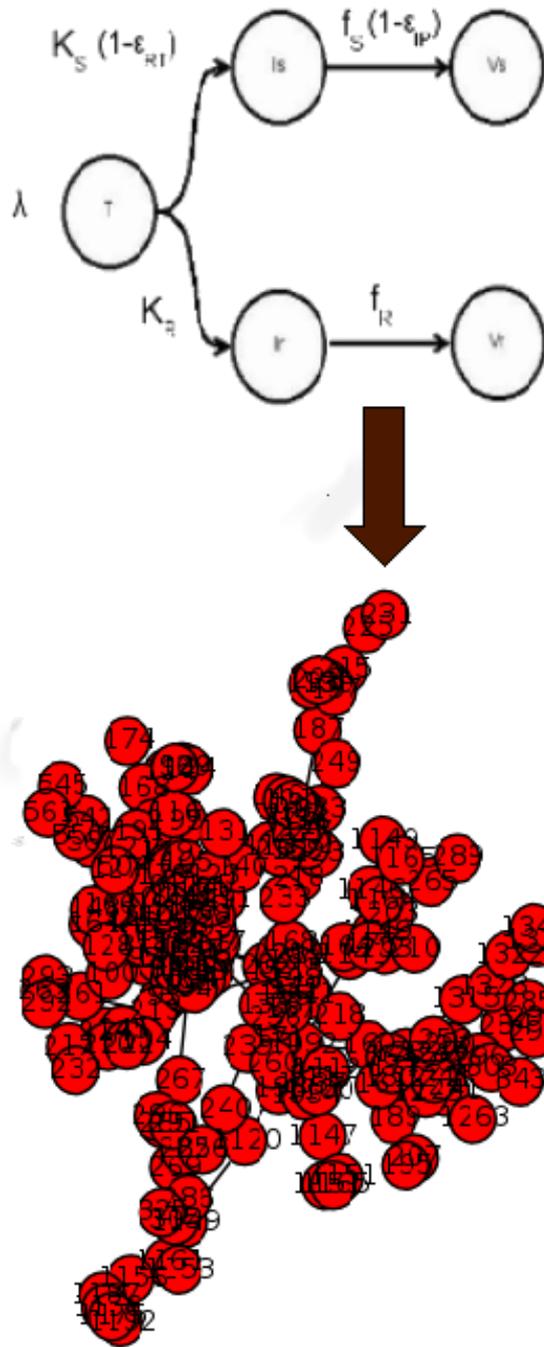


Figura 3.6: Diagrama do modelo inter-hospedeiro. Dentro de cada indivíduo da rede, a dinâmica viral segue o modelo III. A rede tem 200 pessoas.

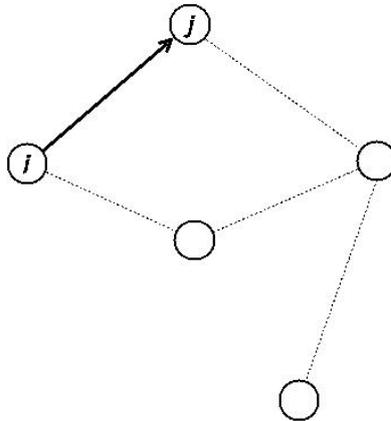


Figura 3.7: Grafo exemplificando a regra da transmissão.

Tabela 3.4: Cenários de comportamento de risco estudados.

a / r	ALTO	BAIXO
ALTO	$a = 0,5$ $r = 0,9$	$a = 0,5$ $r = 0,1$
BAIXO	$a = 0,05$ $r = 0,9$	$a = 0,05$ $r = 0,1$

O uso do tratamento é modelado dinamicamente, com base na decisão dos indivíduos em tomarem ou não o medicamento. O processo de decisão é regulado através de um processo Markoviano descrito por dois parâmetros: ad e nad , no qual ad é a probabilidade de tomar o medicamento, dado que o indivíduo tomou a dose anterior, e nad é a probabilidade de não tomar o medicamento, dado que o indivíduo não tomou a dose anterior. Isto é, ad é a probabilidade de continuar aderindo e nad é a probabilidade de continuar não aderindo. A Tabela 5 possui todas as transições possíveis.

Tabela 3.5: Tabela das transições das adesões e não adesões.

	Pr(tomar)	Pr(não tomar)
tomou a última dose	ad	$1-ad$
não tomou a última dose	$1-nad$	nad

Nas simulações realizadas foram considerados 5 cenários de adesão, com uma adesão e não-adesão com valores pequenos, medianos e altos. Os cenários são estes: $ad = nad = 0,1$; $ad = 0,1$ e $nad = 0,9$; $ad = nad = 0,5$; $ad = 0,9$ e $nad = 0,1$; e $ad = nad = 0,9$.

A eficácia do tratamento, isto é, o efeito do tratamento na dinâmica viral no hospedeiro, depende do número de doses tomadas nos últimos dez dias. A eficácia a inibidores de transcriptase reversa é dada por ε_{RT} e a eficácia de inibidores de protease é ε_{IP} , que são variáveis tempo-dependente.

$$\varepsilon_{RT}(t) = \frac{1}{10} \cdot \varepsilon_{RT}^{max} \sum_{t-10}^t a_t$$

,

$$\varepsilon_{IP}(t) = \frac{1}{10} \cdot \varepsilon_{IP}^{max} \sum_{t-10}^t a_t$$

onde $a_t = 1$ se o indivíduo tomou a dose em t e $a_t = 0$, caso contrário.

Assim, no modelo dinâmico inter - hospedeiro, a adesão foi separada da eficácia, facilitando a consideração das medidas de cada um desses parâmetros separadamente, fato este que não acontecia nos modelos intra - hospedeiros.

3.2.1 Parametrização

Além dos parâmetros do modelo intra-hospedeiro, o programa possui 6 parâmetros, associados à dinâmica de transmissão e adesão: a - que indica a atividade sexual; r - o risco de transmissão por contato sexual; ε_{RT} - eficácia do inibidor de RT; ε_{IP} - eficácia do inibidor de IP; ad - probabilidade de continuar tomando o medicamento; nad - probabilidade de continuar não tomando o medicamento, como pode ser retratado na tabela 5:

3.2.2 Iteração do Modelo

A simulação do modelo acontece em dois passos, já que a dinâmica viral é mais rápida que a dinâmica de transmissão da doença. A transmissão ocorre uma vez por dia e o modelo de dinâmica viral é iterado dez vezes por dia. A cada passo de simulação, acontece primeiro a transmissão, depois cada indivíduo infectado "decide" se tomará ou não o medicamento, e após a dinâmica viral é simulada por dez passos.

Tabela 3.6: Parâmetros da Simulação do modelo populacional.

Parâmetros	Valores
Gerais	
número de pessoas	200
núm. mín. de interações por pessoa	1
dias	100
Modelo Intra - Hospedeiro	
λ	0,019
d	0,001
ks	0,065e-3
kr	0,05e-30
fs	300
fr	240
δ	0,1
c	0,3
T	19
Modelo Inter - Hospedeiro	
a - atividade sexual	0,05 a 0,5
r - risco de transmissão	0,1 a 0,9
ε_{RT}	0 a 1
ε_{IP}	0 a 1
ad - adesão	0 a 1
nad - não adesão	0 a 1

Capítulo 4

Resultados

4.1 Modelos Intra - Hospedeiro

4.1.1 Dinâmica populacional na ausência de resistência

O objetivo desta primeira análise foi verificar se o modelo intra-hospedeiro implementado reproduzia os resultados descritos da literatura. Para isso, o modelo foi parametrizado com dois conjuntos de valores, obtidos por Stafford (2000). Este havia utilizado dados de carga viral de 10 pacientes recém-infectados para ajustar o modelo básico de Perelson (ver seção de Métodos), o qual descreve a dinâmica viral na ausência de resistência. Na Figura 4.1, os painéis da esquerda mostram as medidas de carga viral de dois pacientes (símbolos) e a curva gerada pelo modelo básico de Perelson, ajustado por Stafford, apenas os resultados de dois dos pacientes são apresentados, a título de ilustração, sendo estes os pacientes 5 e 8 de Stafford et al. (2000).

Na Figura 4.1, no lado direito, encontram-se as curvas de carga viral geradas pelo modelo I, com esta mesma parametrização. Comparado-as visualmente com os gráficos gerados por Stafford et al. (2000), vemos que a dinâmica obtida é semelhante, com um pico inicial alto, seguido de uma oscilação que tende a um valor de equilíbrio. No segundo paciente, esta oscilação é menor. Os valores de equilíbrio alcançados são equivalentes nos dois modelos. Assim, concluímos que o modelo estava corretamente implementado.

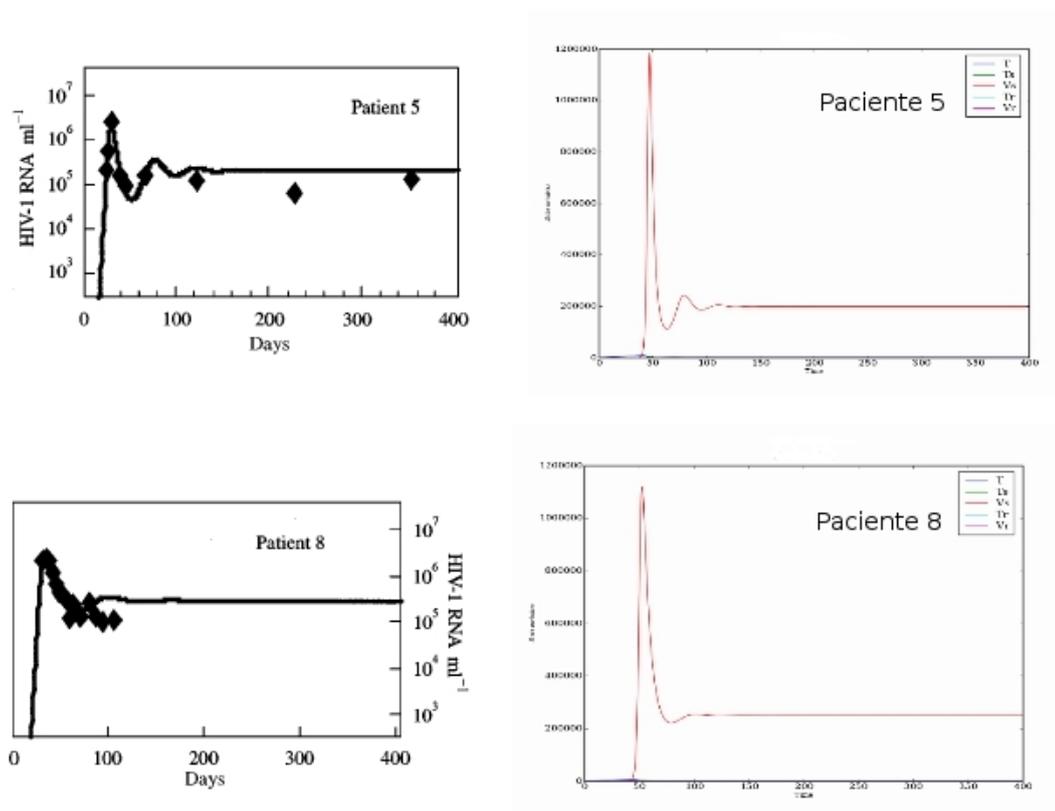


Figura 4.1: Análise comparativa do modelo I juntamente com os dados dos pacientes do estudo de Stafford, 2000. (Esquerda) Dados de carga viral de dois pacientes recém infectados (linha obtida pelo ajuste do modelo básico de Perelson) (Fonte: Stafford, 2000). Direita: Modelo I ajustado para os mesmos pacientes.

4.2 Dinâmica viral intra-hospedeiro com resistência

A Figura 4.2 mostra, à esquerda, o resultado da simulação na ausência de medicamento, e à direita, o resultado na presença de medicamento com dupla ação (IRT e IP), considerando uma moderada eficácia, ($E_{ip} = E_{rt} = 0.5$). Sem tratamento, o vírus resistente não persiste devido ao custo da resistência. Já com o medicamento, houve emergência e persistência de vírus resistentes.

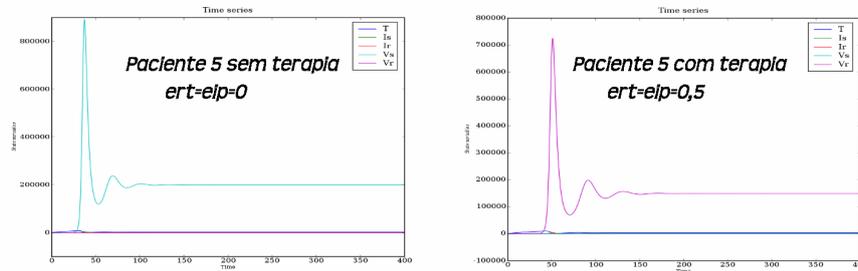


Figura 4.2: Dados do paciente 5, utilizando o Modelo I, no qual sem tratamento aparece o tipo viral sensível, enquanto que com tratamento aparece o tipo viral resistente.

Para avaliar o efeito da eficácia do tratamento na evolução da resistência, foram definidos valores para as duas eficácias (ε_{RT} e ε_{IP}), variando de 0 a 1, com um intervalo de 0,1 e experimentos numéricos foram realizados com cada valor, para observar a dinâmica viral dentro do hospedeiro. A variável de interesse final era a identidade do vencedor da competição entre variantes resistentes e selvagens, no equilíbrio. A Figura 4.3 mostra o resultado desta análise. Em verde, estão indicadas as combinações da eficácia para IRT e IP que resultaram em infecção por vírus selvagem (S), e, em azul, aquelas que resultaram do predomínio da variante resistente (R). Encontrou-se que a evolução de resistência só ocorreu para valores de eficácia acima de 0.3, independente de qual medicamento foi utilizado. Quando o medicamento era dado de forma combinada, a resistência evoluiu com valores

acima de 0,2 de eficácia.

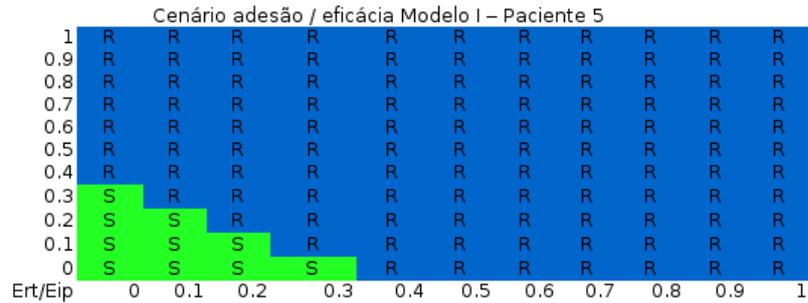


Figura 4.3: Análise de cenário do Modelo I com o paciente 5, onde R, equivale aos vírus resistentes e S aos vírus sensíveis.

O Modelo I não distingue entre os tipos de resistência, isto é, resistência a IRT ou a IP. Para melhor avaliar a evolução da resistência mediante dois tipos de tratamento, foi utilizado o Modelo II. O mesmo tipo de análise de cenário foi realizado com o Modelo II, e o resultado pode ser visto na Figura 4.6.

As Figuras 4.4 e 4.5 mostram os resultados de algumas simulações com o modelo II. Na primeira, o vírus duplamente resistente vence, após uma série de oscilações. Na segunda, o vírus duplamente sensível vence o cenário, também com um comportamento temporal parecido. Não foi observado coexistência entre os tipos virais, para os diversos valores das eficácias testados.

A Figura 4.6 mostra o resultado dos experimentos de competição usando diferentes valores de eficácia. Percebe-se que há uma predominância de um tipo viral ao longo de todos os cenários, praticamente. O vírus duplamente resistente (V_{RR}) predomina, com valores de eficácia para RT acima de 0,2, e com os valores de eficácia de IP variando de 0 a 0,9, sendo que para valores altos tanto para eficácia de RT quanto para de IP, há uma predominância do segundo tipo viral (V_{SS}) e com altíssimos valores, ε_{RT} entre 0,8 a 1 e $\varepsilon_{IP} = 0,9$, não há presença do vírus.

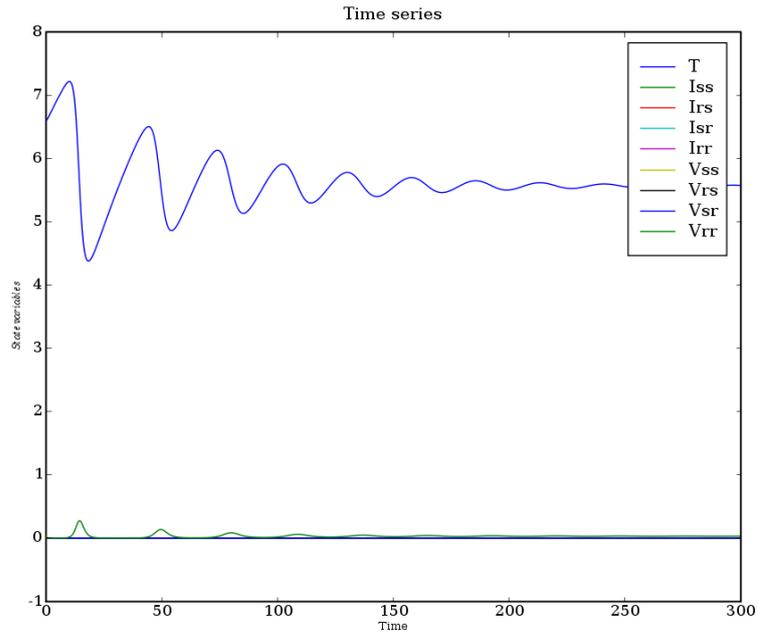


Figura 4.4: Cenário predominante, com o tipo V_{RR} predominante, para os valores de eficácia testados.

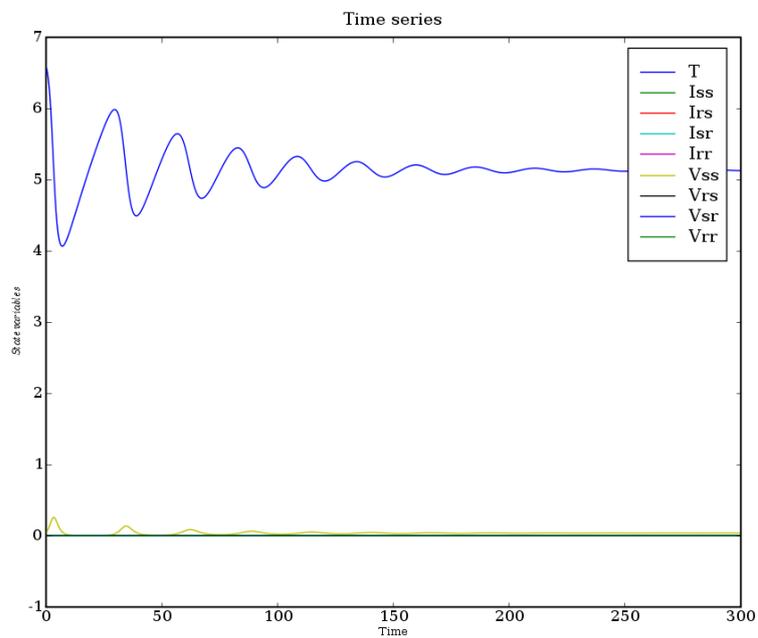


Figura 4.5: Cenário secundário, com o tipo V_{SS} predominante, para os parâmetros de eficácia testados.

Cenário adesão / eficácia Modelo II – Paciente 5

1	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.9	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.8	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.7	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.6	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.5	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.4	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.3	RS	RS	RS	RR	RR	RR						
0.2	SS	SS	SS	SR	SR	SR						
0.1	SS	SS	SS	SR	SR	SR						
0	SS	SS	SS	SR	SR	SR						
Ert/Eip	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	

Figura 4.6: Análise de cenário do Modelo II, com dados do paciente 5, na qual RR equivale aos vírus duplamente resistentes, SS aos vírus duplamente sensíveis, e SR aos vírus sensíveis a IRT e resistentes a IP, e RS aos vírus resistentes a IRT e sensíveis a IP.

4.2.1 Modelo Inter - Hospedeiro - Dinâmica

Nas análises do modelo inter-hospedeiro, o programa `hivnets.py` (Apêndice A) foi rodado de acordo com 4 cenários, como descrito na Tabela 3 da Metodologia. Para cada cenário, simulações seguiram um desenho fatorial com 5 comportamentos de adesão diferentes e 5 padrões de eficácia de tratamento, resultando em 100 combinações de parâmetros. Com 5 réplicas para cada, totalizou-se 500 simulações. Para cada simulação, as seguintes variáveis resposta foram registradas: tempo até toda a população se infectar; tempo até 50% da população se infectar; tipo(s) virais que persistiram na população. Estes dados foram dispostos numa tabela de 500 linhas. Posteriormente, com a finalidade de resumir esta tabela, foi gerada uma outra tabela resumida desta original, calculando médias entre as réplicas, sobre a qual foram feitas análises cujos resultados serão mostrados a seguir.

Dada a quantidade de simulações, apresentamos para cada cenário, um gráfico representante do resultado típico e outro com a situação menos usual.

O cenário 1, com $a = 0,5$ e $r = 0,9$, representa uma população com alta atividade e alto risco. Neste cenário, como na maioria das simulações, o vencedor foi o tipo viral V_S . Porém, para os valores de $ad = 0,9$ e $nad = 0,1$, retratando uma

Tabela 4.1: Descrição dos cenários, com os parâmetros de adesão/não-adesão (ad e nad), a (atividade social) e r (comportamento de risco).

Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
$a = 0,5$	$a = 0,5$	$a = 0,05$	$a = 0,05$
$r = 0,9$	$r = 0,1$	$r = 0,9$	$r = 0,1$
$ad = [0,5;0,9]$	$ad = [0,1;0,9]$	$ad = [0,9;0,9]$	$ad = [0,1;0,9]$
$nad = [0,5;0,1]$	$nad = [0,1;0,1]$	$nad = [0,9;0,1]$	$nad = [0,9;0,1]$

situação onde os pacientes aderem à terapia com 90% de chance, e 10% de chance de não a seguirem, houve coexistência dos tipos V_R e V_S , isto é, houve emergência e persistência de resistência. Ambos os resultados são apresentados na Figura 4.7.

A Figura 4.8 mostra o tempo até infectar toda a população, considerando os diferentes padrões de adesão e de tratamento anti-retroviral, para o cenário 1. Como pode ser visto, a população com alta adesão ($ad++$ e $nad-$) é aquela na qual a epidemia se disseminou (espalhou) de forma mais lenta. Dentre estes padrões de adesão, o atraso maior ocorreu quando a população estava recebendo terapia combinada, mesmo que com baixa eficácia (ε_{RT+} e ε_{IP-} ; ε_{RT+} e ε_{IP+} ; ε_{RT-} e ε_{IP+}).

No Cenário 2, que apresenta valores de $a = 0,5$ e $r = 0,1$, o que indica uma alta atividade e um baixo risco, igualmente obteve-se dois resultados qualitativamente diferentes. Na maioria das simulações, o tipo viral predominante foi o V_S , como é retratado na Figura 4.9, B, no lado direito. Porém, quando a adesão é alta observa-se a coexistência dos tipos virais V_S e V_R na população, ao longo de todos os tipos de combinações de terapia.

A Figura 4.10 mostra o tempo até infectar toda a população, em função dos diferentes padrões de adesão e combinações da terapia. Assim como no Cenário 1, a população com alta adesão ($ad++$ e $nad-$) também foi aquela na qual a epidemia se disseminou de uma maneira mais lenta. Igualmente, na análise do Cenário 1,

Tabela 4.2: Resultados concatenados, sem as réplicas, da simulação da dinâmica intra-hospedeiro, Parte 1.

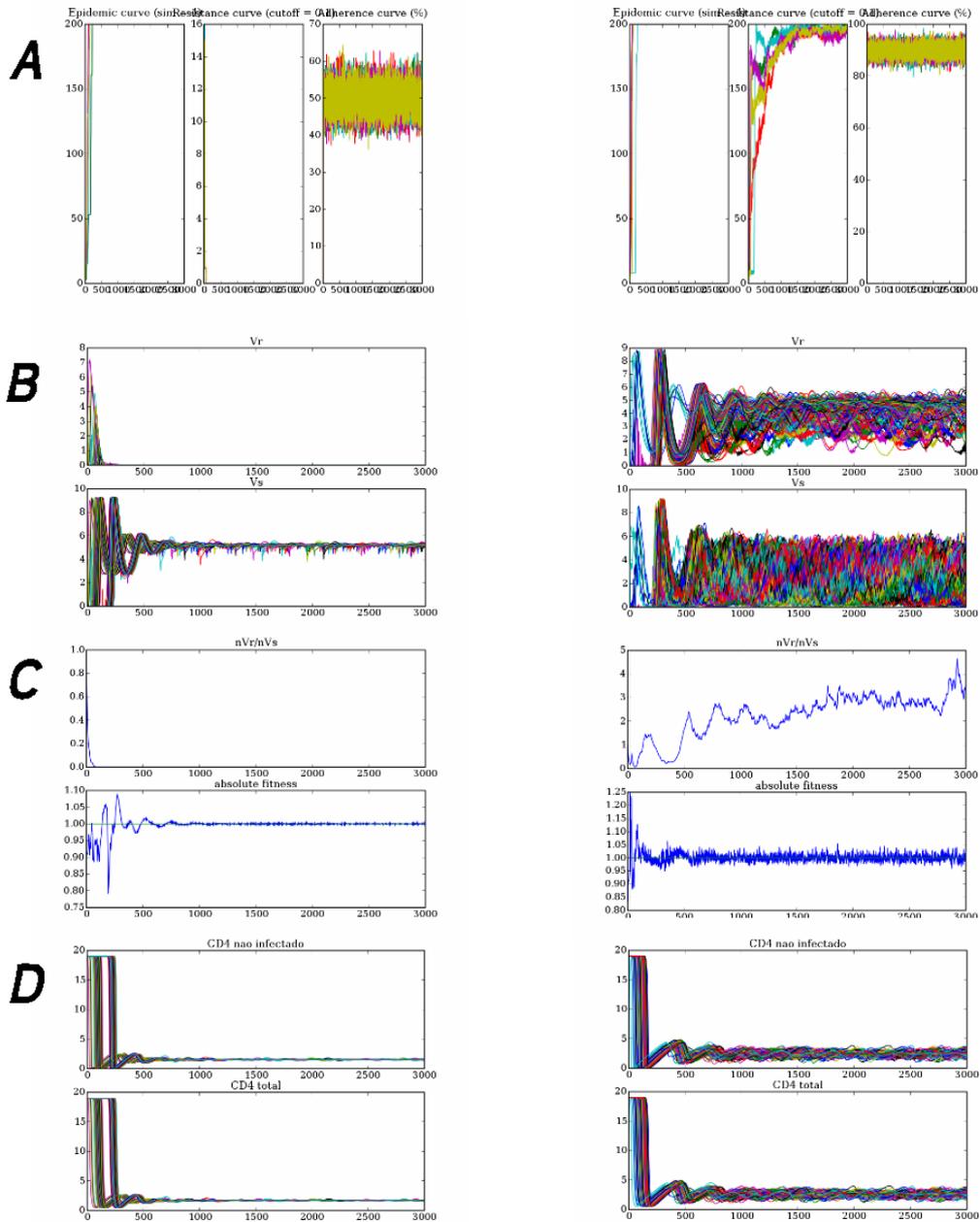
a	Γ	ϵ_{RT}	ϵ_{IP}	ad	nad	Vencedor	Tempo	CD4	Tempo até 50% Infectados
0,5	0,9	0,7	0,0	0,1	0,1	V_S	304,6	1,53544	549,6
0,5	0,9	0,7	0,3	0,1	0,1	V_S	324,2	1,53536	673,6
0,5	0,9	0,7	0,7	0,1	0,1	V_S	334	1,5352	374,4
0,5	0,9	0,3	0,7	0,1	0,1	V_S	303,4	1,53518	1058,4
0,5	0,9	0,0	0,7	0,1	0,1	V_S	292,8	1,53532	669,6
0,5	0,9	0,7	0,0	0,1	0,9	V_S	325,2	1,53522	564,4
0,5	0,9	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	284	1,5354	838,8
0,5	0,9	0,7	0,7	0,1	0,9	V_S	286,4	1,5353	795,6
0,5	0,9	0,3	0,7	0,1	0,9	V_S	293,2	1,5286	1234,2
0,5	0,9	0,0	0,7	0,1	0,9	V_S	328,8	1,49918	461,8
0,5	0,9	0,7	0,0	0,5	0,5	V_S	299,8	1,53652	1176,8
0,5	0,9	0,7	0,3	0,5	0,5	V_S	331	1,53638	734,8
0,5	0,9	0,7	0,7	0,5	0,5	V_S	299	1,53774	655
0,5	0,9	0,3	0,7	0,5	0,5	V_S	326,4	1,53766	346,6
0,5	0,9	0,0	0,7	0,5	0,5	V_S	317,8	1,53636	418,2
0,5	0,9	0,7	0,0	0,9	0,1	V_S/V_R	1364,6	2,15424	1127,6
0,5	0,9	0,7	0,3	0,9	0,1	V_S/V_R	2773,2	2,31406	1123
0,5	0,9	0,7	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,49756	898,8
0,5	0,9	0,3	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,46886	2126,8
0,5	0,9	0,0	0,7	0,9	0,1	$V_S/- -V_R$	1303	2,16118	900
0,5	0,9	0,7	0,0	0,9	0,9	V_S	453	1,70896	948,6
0,5	0,9	0,7	0,3	0,9	0,9	V_S	395	1,7697	847,6
0,5	0,9	0,7	0,7	0,9	0,9	V_S	528,8	1,82228	1384,4
0,5	0,9	0,3	0,7	0,9	0,9	V_S	413,6	1,7732	1491,8
0,5	0,9	0,0	0,7	0,9	0,9	V_S	384,2	1,69886	600,2
0,5	0,1	0,7	0,0	0,1	0,1	V_S	305	1,53522	768,8
0,5	0,1	0,7	0,3	0,1	0,1	V_S	334,6	1,53524	308,4
0,5	0,1	0,7	0,7	0,1	0,1	V_S	299,6	1,5352	499,6
0,5	0,1	0,3	0,7	0,1	0,1	V_S	298,4	1,53516	810,2
0,5	0,1	0,0	0,7	0,1	0,1	V_S	298,2	1,62078	1023,8
0,5	0,1	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	296,4	1,53534	759,2
0,5	0,1	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	301,6	1,5327	1141,6
0,5	0,1	0,7	0,7	0,1	0,9	V_S	288,4	1,53534	549,2

Tabela 4.3: Continuação da tabela anterior.

a	r	ϵ_{RT}	ϵ_{IP}	ad	nad	Vencedor	Tempo	CD4	Tempo até 50% Infectados
0,5	0,1	0,3	0,7	0,1	0,9	V_S	289,8	1,54062	1143,2
0,5	0,1	0,0	0,7	0,1	0,9	V_S	298,2	1,58498	1585,6
0,5	0,1	0,7	0,0	0,5	0,5	V_S	303	1,53596	1157,4
0,5	0,1	0,7	0,3	0,5	0,5	V_S	359,4	1,5371	188,2
0,5	0,1	0,7	0,7	0,5	0,5	V_S	361,8	1,53656	225,6
0,5	0,1	0,3	0,7	0,5	0,5	V_S	314,8	1,53738	1026,6
0,5	0,1	0,0	0,7	0,5	0,5	V_S	305,6	1,53288	792,8
0,5	0,1	0,7	0,0	0,9	0,1	V_S/V_R	1766,2	2,1581	819
0,5	0,1	0,7	0,3	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,36202	1105,2
0,5	0,1	0,7	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,48688	565,2
0,5	0,1	0,3	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	1983,2	2,34088	981,6
0,5	0,1	0,0	0,7	0,9	0,1	$V_S/- -V_R$	1028,2	3,749	1416,2
0,5	0,1	0,7	0,0	0,9	0,9	V_S	364,8	1,67632	850,6
0,5	0,1	0,7	0,3	0,9	0,9	V_S	503	1,73766	606,8
0,5	0,1	0,7	0,7	0,9	0,9	V_S	601	1,8405	568,8
0,5	0,1	0,3	0,7	0,9	0,9	V_S	358,8	1,74078	904,6
0,5	0,1	0,0	0,7	0,9	0,9	V_S	401,4	1,71574	485,4
0,05	0,9	0,7	0,0	0,1	0,1	V_S	284	3,3628	3000
0,05	0,9	0,7	0,3	0,1	0,1	V_S	285,6	1,53872	2812,8
0,05	0,9	0,7	0,7	0,1	0,1	V_S	308,2	1,69896	3000
0,05	0,9	0,3	0,7	0,1	0,1	V_S	284	1,4753	3000
0,05	0,9	0,0	0,7	0,1	0,1	V_S	289,2	1,531	3000
0,05	0,9	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	292,2	1,58584	2950,2
0,05	0,9	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	300,2	1,59312	2946,6
0,05	0,9	0,7	0,7	0,1	0,9	V_S	285,6	1,83648	3000
0,05	0,9	0,3	0,7	0,1	0,9	V_S	288,4	1,7708	3000
0,05	0,9	0,0	0,7	0,1	0,9	V_S	299,8	1,53722	3000
0,05	0,9	0,7	0,0	0,5	0,5	V_S	286,8	1,6914	3000
0,05	0,9	0,7	0,3	0,5	0,5	V_S	296,8	1,5922	2817
0,05	0,9	0,7	0,7	0,5	0,5	V_S	296,4	1,70388	2604
0,05	0,9	0,3	0,7	0,5	0,5	V_S	288,4	1,62076	2992,2
0,05	0,9	0,0	0,7	0,5	0,5	V_S	294,6	1,80814	3000
0,05	0,9	0,7	0,0	0,9	0,1	V_S/V_R	1480,8	2,22116	2589,2

Tabela 4.4: Cont.

a	r	ϵ_{RT}	ϵ_{IP}	ad	nad	Vencedor	Tempo	CD4	Tempo até 50% Infectados
0,05	0,9	0,7	0,3	0,9	0,1	V_S/V_R	1026,2	3,52004	2853,2
0,05	0,9	0,7	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,79462	3000
0,05	0,9	0,3	0,7	0,9	0,1	$V_S/- -V_R$	1265,6	2,30172	3000
0,05	0,9	0,0	0,7	0,9	0,1	V_S	686,2	2,09182	3000
0,05	0,9	0,7	0,0	0,9	0,9	V_S	312,2	1,86962	3000
0,05	0,9	0,7	0,3	0,9	0,9	V_S	460,4	1,92766	3000
0,05	0,9	0,7	0,7	0,9	0,9	V_S	394,2	2,02588	2915
0,05	0,9	0,3	0,7	0,9	0,9	V_S	393,4	1,94504	2967,4
0,05	0,9	0,0	0,7	0,9	0,9	V_S	320,8	1,8631	3000
0,05	0,1	0,7	0,0	0,1	0,1	V_S	288,4	1,53842	3000
0,05	0,1	0,7	0,3	0,1	0,1	V_S	286	1,70424	3000
0,05	0,1	0,7	0,7	0,1	0,1	V_S	287,6	1,5445	3000
0,05	0,1	0,3	0,7	0,1	0,1	V_S	285,2	1,70932	3000
0,05	0,1	0,0	0,7	0,1	0,1	V_S	291,8	1,67342	3000
0,05	0,1	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	284	1,67926	2986,2
0,05	0,1	0,7	0,3	0,1	0,9	V_S	357,2	1,5346	1390
0,05	0,1	0,7	0,7	0,1	0,9	V_S	298,2	1,63416	2800,6
0,05	0,1	0,3	0,7	0,1	0,9	V_S	284	1,56122	2930,8
0,05	0,1	0,0	0,7	0,1	0,9	V_S	284	1,57252	3000
0,05	0,1	0,7	0,0	0,5	0,5	V_S	284	1,8033	3000
0,05	0,1	0,7	0,3	0,5	0,5	V_S	284	1,53778	3000
0,05	0,1	0,7	0,7	0,5	0,5	V_S	292,6	1,68656	3000
0,05	0,1	0,3	0,7	0,5	0,5	V_S	306,2	1,8273	2991,8
0,05	0,1	0,0	0,7	0,5	0,5	V_S	284	1,53844	3000
0,05	0,1	0,7	0,0	0,9	0,1	$V_S/- -V_R$	743,2	2,27154	2450,2
0,05	0,1	0,7	0,3	0,9	0,1	V_S/V_R	1019,4	2,9142	3000
0,05	0,1	0,7	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	3000	2,64112	3000
0,05	0,1	0,3	0,7	0,9	0,1	V_S/V_R	1717	2,55364	2795,2
0,05	0,1	0,0	0,7	0,9	0,1	$V_S/- -V_R$	1210,8	2,14814	2993,4
0,05	0,1	0,7	0,0	0,9	0,9	V_S	340,6	1,74858	3000
0,05	0,1	0,7	0,3	0,9	0,9	V_S	346	1,58384	3000
0,05	0,1	0,7	0,7	0,9	0,9	V_S	829	2,0232	1622,2
0,05	0,1	0,3	0,7	0,9	0,9	V_S	340,4	2,19088	3000
0,05	0,1	0,0	0,7	0,9	0,9	V_S	310	1,67662	3000



Cenário 1

Figura 4.7: Saídas do modelo inter-hospedeiro, no Cenário 1, considerando uma população com adesão intermediária ($ad = 0,5$ e $nad = 0,5$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.

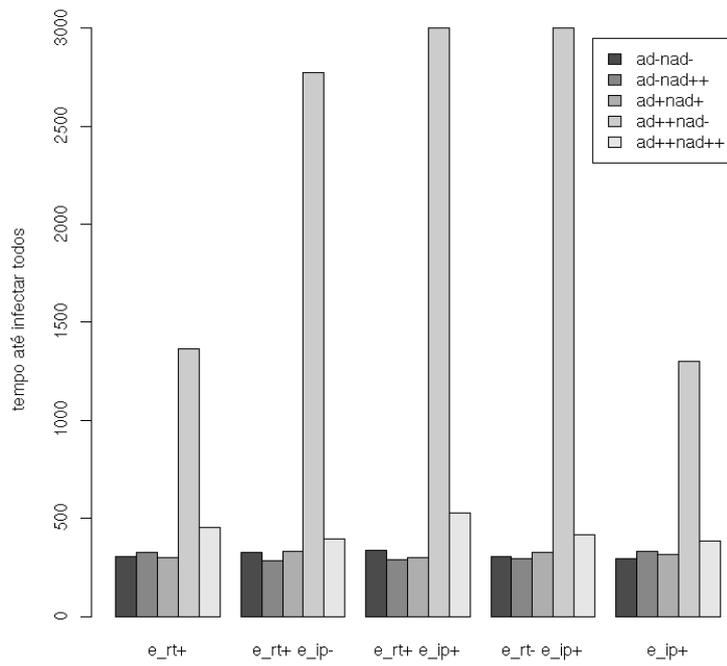
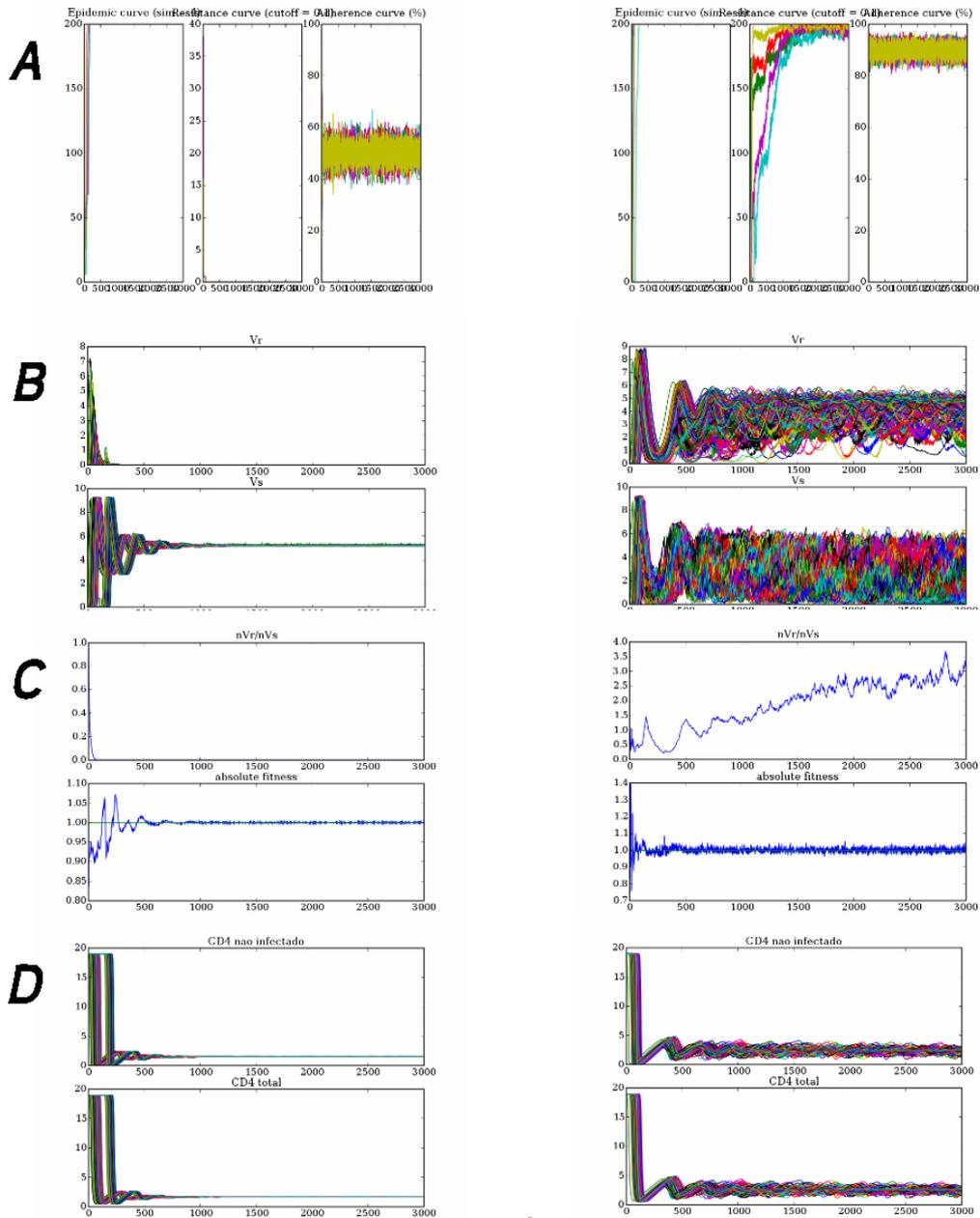


Figura 4.8: Tempo até infectar toda a população, Cenário 1, em função do perfil de adesão e tipo de tratamento.



Cenário 2

Figura 4.9: Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 2, considerando uma população com adesão baixa ($ad = 0,1$ e $nad = 0,1$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.

no Cenário 2, para este padrão de adesão alto, o atraso maior que pode ser identificado aconteceu enquanto a população era tratada com terapia combinada (ε_{RT+} e ε_{IP-} ; ε_{RT+} e ε_{IP+} ; ε_{RT-} e ε_{IP+}).

No Cenário 3, Figura 4.11, no qual a população apresenta uma atividade baixa e um comportamento de risco alto ($a = 0,05$ e $r = 0,9$), na maioria dos padrões de adesão testados, o tipo viral vencedor foi o V_S . Como foi visto nos outros cenários, em um dos padrões de adesão, ocorreu a coexistência dos dois tipos virais, V_S e V_R , quando os valores de ad e nad foram igual a $0,9$ e $0,1$, respectivamente. Também foi evidenciada a emergência e persistência da resistência, o que não acontece nos outros padrões de adesão, ao percorrer todas as propostas de terapia aqui citadas.

A Figura 4.12 mostra o tempo para que toda a população da rede fosse infectada, de acordo com os parâmetros do Cenário 3. Nestas simulações, o padrão de alta adesão ($ad++$ e $nad-$), juntamente com uma terapia combinada de IRTs e IPs, determinou o maior retardo da epidemia.

Finalmente no Cenário 4, Figura 4.13, cuja população apresenta uma atividade baixa e um comportamento de risco baixo ($ad = 0,05$ e $r = 0,1$), também há a ocorrência de dois padrões de vencedores deste cenário, tanto para os tipos de adesão propostos quanto para as combinações de terapia ARV aqui testadas. Para a maioria dos padrões de adesão propostos e ao longo de todas as combinações de tratamento avaliadas, o tipo viral V_S foi o vencedor. Entretanto, para o padrão de adesão alto, ($ad++$ e $nad-$), também ocorreu a coexistência entre os tipos V_S e V_R , como nos outros cenários anteriores, para todos os tipos sugeridos de terapia ARV, juntamente com a emergência e persistência de resistência.

Agora, já na Figura 4.14, que indica o tempo até infectar toda a popula-

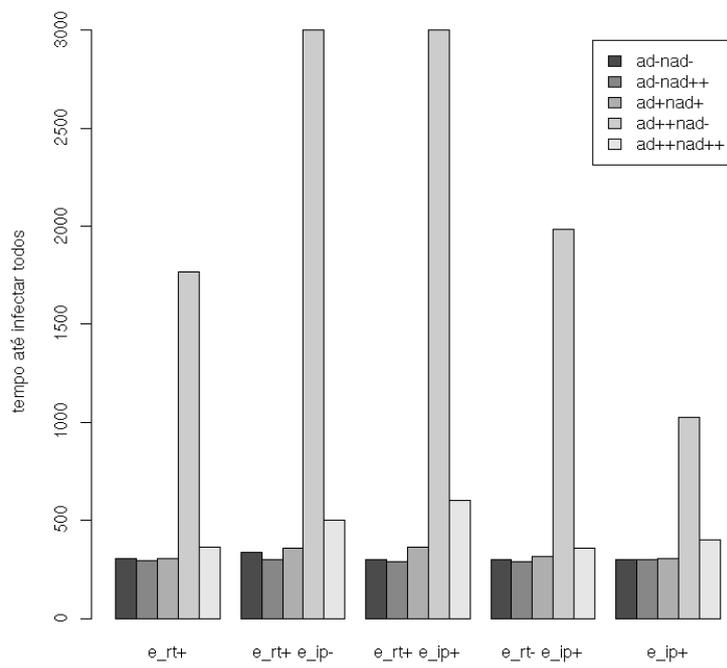
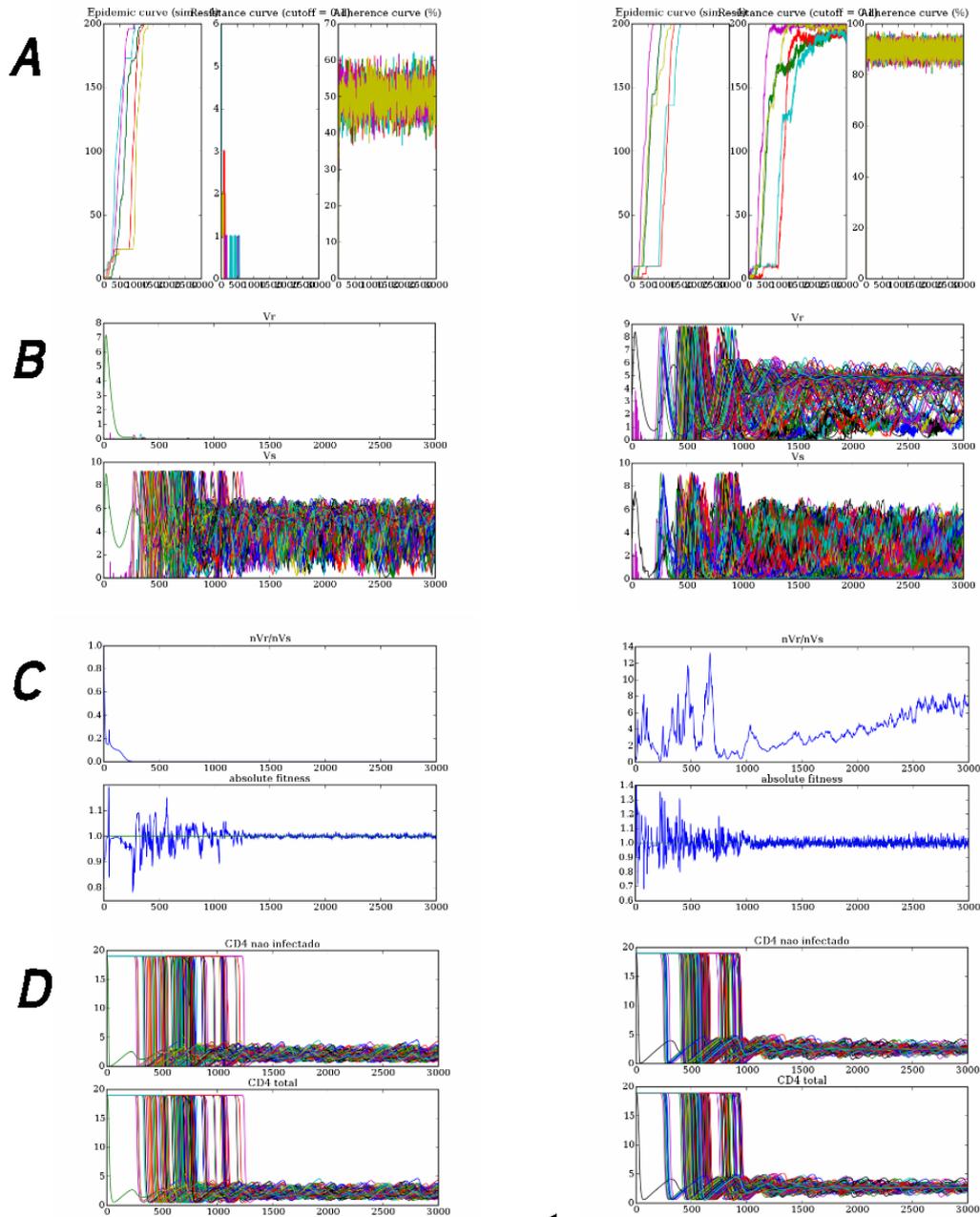


Figura 4.10: Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 2, ver Tabela 9.



Cenário 3

Figura 4.11: Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 3, considerando uma população com adesão alta ($ad = 0,9$ e $nad = 0,9$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.

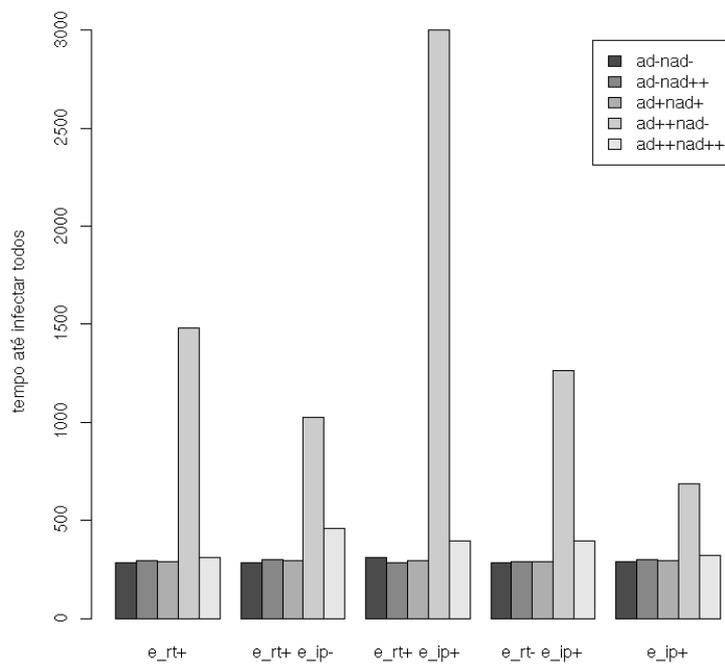
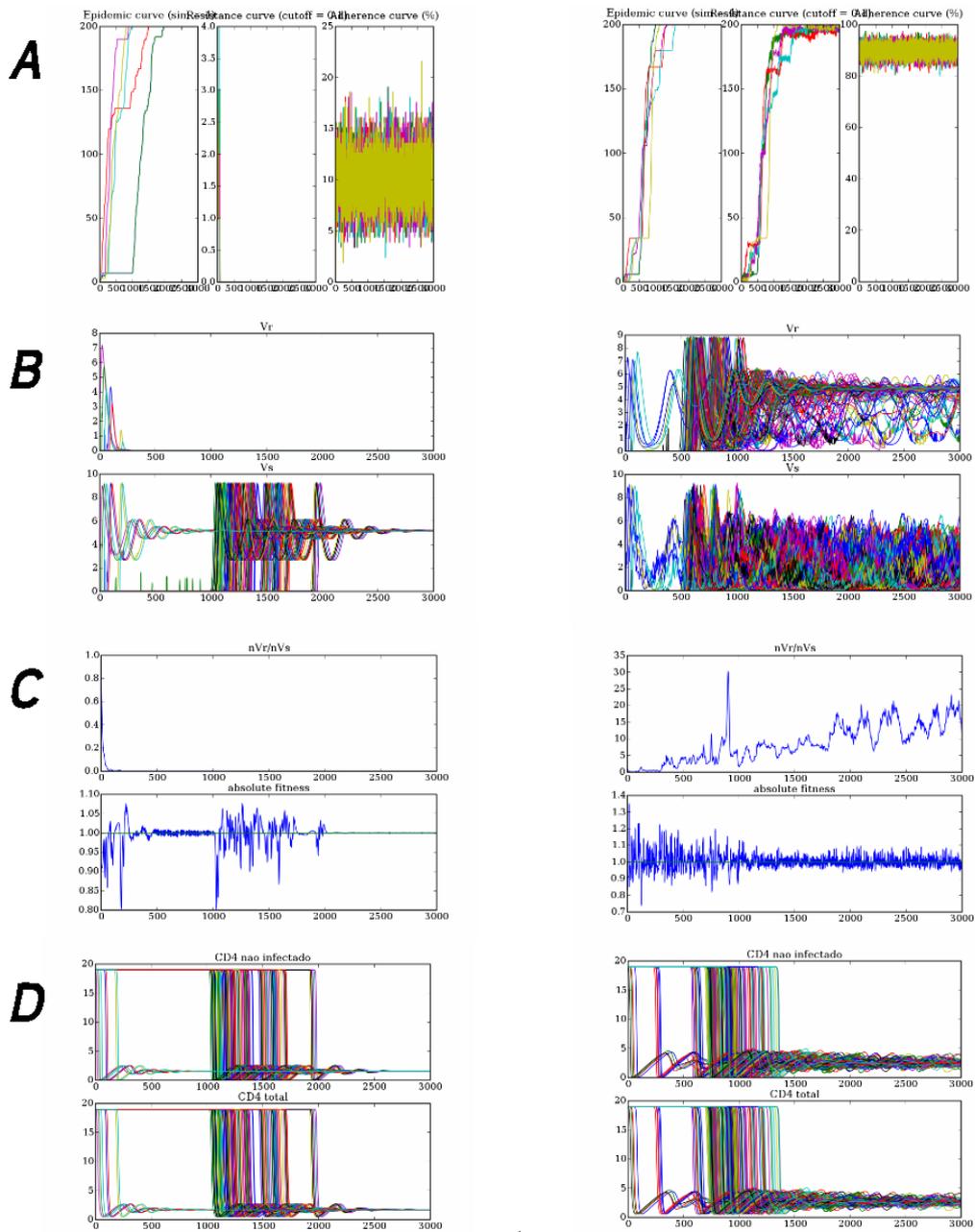


Figura 4.12: Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 3, ver Tabela 9.



Cenário 4

Figura 4.13: Resultados da dinâmica inter-hospedeiro, Cenário 4, considerando uma população com adesão baixa ($ad = 0,1$ e $nad = 0,9$ - lado esquerdo) e alta adesão ($ad = 0,9$ e $nad = 0,1$ - lado direito). A) Gráficos com a curva epidêmica, curva epidêmica de indivíduos infectados por V_R e porcentagem de pessoas aderindo à terapia; B) Quantidade de V_S ou V_R na população. C) Série temporal da razão V_S/V_R , e D) séries temporais de CD4 não infectado.

ção, para os parâmetros do Cenário 4, também ocorre algo parecido com os outros cenários anteriores. O padrão de adesão alto (ad++ e nad-) retarda o tempo da infecção para todas as combinações de terapia propostas, fato este que corrobora a questão de que uma alta adesão determinou uma maior sobrevida do paciente, embora também possa provocar resistência.

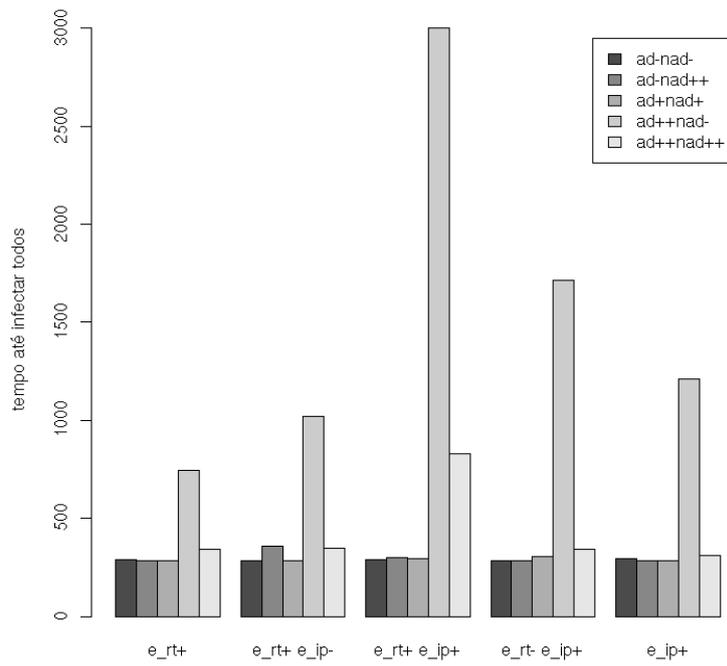


Figura 4.14: Resultados das análises sobre o tempo total da infecção do Cenário 4, ver Tabela 9.

Capítulo 5

Discussão

5.0.2 Uso de IBMs - Modelos de base individual.

Ao se usar a modelagem matemática como ferramenta para modelar sistemas biológicos, é preciso especificar pressupostos, que na maioria das vezes não condizem com a realidade do sistema estudado. Em modelos clássicos, como o de Lotka-Volterra, por exemplo, geralmente se assume que todos os indivíduos numa população são idênticos entre si e podem ser agrupados igualmente. Porém, isto obviamente não ocorre, já que cada ser é diferente, no mínimo, em termos biológicos de sua fisiologia e comportamento (De Angelis e Gross, 1992).

Um outro aspecto comumente ignorado é a localização dos indivíduos no espaço, o que é importante quando um dado organismo é afetado primariamente por outro organismo que está espacialmente e/ou temporalmente na sua vizinhança. Modelos sem dependência espacial assumem que todos membros da população possuem uma mesma influência sobre os demais membros da população (De Angelis e Gross, 1992).

No contexto da transmissão de DSTs, tanto a heterogeneidade dos indivíduos (comportamento, fisiologia, etc) quanto a localização destes no espaço social, são importantes determinantes da dinâmica epidemiológica, e do risco individual, sendo assim um problema candidato a estratégias alternativas de modelagem.

Como também, os componentes que envolvem a dinâmica da infecção viral do HIV e o sistema imune são multifatoriais. Justamente por isso, os princípios que governam a dinâmica e o desfecho da infecção não podem ser compreendidos apenas por discussões verbais. Sendo assim, os modelos de base individual são uma ferramenta essencial para capturar um conjunto de pressupostos, desenvolvendo-os e encaminhando-os até lógicas e precisas conclusões (?).

Neste trabalho, foi escolhida uma alternativa, na forma de modelos de base individual (IBM). Os IBMs - Individual Based Models - têm como unidade de concepção, o indivíduo (ao invés da população - como nos modelos tradicionais). Uma vantagem desta mudança de escala é que o modelo é contruído na escala das observações e dados, o que facilita incorporação explícita dos mecanismos que determinam a dinâmica do sistema, permitindo a descrição dos mecanismos reais, como também o processo que determina as taxas vitais das diferentes classes de indivíduos que compõem as populações tratadas. Eles têm servido de base para desenvolver teorias de ecologia populacional que se propõem numericamente testáveis e/ou amplamente genéricas, focando na essência do processo modelado, ou no detalhamento do mesmo (De Angelis e Gross, 1992).

Porém, os IBMs tendem a ser mais complexos. Sua complexidade pode constituir, muitas vezes, sua principal desvantagem. Especialmente por agrupar uma grande quantidade de indivíduos, os IBMs podem ser tão complexos que o seu autor perde a habilidade de compreensão de como um mecanismo particular opera com grandes quantidades de detalhes, interagindo com os mecanismos incutidos no próprio modelo. Os modelos também podem ser tão complexos que chegam a se tornar essencialmente não-testáveis, já que para se testar um IBM qualquer observação pode ser incorporada pelo modelo, simplesmente alterando algumas poucas funções ou valores de parâmetros (De Angelis e Gross, 1992).

Devido à grande quantidade de detalhes, os IBMs têm um grande "apetite" por dados que pode exceder a nossa habilidade de satisfazê-lo. Uma provável consequência deste problema seria a perda da testabilidade: o modelo poderia conter uma descrição mais detalhada do fenômeno ao invés daquela que poderia ser proposta por observação e experimento e, como resultado, teria um excesso de parâmetros livres para formar tais observações do modelo (De Angelis e Gross, 1992).

O modelo aqui desenvolvido, para ser adaptado à um problema real, é também "faminto" de dados. São necessários dados de dinâmica viral e de dinâmica social. Porém, como dito anteriormente, a vantagem da construção destes modelos é que ele pode ser validado por partes, isto é, podemos validar o componente intra-hospedeiro com dados clínicos e, separadamente, validá-lo com dados de comportamento social e sexual. É claro, que cada componente destes em si, é bastante complexo, e poderiam ser ainda mais subdivididos em componentes a serem validados. Por exemplo, para o modelo individual, precisaríamos conhecer a interação da dinâmica viral, na presença dos diversos esquemas terapêuticos, acoplando ainda o problema da adesão.

5.0.3 Visão geral dos Resultados.

Em termos gerais, os modelos propostos neste estudo descrevem a dinâmica populacional de variantes resistentes e sensíveis do vírus HIV-1 em uma população. Iniciou-se com os modelos intra-hospedeiro, buscando entender o efeito do medicamento na evolução de resistência, e depois passamos para o modelo inter-hospedeiro, que simula a disseminação em uma rede de pessoas.

Vale ressaltar que os inibidores de RT interferem no processo de transcrição reversa do RNA viral em cDNA e evitam que o vírus infecte a célula, e os inibidores

de protease impedem a montagem de novos vírus infecciosos ao eclodirem de uma célula infectada (?).

5.0.3.1 Modelos Intra-hospedeiros.

No modelo intra-hospedeiro, na ausência do tratamento, o tipo viral que predominou na infecção foi sempre o vírus selvagem, como esperado. Na presença do tratamento, tanto IRT quanto IP, o tipo viral que predominou foi o resistente, mesmo para eficácias relativamente baixas.

Valores crescentes de eficácia se mostraram associados com a manutenção do vírus resistente. Não observamos assim, a curva proposta por Bangsberg et al. (2004a), com redução de resistência para valores altos e baixos de eficácia/adesão. Isto se justifica pelo fato de que baixa resistência em valores altos de adesão provém da pequena população viral e baixa probabilidade de emergência de mutações favoráveis (o que depende do tamanho populacional das variantes virais). Como no modelo aqui proposto, as mutações já existiam no início, então este mecanismo de inibição de resistência não ocorreu. Temos assim, apenas o componente de seleção natural de variantes pré-existentes, o que indica que há evolução ao longo de 100 dias, ou seja, nas primeiras fases da síndrome.

O modelo II foi proposto como uma versão mais detalhada do modelo I, no qual eram desmembradas as categorias de resistência de IP e RT, isto é, discriminamos entre sensíveis, mono-resistentes e duplo-resistentes.

Os resultados do Modelo II obtidos foram semelhantes aos observados com o modelo I. Ao se administrar um tratamento com eficácia de IP e IRT inferior a 0,3, o tipo viral que predomina no sistema é o duplamente sensível. Já ao se administrar uma droga com eficácia de IRT acima de 0,3 e de IP inferior a 0,3, o tipo viral

predominante é o resistente a RT e sensível a IP. Ao contrário, se fosse ministrada uma droga com eficácia de IRT abaixo de 0,3 e com eficácia de IP acima de 0,3, o tipo viral predominante é sensível a IRT e resistente a IP. E finalmente, quando as eficácias das drogas ministradas forem ambas acima de 0,3, o tipo resistente que predomina no sistema é o duplamente resistente. Neste modelo, também não observamos redução da resistência para valores altos de eficácia, pelos mesmos motivos explicitados acima.

5.0.3.2 Modelo Inter-Hospedeiro

Os quatro cenários epidemiológicos analisados representaram populações com comportamentos de risco distintos, em termos de probabilidade de encontros sexuais, e comportamento de risco. Independente do cenário, o mesmo padrão geral da análise intra-indivíduo foi obtido (apesar do aumento da complexidade da forma de como a adesão e a eficácia foram modeladas). Em populações com adesão baixa intermediária, o tipo vencedor era sempre o vírus sensível, enquanto que para níveis altos de adesão, na presença da terapia, os tipos virais selvagens e resistentes predominaram.

5.0.4 Crítica ao Modelo Proposto.

Os modelos aqui propostos, partem de uma série de simplificações, tanto nos modelos intra-hospedeiros, quanto no modelo inter-hospedeiro. Na parte referente aos modelos intra-hospedeiro, consideramos neste trabalho, uma população homogênea, sem diferenciações de sexo, estratificações de idade, e até mesmo de preferências sexuais (homossexuais e afins). E também não detalhamos toda a gama de inibidores anti-HIV existentes no mercado, tratando apenas dos inibidores de RT e Protease, que compõem a HAART. Existem trabalhos que abordam tanto a estratificação da população em IBMs, que complicam e detalham ainda

mais os modelos propostos pelos mesmos, como Abbas et al. (2007) e Stilianakis e Schenzle (2006).

Neste trabalho, o modelo intra-hospedeiro foi formulado assumindo uma população de vírus primariamente homogênea (com um tipo selvagem de vírus) e posteriormente com dois ou mais tipos de vírus sensíveis ou resistentes a determinadas drogas. Entretanto, sabe-se que a população de vírus numa pessoa infectada não é homogênea, existindo assim uma constante emergência e reposição de novas variantes virais com diferentes taxas de infecção que sofrem um processo de seleção de quase-espécies dentro do organismo do indivíduo. Tal processo é hospedeiro-específico e envolve a interação do vírus com células T CD4 +, especificamente com a estrutura da superfície celular. Processo este que é diferente do que ocorre na transmissão do vírus em uma rede de indivíduos (Stilianakis e Schenzle, 2006).

Compreender a evolução do HIV dentro do hospedeiro, seria interessante para desenvolver métodos sensíveis de tomadas de medida da carga viral no sangue e no tecido linfóide, modelo este que foi proposto recentemente por Stilianakis e Schenzle (2006). Para o modelo aqui em questão, o que poderia ser feito para implementar uma evolução intra-hospedeiro, seria aumentar o tempo que o modelo é rodado, para perceber o comportamento dos vários tipos virais (quasi-espécies), e incorporar mecanismos estocásticos de geração de variabilidade, permitindo assim, acrescentar observações e adicionar modificações que poderiam melhorar o modelo proposto neste trabalho sobre a evolução do HIV-1, intra-hospedeiro.

E uma outra implementação do modelo poderia ser feita relacionando a dinâmica das células infectadas latentes, já que o HIV se integra no genoma do hospedeiro, deixando a célula infectada não afetada, tornando-se assim um reservatório viral. Isto acontece devido a maioria das células produtivas e infectadas possuírem um período relativamente curto de tempo de vida, como também muitas

células são infectadas latentemente e podem viver durante muito tempo (?).

Entretanto, a erradicação do vírus por terapia antiretroviral ainda não é possível durante a vida do hospedeiro. E isto ocorre porque a administração contínua de drogas está associada com alguns problemas relacionados aos efeitos colaterais e com o desenvolvimento de resistência às drogas, mas esforços em pesquisas recentes tem sido direcionados a encontrar um regime terapêutico que mine a resposta imune-específica do HIV (?).

Em relação ao modelo inter-hospedeiro, neste foi só implementada a dinâmica dos vírus resistentes e selvagens numa população, num período curto de tempo, que indicaria a fase da primeira até no máximo segunda fase da infecção. E uma das sugestões para melhorar e detalhar este modelo, seria incluir na dinâmica intra-hospedeiro todos os tipos virais propostos no modelo II e aumentar o tempo da infecção para AIDS propriamente dita, ou seja, um período de 10 anos aproximadamente, o que permitiria estudar a evolução da resistência do HIV-1, de como ele se comportaria em relação a quais mutações poderiam surgir em sua estrutura. Além de representar períodos da infecção, passando da fase assintomática para a aguda, e para as posteriores, até chegar à AIDS propriamente dita, estabelecendo assim, modelos de evolução gradual, para testar a evolução da resistência e o comportamento do modelo, como na estratificação em das quatro fases de infecção do HIV, proposta por Orroth et al. (2007).

Outra sugestão de implementação interessante, seriam modelos para verificar se "drug holidays" são viáveis ao tratamento e o quanto interferem ou melhoram a sobrevivência daqueles que fazem uso dos mesmos (Wu et al., 2007). Como foi feito no trabalho de Orroth et al. (2007), os tipos de relações sexuais existentes no modelo poderiam ser diferenciadas, tais como relações heterossexuais entre pessoas casadas, de curta duração e com profissionais do sexo. Porém poderia-se estratificar

ainda mais os tipos de contato sexual se incluíssem os homossexuais, tanto masculinos como femininos.

5.0.5 Possíveis usos futuros do modelo.

Alguns possíveis usos e encaminhamentos para o modelo aqui proposto, em termos gerais, compreenderiam a avaliação de algumas intervenções de terapia anti-retroviral, por exemplo. Neste caso, poderiam ser propostas algumas avaliações reais de intervenções da terapia ARV para HIV-1, a curto e a longo prazo para algumas populações específicas, a modelagem matemática entra aqui como uma importante ferramenta que ajuda na confecção de novas estratégias de programas de tratamento e na compreensão dos benefícios e limitações que estas estratégias de prevenção representam (Wu et al., 2007).

Um outro uso para o modelo inter-hospedeiro aqui proposto seria alimentá-lo com dados de uma rede sexual real. Esta possibilidade seria viável, se dispusermos de uma base de dados para alimentar o modelo com dados de um cenário real, tal como fizeram Orroth et al. (2007), em um estudo recente na África. Com esta implementação poderíamos propor algumas políticas de tratamento para o HIV/AIDS, com regimes diferentes de drogas sendo testados através do modelo. Esta implementação provavelmente será um dos próximos passos na continuação do trabalho (Ver em perspectivas futuras).

Capítulo 6

Conclusão

Atualmente, na comunidade científica que trabalha com pesquisa na área de HIV/AIDS, existe um certo desânimo referente as pesquisas com vacinas efetivas contra o vírus, já que segundo David Baltimore, ganhador do prêmio Nobel em 1975, cientistas ainda não obtiveram grandes avanços em termos de prevenção contra a AIDS, ao longo de 25 anos de pesquisa. Mesmo que alguns especialistas cogitem a possibilidade de que uma vacina nunca seja encontrada, Baltimore ressalta que a batalha para desenvolver uma vacina contra a AIDS é importante demais para ser abandonada (Briggs, 2008).

A terapia antiretroviral surgiu logo após a descoberta da doença, como uma medida paliativa para tratar os sintomas e as infecções provocadas pela AIDS, primariamente. Remédios como AZT, Indinavir e Ritonavir hoje são usados para o tratamento da pandemia em países que instituíram o acesso gratuito da população, como também naqueles países em que se paga pelo tratamento. Usar a terapia como um método de prevenção ou profilático para os soropositivos ainda é uma opção que algumas pessoas de poder consideram uma possibilidade viável.

Ao final deste trabalho, um modelo de dinâmica viral para variantes virais resistentes foi proposto e desenvolvido, como também um modelo de rede sexual foi gerado para se verificar o comportamento destas mesmas variantes virais re-

sistentes ao longo do tempo. Diferentes padrões de adesão e terapia ARV foram simulados, levando à identificação dos fatores que influenciavam na emergência e persistência de resistência viral.

O estudo do impacto da terapia ARV através de modelos matemáticos, é uma maneira de se fazer estimativas, previsões e até propor políticas de saúde para a epidemia da AIDS. Contudo, sabe-se que para se alcançar a cura da doença, e evitar o uso contínuo da medicação ao longo da vida dos soropositivos, se faz necessário uma união de interesses do campo de pesquisa da AIDS e de todos os profissionais envolvidos, estimulando assim o contato multidisciplinar de pacientes, médicos, psicólogos, biólogos e outros pesquisadores.

Percebe-se que é válido o esforço feito por vários cientistas mundialmente que trabalham na pesquisa com as drogas antiretrovirais mas, no entanto, todas as terapias, por melhores que sejam, ainda apresentam algum nível de toxicidade, geralmente são caras e exigem um uso contínuo ao longo da vida do paciente. Então a luta para se desenvolver uma vacina ainda é pertinente, já que os números referentes à pandemia continuam crescentes, e que a cura através do uso de drogas antiretrovirais e tratamentos alternativos ainda não foi alcançada.

Para se controlar a epidemia de HIV/AIDS, seja no Brasil, como em qualquer outro país, deve-se implantar uma política de prevenção, tratamento e pesquisa, conjunta, para que os esforços de vários profissionais e pesquisadores sejam integrados e somados, havendo assim uma redução nos números relacionados à epidemia. E tal fato deveria estar implícito num programa efetivo e viável de custo-benefício de utilização do dinheiro público destinado à pesquisa e ao tratamento antiretroviral. Por outro lado, um esforço comum precisaria ser feito igualmente, em prol do desenvolvimento de uma vacina, mesmo que a cura da AIDS ainda esteja longe de ser encontrada.

A principal contribuição desta dissertação é a construção de uma base em dois níveis de simulação de dinâmica do HIV, que permite assim integrar dinâmicas visando ao indivíduo e à população. Esperamos que seja útil como um instrumento neste processo.

Capítulo 7

Perspectivas Futuras

Um encaminhamento possível para o trabalho, referente à parte da dinâmica Intra-Hospedeiro, seria testar outros tipos de esquemas de tratamento, com tipos diferentes de inibidores ou outras alternativas de tratamento, tais como inibidores de acoplamento, inibidores de co-receptores, inibidores de entrada e fusão e até mesmo, os mais recentes inibidores do mercado, os de integrase. Uma outra possibilidade mais atual seria também abordar esquemas que envolvem três tipos de inibidores ou drogas diferentes, o qual poderia ser estruturado em um modelo SI de EDOs mais complexo.

Em relação ao modelo de dinâmica populacional, representada pelo modelo Inter-Hospedeiro, o que foi abordado neste trabalho foi um estudo ecológico da evolução do HIV/AIDS em uma rede sexual numa população homogênea de 200 indivíduos. Um dos modelos SI propostos foi estudado na rede, onde só havia a existência de dois tipos virais. Em um segundo momento, poderia ser implementada uma rede com os cinco tipos virais propostos pelo Modelo II, possibilitando assim, um modelo evolutivo para simular a evolução de mais tipos virais por um período de tempo maior, em uma rede sexual.

Outra possibilidade também seria parametrizar o modelo Inter-Hospedeiro, através de dados coletados de redes sexuais reais de portadores de HIV/AIDS. Por

exemplo, poder-se-ia coletar informações através de questionários egocêntricos, que focam o indivíduo e procuram saber dos seus parceiros sem citar nomes. Os parâmetros de comportamento de risco (r) e a atividade sexual (a), poderiam ser computados com os valores aproximados encontrados por este estudo, o que daria um formato muito real a esta dinâmica em rede, aqui proposta.

E um outro encaminhamento para o trabalho, seria simular o ambiente de infecção e a ação da terapia ARV em um sistema de realidade virtual, utilizando o programa X3D, proporcionando, assim, a imersão do usuário no desenrolar do processo da infecção do HIV no indivíduo e na ação da terapia ARV e seus vários tipos de inibidores através de um CAVE, ambiente este desenvolvido no LNCC (Trenhago et al., 2008.), baseado em um vídeo em três dimensões disponível na internet. Tal produto teria grande aplicação acadêmica e educacional.

Referências Bibliográficas

- Ume L Abbas, Roy M Anderson, e John W Mello. Potential impact of antiretroviral chemoprophylaxis on hiv-1 transmission in resource-limited settings. **PLoS ONE**, 2:1–11, 2007.
- R. M. Anderson e R. M. May. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. Oxford University Press, USA, 1992.
- Rebecca F Baggaley, Neil M Ferguson, e Geoff P Garnett. The epidemiological impact of antiretroviral use predicted by mathematical models: a review. **Emerging Themes in Epidemiology**, 2:1–18, 2005.
- David R Bangsberg, Edwin D Charlebois, Robert M Grant, Mark Holodniy, Steven G Deeks, Sharon Perry, Kathleen Nugent Conroy, Richard Clark, David Guzman, Andrew Zolopa, e Andrew Moss. High levels of adherence do not prevent accumulation of hiv drug resistance mutations. **AIDS (London, England)**, 17:1925–32, 2003.
- David R. Bangsberg e Steven G. Deeks. Is average adherence to hiv antiretroviral therapy enough? **Journal of General Internal Medicine**, 17:813, 2002.
- David R. Bangsberg, Andrew R. Moss, e Steven G. Deeks. Paradoxes of adherence and drug resistance to hiv antiretroviral therapy. **J. Antimicrob. Chemother.**, 53:696–699, 2004a.
- David R Bangsberg, Travis C Porco, C Kagay, Edwin D Charlebois, Steven G Deeks, David Guzman, Richard Clark, e Andrew Moss. Modeling the hiv prote-

- ase inhibitor adherence-resistance curve by use of empirically derived estimates. **The Journal of infectious diseases**, 190:162–165, 2004b.
- F Barré-Sinoussi, J C Chermann, F Rey, M T Nugeyre, S Chamaret, J Gruest, C Dauterive, C Axler-Blin, F Vinet-Brun, C Rouzioux, W Rozenbaum, e L Montagnier. Isolation of a t-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (aids). **Science (New York, N.Y.)**, 220:868–71, 1983.
- Rodney Carlos Bassanezi. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia**. Editora Contexto, Brasil, 2006.
- Francisco Inácio Bastos. **Aids na Terceira Década**. Temas da Saúde. Editora Fiocruz., 2006.
- H. B. Blower, S. M. and Gershengorn e R. M. Grant. A tale of two futures: Hiv and antiretroviral therapy in san francisco. **Science**, 287:650–654, 2000.
- Helen Briggs. Cientistas não vêem esperança em vacina contra hiv. BBC/NEWS, Fevereiro 2008. página da internet.
- Gary Chartrand. **Introductory Graph Theory**. Dover Publications, unabridged edição, 1984.
- John M. Coffin, Stephen H. Hughes, e Harold E. Varmus. **Retroviruses**. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1 edição, 1999.
- D. L. De Angelis e L. J. Gross. **Individual - Based Models and Approaches In Ecology. Populations, Communities and Ecosystems**. ITP - International Thomson Publishing, 1992.
- Cristiane A Menezes de Pádua, Cibele C César, Palmira F Bonolo, Francisco A Acurcio, e Mark Drew C Guimarães. Self-reported adverse reactions among patients initiating antiretroviral therapy in brazil. **Braz J Infect Dis**, 11:20–26, 2007.

- M. A. Fischl, D. D. Richman, M. H. Grieco, M. S. Gottlieb, P. A. Volberding, O. L. Laskin, J. M. Leedom, J. E. Groopman, D. Mildvan, e R. T. Schooley. The efficacy of azidothymidine (azt) in the treatment of patients with aids and aids-related complex. a double-blind, placebo-controlled trial. **N Engl J Med**, 317:185–191, 1987.
- M. G. P. Fonseca e F. I. Bastos. Twenty-five years of the aids epidemic in brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, 23 Suppl 3:333–344, 2007.
- R. C. Gallo. Human "t"leukemia virus still suspected in aids. interview by john maurice. **JAMA**, 250:1015–1021, 1983.
- Robert C Gallo. A reflection on hiv/aids research after 25 years. **Retrovirology**, 3:2–7, 2006.
- Anna Maria Geretti. **Antiretroviral Resistance In Clinical Practice**. Mediscript Ltd., 2006.
- James W. Haefner. **Modeling Biological Systems:: Principles and Applications**. Springer, 2005.
- i. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV**. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS., 2004.
- C. Janeway. **Immunobiology**. Garland Science, 6 edição, 2004.
- J. Jones e M. Handcock. An assessment of preferential attachment as a mechanism for human sexual network formation. **Proc. R. Soc. London B**, 270:1123–1128, 2003.
- F Liljeros, C R Edling, L A Amaral, H E Stanley, e Y Aberg. The web of human sexual contacts. **Nature**, 411:907–908, 2001.

- Robert M May. Network structure and the biology of populations. **Trends in ecology & evolution (Personal edition)**, 21:394–399, 2006.
- H. Mohri, S. Bonhoeffer, S. Monard, A. S. Perelson, e D. D. Ho. Rapid turnover of t lymphocytes in siv-infected rhesus macaques. **Science**, 279:1223–1227, 1998.
- Martina Morris. **Network Epidemiology: A Handbook for Survey Design and Data Collection**. Oxford University Press, USA, 2004.
- James D. Murray. **Mathematical Biology: I. An Introduction**. Springer, 2007.
- NAM. Resistência. Relatório técnico, NAM, aidsmap information on HIV and aids., 2004.
- K. K. Orroth, E. E. Freeman, R Bakker, A Buvĩ, J. R. Glynn, M. Boily, R. G. White, J. D. F. Habbema, e R. J Hayes. Understanding the differences between contrasting hiv epidemics in east and west africa: results from a simulation model of the four cities study. **Sex Transm Infect**, 83:5–16, 2007.
- A S Perelson, P Essunger, Y Cao, M Vesanen, A Hurley, K Saksela, M Markowitz, e D D Ho. Decay characteristics of hiv-1-infected compartments during combination therapy. **Nature**, 387:188–191, 1997.
- A S Perelson, A U Neumann, M Markowitz, J M Leonard, e D D Ho. Hiv-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science (New York, N.Y.)**, 271:1582–1586, 1996.
- Alan S. Perelson. Modelling viral and immune system dynamics. **Nat Rev Immunol**, 2:28–36, 2002.
- Andrew Rambaut, David Posada, Keith A Crandall, e Edward C Holmes. The causes and consequences of hiv evolution. **Nature reviews. Genetics**, 5:52–61, 2004.

- Libin Rong, Zhilan Feng, e Alan S Perelson. Emergence of hiv-1 drug resistance during antiretroviral treatment. **Bulletin of Mathematical Biology**, 69:2027–2060, 2007.
- John P Scott. **Social Network Analysis: A Handbook**. Sage Publications Ltd, 2000.
- Max A. Stafford, Lawrence Corey, Yunzhen Cao, Eric S Daar, David D Ho, e Alan S. Perelson. Modeling plasma virus concentration during primary hiv infection. **Journal of Theoretical Biology**, 203:285–301, 2000.
- N. I. Stilianakis e D. Schenzle. On the intra-host dynamics of hiv-1 infections. **Math Biosci**, 199:1–25, 2006.
- P. R Trenhago, J. C De Oliveira, e S. R. Dos Santos. Infra-estrutura de baixo custo para visualização 3d estereoscópica destinada a aplicações biológicas e biomédicas. Submetido para o SVR 2008., 2008.
- J. X. Velasco-Hernandez, H. B. Gershengorn, e S. M Blower. Could widesread use of combination antiretroviral therapy eradicate hiv epidemics? **The Lancet, Infectious Diseases**, 2:487–493, 2002.
- WHO. Aids epidemic update: special report on hiv/aids: December 2006. Relatório técnico, UNAIDS, 2006.
- WHO. Aids epidemic update: December 2007. Relatório técnico, UNAIDS, 2007.
- Jianhong Wu, Ping Yan, e Chris Archibald. Modelling the evolution of drug resistance in the presence of antiviral drugs. **BMC Public Health**, 7:300, 2007.

Apêndice A

A.1 Algoritmo do programa HIVnets.py

O modelo inter-hospedeiro foi desenvolvido para representar a dinâmica de transmissão do HIV em uma população de indivíduos suscetíveis. Este modelo de indivíduos é acoplado à dinâmica que ocorre dentro dos indivíduos, que simula a dinâmica populacional do HIV-1. O modelo, de natureza computacional, foi escrito em Python, uma linguagem orientada a objeto. O modelo consiste em duas partes. Primeiro ocorre a simulação da dinâmica dentro do hospedeiro, através do modelo III, vindo a seguir a simulação do modelo inter-hospedeiro propriamente dito. Assim, ao rodar o programa, toda a dinâmica intra e inter-hospedeiro é integrada.

O programa hivnets.py acessa um outro script em python, o randomnets.py, que especifica o algoritmo do grafo que será formado, baseado no algoritmo de Barabasi-Alberts, ou seja, um grafo com n vértices que cresce pela ligação de novos vértices com cada m arestas, que são preferencialmente ligadas a vértices preexistentes com uma probabilidade dada por uma função (lei de potência) com expoente λ , e com um gerador aleatório para inicializar o foco da doença. O tipo do grafo, o seu formato gráfico, é um grafo espectral ("spectral graph"), que pode ser escolhido na biblioteca do networkx, um programa de representação visual de grafos para o python. O programa foi rodado com um número inicial de 200 pessoas, com um m de interações iniciais igual a 1. E além de rodar a simulação intra-hospedeiro, com o modelo III, este programa possui outras medidas em formas de parâmetros,

tais como a atividade (a), o comportamento de risco (r), a adesão (ad) e a não-adesão (nad). Como arquivos de saída do programa cinco réplicas foram realizadas.

O programa (script) escrito, consiste em uma classe pessoa que define o objeto pessoa com atributos T equivalentes aos linfócitos T CD4 +, r equivalendo ao comportamento de risco, d a adesão e a equivalendo a atividade da mesma. Este objeto possui duas funções principais: *disProg*, que simula o modelo intra-hospedeiro modificado, e o *interagir*, que simula a interação entre as pessoas a uma determinada probabilidade, sendo a escolha aleatória da própria rede pessoal do indivíduo e a transmissão do vírus. O método *init* define o objeto pessoas, com as características das pessoas e as funções que definem a dinâmica viral interna, entrando aqui o modelo modificado intra-hospedeiro, e a interação posterior entre pessoas. O *healthupdate* verifica se o indivíduo está infectado e atualiza a variável *self.health*, que guarda o estado do indivíduo. Se saudável, equivale a zero, e se infectado equivale a um. Já a função *adesão* verifica a frequência com que o indivíduo toma o remédio. As funções para criar as pessoas e rodar a simulação são: *criaPop* e *rumSim*.

A primeira cria uma população de n pessoas, o número que corresponde às pessoas de uma rede sexual imaginária, com os respectivos parâmetros das pessoas e cuja rede de parceiros é dada pelo grafo G . E a segunda roda a simulação, dado o número de passos da simulação, o tempo, a população em si, guardada no dicionário de pessoas criado com a função *criaPop*, um índice que define o ponto de entrada do vírus, que pode ser fixo ou móvel, nesse caso o índice é fixo. As outras cinco funções seguintes: *plotarViralLoad*, *plotarCD4*, *plotarSim*, *plotar Sims* e *plotarGraph* imprimem como resultado de saída, a carga viral, a contagem de células T CD4 + depois da simulação, e as restantes imprimem em gráficos curvas de prevalência e da prevalência de resistência, curvas da evolução da epidemia, e das suas réplicas, sendo que a última plota o grafo com os números referentes a ordem de infecção dos indivíduos. E, finalmente, o programa main, principal, cria

a população, infecta a mesma, roda a simulação e as réplicas e gera os dados e os gráficos referentes aos resultados de saída do programa (Apêndice B).

Apêndice B

B.1 Programa HIVnet.py

```
from numpy import ones,zeros,array,greater,log
from numpy.random import randint, uniform,multinomial
import pylab as P
from matplotlib import cm
import copy
import networkx as N
import randomnets

class pessoa:
    '''
Define o objeto pessoa com atributos: T = cd4; r = comport risco; d = adesao; a =
Este objeto tem dois metodos principais: disProg (que roda o modelo intra-host) e
transmissao do virus)
    '''

    def init (self,par,nome):
        '''
Define um objeto pessoas, com as caracteristicas das pessoas
e as funcoes que definem a dinamica viral interna e a interacao entre pes
este objeto requer, para inicializar:
```

```

par = dicionario de parametros
nome = codigo referente a posicao no grafo
'''
self.nome = nome % este nome corresponde ao numero do vertice do grafo ao
self.health = [0] % 0 = nao infectado, 1 = infectado
self.adesaohist =[0]
self.T = [par['Tcell']] % serie historica de CD4 (iniciada com T=T
self.Ir = [0] % serie historica de CD4 infectado
self.Is = [0] % serie historica de CD4 infectado
self.Vr = [0] % serie historica de carga viral re
self.Vs = [0] % serie historica de carga viral su
self.risk = par['r'] % valor entre 0 e 1 medindo o nivel de
self.atividade = par['a'] % probabilidade de interacao [0,1]
self.eRT = par['eRT'] % protecao dada pela terapia RT [0,1]
self.eIP = par['eIP'] % protecao dada pela terapia IP [0,1]
self.partners = [] % parceiros de self (iniciada vazia -
self.degree = 0 % numero de parceiros
self.pref = [] % preferencia pelos parceiros (hom
self.timeinfect = False % momento em que foi infectado
self.probadesao = par['ad'] % probabilidade de continuar tomando o reme
self.probnaoadesao = par['nad'] % probabilidade de continuar nao tomand

def healthUpdate(self,t):
'''
Verifica se o individuo esta infectado e atualiza a variavel self.health,
1 = infectado
0 = nao infectado
'''
virallload = self.Vs[t]+self.Vr[t]

```

```

if viralload>0.:          % sou positivo
    self.health.append(1)
    if self.health[t-1] == 0: %acabei de me infectar
        self.timeinfect = t
else:                    % sou negativo
    self.health.append(0)

def adesao(self,t):
    '''
    verifica se vai tomar o remedio
    '''
    if self.adesaohist[t-1]: % tomei o remedio em t-1, continuo tomando?
        if (uniform(0,1)<self.probadesao): % sim! tomarei!
            self.adesaohist.append(1)
        else:
            self.adesaohist.append(0) %nao! drug holiday today!
    else: % nao tomei o remedio em t-1, continuo nao tomando?
        if (uniform(0,1)<self.probnaoadesao): % sim, mais drug holiday!
            self.adesaohist.append(0)
        else:
            self.adesaohist.append(1) %nao! tomarei!

def disProg(self,t):
    '''
    metodo que simula a dinamica intra-hospedeiro. E o modelo II
    modificado para incluir os termos de tratamento
    '''
    delay = 10

```

```

if t > delay: % o remedio so comeca a fazer efeito depois de delay passos
    eRT = self.eRT*float(sum(self.adesaohist[t-delay:t])/delay)
    eIP = self.eIP*float(sum(self.adesaohist[t-delay:t])/delay)
else:
    eRT = 0
    eIP = 0

newT = self.T[t] + par['L'] - par['d']*self.T[t] - (1-eRT)*par['Ks']*self.T[t]
newIs = self.Is[t] + (1-eRT)*par['Ks']*self.Vs[t]*self.T[t] - par['delta']*self.Is[t]
newIr = self.Ir[t] + par['Kr']*self.Vr[t]*self.T[t] - par['delta']*self.Ir[t]
newVs = (1-par['c'])*self.Vs[t] + (1-eIP)*par['fs']*self.Is[t]
newVr = (1-par['c'])*self.Vr[t] + par['fr']*self.Ir[t]

% acrescentado os valores calculados aas series historicas
self.T.append(newT)
self.Is.append(newIs)
self.Ir.append(newIr)
self.Vs.append(newVs)
self.Vr.append(newVr)

def interagir(self,t):
    '''
    self decide se vai interagir com prob dada por sua atividade
    e caso sim, ele escolhe aleatoriamente um parceiro de sua rede pessoal
    se self for infectado, ele transmite um inoculo para o parceiro e vice-versa
    '''
    if (uniform(0,1)<self.atividade):          % vou sair?
        escolha = multinomial(1,self.pref)    % com quem?
        partner = self.partners[escolha.nonzero()[0]]

        if self.health[t]:%se sou o infectado, transmito um pequeno inoculo

```

```

        partner.Vs[t] += self.Vs[t]*1e-2
        partner.Vr[t] += self.Vr[t]*1e-2
    if partner.health[t]: %se o parceiro e infectado, recebo um pequeno i
        self.Vs[t] += partner.Vs[t]*1e-2
        self.Vr[t] += partner.Vr[t]*1e-2

% FUNCOES PARA CRIAR AS PESSOAS E RODAR A SIMULACAO###
def criaPop(n,par,G):
    '''
    Esta funcao cria uma populacao de pessoas cuja rede de parceiros e dada pelo
    n = numero de pessoas
    par = parametros das pessoas
    G = grafo de interacoes
    '''
    pop={} % um dicionario vazio para receber as pessoas
    for p in xrange(n): % criando as pessoas
        pess=pessoa(par=par,nome=p)
        pop[p] = pess % e colocando a pessoa no dicionario cuja chave e n.
    % atribuindo os parceiros a cada pessoa
    for e in G.edges(): % para cada edge do Grafo
        pess1 = e[0] % identificar o par de pessoas envolvidas
        pess2 = e[1]
        pop[pess1].partners.append(pop[pess2]) % incluir o parceiro na lista de p
        pop[pess2].partners.append(pop[pess1])
    % atualizando numero de parceiros
    for p in xrange(n):
        pop[p].degree = len(pop[p].partners) % meu numero de parceiros
        pop[p].pref = ones(pop[p].degree)/pop[p].degree % minha preferencia por o
    return pop

```

```

def runSim(time,pop,indice='fixo',reps=1):
    '''
    Funcao que roda a simulacao
    time = numero de passos da simulacao
    pop = dicionario de pessoas criado com a funcao criaPop
    indice = define o ponto de entrada do virus
    indice = 'fixo', sorteia o indice e roda as replicas sempre com o mesmo indice
    indice = 'varia', roda cada replica com um indice diferente sorteado
    indice = numero, inicia a infeccao em um ponto especifico da rede
    rep = numero de replicas
    '''
    n = len(pop)
    % Definir o caso indice (se fixo ou dado pelo usuario)
    if indice == 'fixo':
        ind = randint(len(pop))
    if isinstance(indice,int): % se for um inteiro dado pelo usuario
        ind = indice

    res = {} % dicionario para guardar os resultados das simulacoes
    for r in xrange(reps):
        print 'rep = %s'%r
        if indice == 'varia':
            ind = randint(len(pop))

    % inicializando
    pop0 = copy.deepcopy(pop)
    pop0[ind].Vs =[50]
    pop0[ind].Vr =[50]

```

```

pop0[ind].health=[1]

% simulacao
for t in xrange(time):
    for p in xrange(n):
        pop0[p].interagir(t) %isolar o caso indice
        pop0[p].adesao(t)
        pop0[p].disProg(t)
        pop0[p].healthUpdate(t)

res[r] = {'indice':ind,'pop':pop0}
del(pop0)

return res

def plotarViralLoad(res,nsim=0):
    '''
Absolute fitness of a genotype is defined as the ratio between the number of indiv
    '''
    sim = res[nsim]['pop']
    npess = len(sim)
    P.figure()
    nVr = zeros(time+1)
    nVs = zeros(time+1)
    for p in xrange(npess):
        P.subplot(2,1,1)
        P.plot(log(array(sim[p].Vr)+1))
        P.subplot(2,1,2)
        P.plot(log(array(sim[p].Vs)+1))

```

```

nVr += array(sim[p].Vr)
nVs += array(sim[p].Vs)

for z in range(time+1):
    if nVr[z] < 0.05:
        break
print 'tempo de extincao do virus resistente %s'%z

for z in range(time+1):
    if nVs[z] < 0.05:
        break
print 'tempo de extincao do virus suscetivel %s'%z

P.subplot(2,1,1)
P.title('Vr')
P.subplot(2,1,2)
P.title('Vs')

% calculando fitness
fitVr1 = (nVr+1)/(nVs+1)
fitVr2 = fitVr1[1:time+1]/fitVr1[0:time]
P.figure()
P.subplot(2,1,1)
P.plot(fitVr1)
P.title('nVr/nVs')
P.subplot(2,1,2)
P.plot(fitVr2)

% plotando uma linha no 1
P.plot([0,time],[1,1])

```

```

P.title('absolute fitness')

def plotarCD4(res,nsim=0,plotar=True):
    '''
    plotar o nivel de cd4
    '''
    sim = res[nsim]['pop']
    npess = len(sim)
    if plotar:
        P.figure()
    sumCD4 = 0.
    ninfect = 0.
    for p in xrange(npess):
        if plotar:
            P.subplot(2,1,1)
            P.plot(sim[p].T)
            P.subplot(2,1,2)
            P.plot(array(sim[p].T)+array(sim[p].Is)+array(sim[p].Ir))
        if sim[p].health[-1]: % se infectado
            sumCD4+=sim[p].T[-1]
            ninfect +=1

    meanCD4 = sumCD4/ninfect
    print 'CD4 medio dos infectados = %s'%meanCD4
    if plotar:
        P.subplot(2,1,1)
        P.title('CD4 nao infectado')
        P.subplot(2,1,2)
        P.title('CD4 total')

```

```

def plotarSim(res,nsim=0):
    '''
    Extrai informacao de uma simulacao
    res = dicionario com as simulacoes
    nsim = numero da simulacao
    '''
    sim = res[nsim]['pop']
    cut = 0.1
    npess = len(sim)
    % curvas prevalencia e prevalencia de resistencia (prop(Vr>10))
    ades=zeros(time+1)
    prev = zeros(time+1)
    prevR = zeros(time+1)
    for p in xrange(npess):
        prev += sim[p].health
        vr = array(sim[p].Vr)
        vs = array(sim[p].Vs)
        ades+=sim[p].adesaohist
        temres = greater(vr/(vr+vs),cut)
        prevR+=temres.astype(int)

    for z in range(time+1):
        if prev[z] > npess/2.:
            break
    print 'tempo ate 50\% de infectados ='
    print z

P.subplot(1,3,1)

```

```

P.plot(prev)
P.title('Epidemic curve (sim = %s)' % nsim)
P.subplot(1,3,2)
P.plot(prevR) % Plotar curva de evolucao de resistencia
P.title('Resistance curve (cutoff = %s)' % cut)
P.subplot(1,3,3)
P.plot(ades/npess*100)
P.title('Adherence curve (%)' % ades)
return prev,prevR

def plotarSims(res,si):
    '''
    plota varias replicas (mesmos argumentos de plotarSim
    reps = [0,1,2]
    '''
    for s in si:
        plotarSim(res,nsim=s)

def plotGraph(res,layout,nsim=0):
    '''
    Plota o grafo com cor indicando a ordem de infeccao
    '''
    % obtendo o tempo de infeccao de cada um.
    sim = res[nsim]['pop']
    npess = len(sim)
    ti={}
    for p in xrange(npess):
        if sim[p].timeinfect:
            ti[p]=sim[p].timeinfect

```

```

        else:
            ti[p]=''

s = sorted(ti)
node color = array([s.index(i) for i in ti])
P.subplot(1,2,1)
P.subplot(1,2,2)
N.draw networkx(G,pos=L,with labels=False)
N.draw networkx labels(G,L,ti,font size=10,font family='sans-serif')
print 'O caso indice foi %s'%res[nsim]['indice']
return ti

def newplotG(G,L):
    N.draw networkx(G,pos=L,with labels=False)

if name == " main ":
    % parametros da rede
    n =20 % numero de pessoas
    m = 1 % numero minimo de interacoes por pessoa
    days = 300 % dias de simulacao
    time = days*10 % numero de iteracoes (10) aumentando o passo...

    G=N.barabasi albert graph(n, m)
    L = N.spring layout(G) % layout para plotar o grafo

    Lista de parametros do modelo (dia/10)
    ad = prob aderir dado que estava tomando
    (1-ad) = prob de nao aderir dado que esta tomando

```

```

nad = prob de nao aderir dado que nao estava tomando
(1-nad) = prob de nao aderir dado que estava tomando
par = \noindent{'L':0.019,'d':0.001,'Ks':0.065e-3,'Kr':0.05e-3,'delta':0.1,'f
          'r':0.1,'a':0.05,'eRT':0.7,'eIP':.7,'ad':\noindent .9,'nad':0
pop = criaPop(n,par,G)
res = runSim(time,pop,indice='fixo',reps=5)

plotarSim(res,nsim=0) % resultado de uma simulacao
plotarSims(res,si = range(5))
plotarViralLoad(res)
plotarCD4(res)
plotarViralLoad(res,nsim=0)
plotarViralLoad(res,nsim=1)
plotarViralLoad(res,nsim=2)
plotarViralLoad(res,nsim=3)
plotarViralLoad(res,nsim=4)
plotarCD4(res,nsim=0,plotar=False)
plotarCD4(res,nsim=1,plotar=False)
plotarCD4(res,nsim=2,plotar=False)
plotarCD4(res,nsim=3,plotar=False)
plotarCD4(res,nsim=4,plotar=False)
newplotG(G,L)
P.show()

```

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)