

**ESTUDO DA DINÂMICA DE EVOLUÇÃO DO HIV EM SERES
HUMANOS UTILIZANDO SISTEMA DE EQUAÇÕES
DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS**

Daniel Chieregato Vicentin

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2019

**ESTUDO DA DINÂMICA DE EVOLUÇÃO DO HIV EM SERES
HUMANOS UTILIZANDO SISTEMA DE EQUAÇÕES
DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS**

Daniel Chieregato Vicentin

Orientador: Prof. Dr. **Tiago de Carvalho**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro - 2019

1 FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Vicentin, Daniel Chieregato.

Estudo da dinâmica do HIV em seres humanos utilizando sistema de equações diferenciais ordinárias / Daniel Chieregato Vicentin. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Tiago de Carvalho
Capes: 10104003

1. Modelos matemáticos. 2. HIV. 3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Sistemas dinâmicos diferenciais.

Palavras-chave: HIV; Modelagem Matemática; Sistemas suaves por partes.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DANIEL CHIEREGATO VICENTIN, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática I (LDI I) do IBB/ UNESP, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO - Orientador(a) do(a) Departamento de Computação e Matemática / Universidade de São Paulo, Prof. Dr. ALEXYS BRUNO ALFONSO do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru, Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DANIEL CHIEREGATO VICENTIN, intitulada **Estudo da dinâmica de evolução do HIV em seres humanos utilizando sistemas de equações diferenciais ordinárias**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO

Prof. Dr. ALEXYS BRUNO ALFONSO

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Dedicatória

Dedico a todos aqueles que de alguma forma me ajudaram a chegar nessa etapa de vida, na qual encerra-se mais uma jornada.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Tiago de Carvalho por ter sido sempre acolhedor, atencioso e dedicado.

Agradeço aos meus familiares por serem o suporte que tanto se fez necessário.

Agradeço também meus amigos, por estarem sempre ao meu lado para desenvolver este trabalho.

Agradeço em especial minhas amigas Marta Helena de Oliveira e Gabriela Colovati de Almeida que me auxiliaram de forma assídua neste trabalho.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

Sumário

	Página
1 FICHA CATALOGRÁFICA	ii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
2 INTRODUÇÃO	1
3 REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1 Revisão da literatura de biologia	3
3.1.1 Estrutura do HIV	3
3.1.2 Tipos de HIV	4
3.1.3 Infecção do HIV e resposta imunológica	5
3.1.4 Teste de diagnóstico	6
3.1.5 Carga viral	7
3.1.6 Antirretrovirais	7
3.1.7 Prevenção	8
3.2 Revisão da literatura de matemática	9
3.2.1 Número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0)	9
3.2.2 Estabilidade	11

	vii
3.2.3 Critério de Routh-Hurwitz	12
3.2.4 Estabilidade global	14
3.2.5 Método de Korobeinikov	15
3.2.6 Sistemas de Filippov	16
4 UM MODELO MATEMÁTICO PARA O HIV	22
4.1 Número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0)	25
4.2 Resultados e Discussões	31
5 ANÁLISE MATEMÁTICA DA DINÂMICA DO HIV COM TRA- TAMENTO INTERMITENTE	34
5.1 Modelo contínuo	35
5.1.1 Análise de estabilidade do modelo	37
5.2 Modelo descontínuo	39
5.2.1 Estudo da estabilidade do modelo contínuo	40
5.2.2 Sistema de Filippov	42
5.2.3 Modelo com apenas um antirretroviral	48
6 CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS	55

Lista de Figuras

	Página
3.1 Estrutura do HIV.	4
3.2 Ciclo replicativo do HIV-1.	6
3.3 Regiões de costura.	17
3.4 Região de escape.	17
3.5 Região de deslize.	18
3.6 Campo de Filippov.	19
3.7 Retrato de fase dado por (3.11).	20
3.8 Retrato de fase dado por (3.12).	21
4.1 Variação de S , I e J com o tempo para os valores dos parâmetros $K = 120$, $\beta = 0,0005$, $b = 0,3$, $\mu = 3$, $c = 3$, $k_1 = 0,01$, $k_2 = 0,02$, $\alpha = 0,01$ e $\mathcal{R}_0 = 0,05987$	32
4.2 Variação de S , I e J com o tempo para os valores dos parâmetros $K = 120$, $\beta = 0,0005$, $b = 0,3$, $\mu = 0,02$, $c = 3$, $k_1 = 0,01$, $k_2 = 0,02$, $\alpha = 0,01$ e $\mathcal{R}_0 = 6,81429$	32
5.1 Gráfico de $X^2 f(p)$	44
5.2 Gráfico de $Y^2 f(p)$	45
5.3 Campos X e Y ao redor da curva de tangencias.	48
5.4 Gráfico de $X^2 f(p)$	50
5.5 Gráfico de $Y^2 f(p)$	51
5.6 Campos X e Y pelas convenções de Filippov.	53

Lista de Tabelas

	Página
4.1 Descrição dos parâmetros do modelo.	24
5.1 Definições e valores do parâmetro e condições iniciais das variáveis. . . .	36

**ESTUDO DA DINÂMICA DE EVOLUÇÃO DO HIV EM SERES
HUMANOS UTILIZANDO SISTEMA DE EQUAÇÕES
DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS**

Autor: DANIEL CHIEREGATO VICENTIN
Orientador: Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO

RESUMO

O objetivo desta dissertação é abordar aspectos qualitativos de sistemas de equações diferenciais ordinárias e sistemas contínuos suaves por partes aplicados à dinâmica do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Neste trabalho, apresentamos um modelo matemático que descreve a dinâmica do HIV no corpo humano e o analisamos através da matriz da próxima geração e teoria de estabilidade, com a finalidade de prever se a doença fica ou não controlada. Posteriormente, estudamos um sistema de equações diferenciais ordinárias usado para modelar a dinâmica do vírus para diferentes tipos de tratamentos. Tal modelo foi explorado qualitativamente de duas maneiras: por um sistema contínuo (pelo método de Koroševnikov) e por um descontínuo (pelas convenções de Filippov). Analisamos o comportamento dinâmico de terapias antirretrovirais, visando a diminuição das concentrações virais no sangue, de acordo com a análise da estabilidade realizada.

Palavras-chave: Modelagem Matemática. HIV. Sistemas Suaves por Partes.

STUDY OF THE EVOLUTION DYNAMICS OF THE HIV IN HUMANS USING A SYSTEM OF ORDINARY DIFFERENTIAL EQUATIONS

Author: DANIEL CHIEREGATO VICENTIN

Adviser: Prof. Dr. TIAGO DE CARVALHO

ABSTRACT

The goal of this dissertation is to study qualitative aspects about systems of ordinary differential equations and piecewise smooth systems applied to the dynamic of Human Immunodeficiency Virus (HIV). In this work, we present a mathematical model that describes the dynamic of HIV in the human body and we analyze this model by next-generation matrix and stability theory in order to predict if the disease becomes stable, and thus stop virus transmission. In addition, we studied another system of ordinary differential equations that were proposed to model the HIV dynamics assuming different therapies. We have explored qualitatively the model by two distinct approaches: a continuous system (by Korobeinikov method) and a discontinuous system (by Filippov theory). Due to the stability analysis, it was possible to understand the dynamics of anti-retroviral therapies, which are responsible for decreasing the concentration of detectable HIV in blood.

Keywords: Mathematical Modelling, HIV, Piecewise Smooth Systems.

2 INTRODUÇÃO

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Foram 35 milhões de vidas perdidas para o vírus até o momento, e no ano de 2017 foram 940 mil pessoas, segundo dados publicados da UNAIDS (2019). São 36,9 milhões de pessoas vivendo com HIV relatadas em 2017 no mundo e com 1,8 milhões de pessoas sendo infectadas por ano. As porcentagens de pessoas recebendo tratamento, até o ano de 2017, foram 59% dos adultos e 52% das crianças infectadas. A África é a região mais afetada pelo vírus no mundo, representando mais de dois terços do total global de novas infecções por HIV (WHO, 2014a).

O grupo de risco corresponde as pessoas mais vulneráveis a adquirir o HIV e é formado por homens que fazem sexo com homens, pessoas usuárias de drogas, população carcerária, profissionais do sexo e seus clientes, e pessoas transexuais. No ano 2017 estimou-se que 47% das novas infecções ocorreram na população de risco e seus parceiros.

No Brasil, entre os anos de 2007 a 2016, relatou-se 137 mil pessoas vivendo com HIV. No contexto mundial a taxa de novos indivíduos HIV positivo caiu 11%, ao contrário do Brasil, que até 2016 teve um aumento de 3% de novas infecções. O número de óbitos devido a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) – estágio final da doença provocada pelo HIV – apresentou uma redução de 5,3 casos para 5,2 por cada 100 mil habitantes. Nos últimos 10 anos, a mortalidade por AIDS em menores de 14 anos apresentou uma tendência de queda. Observou-se ainda, um aumento no número de óbitos entre jovens de 15 a 19 anos e para o sexo

masculino na faixa etária de 20 a 24 anos (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2017).

Modelos matemáticos são utilizados em pesquisa de epidemiologia para ajudar a melhorar o entendimento sobre os fatores que levaram a pandemia, afim de tomar as melhores decisões de prevenção (Barros, 2007). Em um dos modelos apresentados investigou-se dois estágios antes da AIDS, definido como estágio assintomático e estágio sintomático, ou seja, alguns indivíduos na fase sintomática podem migrar para a fase assintomática. Essa investigação foi feita através do número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0) e da estabilidade do modelo proposto (Liming et al., 2009).

O tratamento contínuo por Antirretrovirais (ART) tem sido primordial para desacelerar a progressão da doença em pessoas HIV positivas, diminuindo a disseminação da doença. Uma vez que o paciente chega a uma carga viral indetectável o risco de transmissão do HIV passa a ser insignificante. Apesar do tratamento contínuo ter de fato melhorado a qualidade de vida dos pacientes, ocorreram também efeitos colaterais, como a resistência do vírus às drogas. Pensando nisso, muitos estudos, como o realizado por Ananworanich et al. (2006), usaram a estratégia de Interrupção de Tratamento Agendado (STI), segundo a qual usa-se um limitante para a contagem de células T CD4⁺. Se a contagem das células ultrapassa o valor fixado, o tratamento contínuo é interrompido, voltando a aplicação dos antirretrovirais quando a contagem das células fica abaixo de um limitante. Para representar a estratégia discutida anteriormente foi usado um sistema de equações diferenciais ordinárias suaves por partes para estudar a iteração entre as duas fases de tratamento.

Essa dissertação é estruturada da seguinte forma: no segundo capítulo são apresentados aspectos básicos do HIV, teoria de sistemas dinâmicos e estabilidade necessários ao desenvolvimento do trabalho. No terceiro capítulo é utilizado o \mathcal{R}_0 para o estudo de estabilidade do modelo. No quarto capítulo é usado \mathcal{R}_0 através do método de Korobeinikov para um modelo contínuo e para o sistema suaves por partes é usada a convenção de Filippov. Por fim, apresentamos a conclusão do trabalho.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo descreveremos a estrutura do HIV e seu funcionamento, como é realizada a análise dos testes para contagem de células T CD4⁺ e do plasma HIV-1 RNA, e explicaremos os tipos de antirretrovirais usados para pessoas HIV positivas.

Também realizaremos a análise de estabilidade baseada em Strogatz (1994), teoria de Filippov (1988) para sistema suaves por partes, e utilizaremos também o número reprodutivo básico \mathcal{R}_0 , bem como outras teorias necessárias para estudo de equações diferenciais ordinárias.

3.1 Revisão da literatura de biologia

A seguir, apresentaremos a fisiopatologia do vírus HIV, abordando seus principais estruturas, funcionamento e por fim seu tratamento.

3.1.1 Estrutura do HIV

Segundo o Ministério da Saúde (2018a) o HIV é da família *Retroviridae* do gênero *Lentivirus* e seu núcleo é formado por duas cópias de RNA, encapsulado por uma camada proteica ou nucleocapsídio (nome dado a uma estrutura viral formada pela associação do capsídio com o ácido nucléico do vírus).

O HIV possui três genes importantes, os quais dão códigos às proteínas estruturais e enzimas virais, e são denominadas por *gag*, *pol* e *env*. Neste trabalho

nos atentaremos apenas para a enzima *pol* (Tang et al., 2012).

O gene *pol* é responsável pela codificação das enzimas: transcriptase reversa (RT), responsável pela replicação do HIV; integrase, que tem o papel de executar a integração entre ácido desoxirribonucleico (DNA) do HIV ao genoma do hospedeiro, e, por fim, a protease, cuja função é fazer a clivagem de precursores proteicos em unidades menores. Tais enzimas estão ilustradas na Figura 3.1.

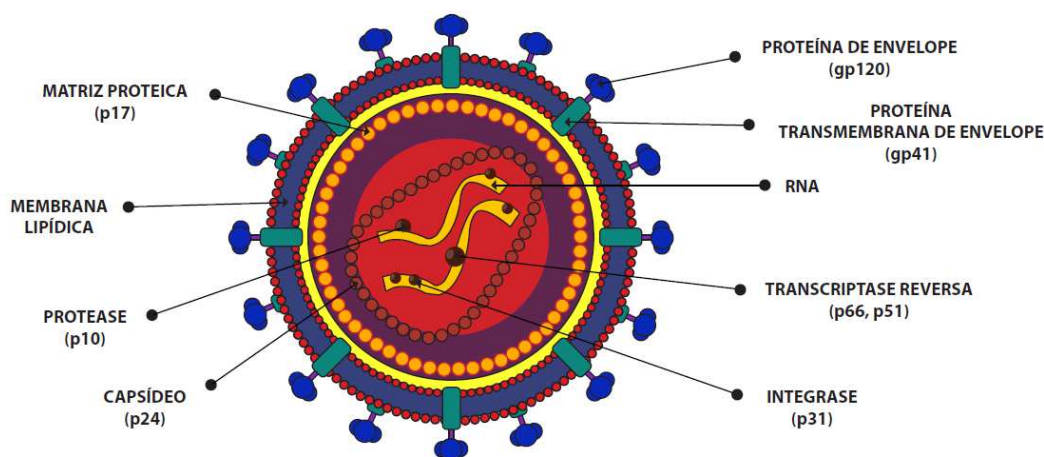


Figura 3.1: Estrutura do HIV.

Fonte: Ministério da Saúde (2018a).

3.1.2 Tipos de HIV

Existe dois tipos de HIV, denominados de HIV-1 e HIV-2. Segundo o manual técnico do Ministério da Saúde (2018a), o que os diferem é a composição de aminoácidos e o peso molecular do gene *env*. Os genes *gag* e *pol* são similares.

De acordo com o Ministério da Saúde (2010), o HIV-1 tem maior incidência na população, é mais agressivo, a evolução da infecção é mais rápida e

também responde melhor aos medicamentos antirretrovirais, quando comparado ao HIV-2.

3.1.3 Infecção do HIV e resposta imunológica

Existem várias formas de adquirir a infecção pelo HIV, tais como transmissão sexual (genital ou retal) desprotegidas, por transmissão vertical (mãe para os genitores na gravidez), uso de seringas contaminadas para uso de drogas e transfusão de sangue contaminado.

Depois de algumas horas de infecção, segundo o manual técnico Ministério da Saúde (2018a), o HIV e as células infectadas ultrapassam a mucosa, e se estabelecem e infectam os linfócitos T CD4⁺ e também os macrófagos e as células dendríticas (glóbulos brancos que protegem o corpo de invasores).

O estabelecimento da infecção inicialmente foca os linfócitos T CD4⁺, que atraem uma quantidade de células T, que por sua vez, aumentam a replicação viral. A partir disso, o vírus se espalha para os linfonodos, depois de um número suficiente se estabelece e produz o vírus nos tecidos linfoides.

Essa replicação viral e a livre circulação do vírus na corrente sanguínea tem um pico de viremia entre 21 a 28 dias após a infecção, resultando numa diminuição do número de linfócitos T CD4⁺. Nesse período temos o que denominamos a janela imunológica ou janela sorológica ou janela de soroconversão, que consiste no tempo entre a infecção pelo HIV até a primeira detecção de anticorpos anti-HIV, ou RNA viral, ou DNA pró-viral. A detecção do HIV no sangue demora cerca de 25 a 45 dias, dependendo do tipo de teste e sua sensibilidade. Por isso recomenda-se fazer o teste diagnóstico após 30 dias de ter ocorrido a suspeita de infecção.

Sem tratamento e com o baixo nível de linfócito T CD4⁺ a pessoa HIV positiva desenvolve a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

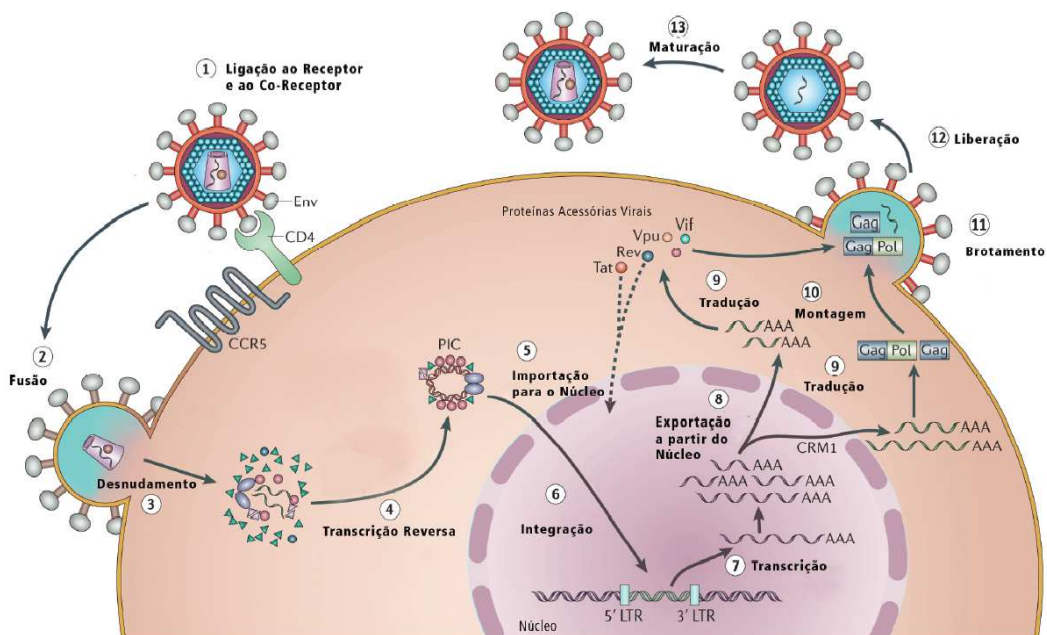


Figura 3.2: Ciclo replicativo do HIV-1.

Fonte: Ministério da Saúde (2018a).

3.1.4 Teste de diagnóstico

Os testes para detectar o HIV são muitos, entre eles a coleta de fluidos da mucosa de saliva, teste rápido (punção venosa da ponta do dedo) e exames sanguíneos.

A primeira resposta do nosso organismo para uma infecção viral qualquer, segundo o manual técnico do Ministério da Saúde (2018a), é a produção de imunoglobulina M (IgM). Quando infectado por HIV o nosso organismo é exposto aos mesmos antígenos e a produção de IgM é trocada pela produção de imunoglobulina G (IgG) e ao longo do tempo o nível de IgG aumenta, enquanto o IgM tende a decrescer ou, até mesmo, desaparecer.

Os exames sanguíneos mais atuais são denominados de ensaios de terceira e quarta geração. O primeiro detecta o IgM e o IgG, já o segundo combina a

detecção de antígenos (todos) e anticorpos. Os testes rápidos são desenvolvidos para detectar anticorpos anti-HIV, pela punção da polpa digital e demoram 30 minutos para o diagnóstico.

3.1.5 Carga viral

Após diagnóstico positivo para o HIV, o infectado é submetido ao teste de carga viral, onde é feita a contagem dos HIV-1 RNA (plasma) e do linfócitos T CD4⁺.

Se a carga viral no paciente aumenta, temos por consequência a diminuição do número de linfócitos T CD4⁺. Quando o número cai para valores inferiores a 350 células/mm³, o infectado pode progredir para a AIDS (menor que 200 células/mm³) e assim começar a apresentar doenças oportunistas, como por exemplo, tumores, pneumonia etc (WHO, 2014b). Destacamos que uma pessoa saudável tem entre 500 e 1600 células/mm³.

A carga viral plasmática, detectada na forma de RNA do HIV, é a quantificação das partículas que estão sendo produzidas e lançadas na circulação sanguínea. A quantificação da concentração do HIV-1 RNA no plasma (conhecida como carga viral) foi estabelecida como o padrão para os cuidados na avaliação do paciente HIV positivo e para avaliação da resposta à terapia antirretroviral (ARV). O objetivo do tratamento ART é manter o nível de carga viral menor de 1000 cópias/ml, pois é o ponto de corte oficial para carga viral indetectável (WHO, 2014a).

3.1.6 Antirretrovirais

A primeira droga para o tratamento de pacientes infectados com HIV foi o AZT, inicialmente desenvolvida para tratar pacientes com câncer. Muitos estudos tentaram desenvolver uma vacina contra a infecção, mas não obtiveram sucesso,

por apresentarem baixa eficácia e por não garantirem segurança ao pacientes (Lima et al., 1996).

Segundo o Ministério da Saúde (2018d), a administração de antirretrovirais para pessoas HIV positivas deve incluir três classes, sendo duas ITRN (Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos), associados a uma outra classe de antirretrovirais, como ITRNN (Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de nucleosídeos), ou IP (Inibidor de Protease), ou INI (Inibidor de Integrase). As drogas inibidoras da transcriptase reversa, tem o papel de inibir a replicação do HIV e, assim bloquear a sua função enzimática e impedir a conclusão da síntese do RNA viral em DNA. O outro tipo de drogas são as drogas inibidoras da protease; estas drogas têm a função de fazer com que a enzima da protease do HIV clivem a poliproteína do HIV em unidades funcionais, fazendo com que as células infectadas produzam partículas de vírus imaturas que não são infecciosas e as drogas inibidoras de integrase impedem a inserção do DNA do HIV no DNA do genoma humano, bloqueando a capacidade do HIV em se replicar.

Dependendo de cada paciente, podem ocorrer efeitos adversos (doença hepática, depressão, entre outros) quando usa-se os ART. Assim, para cada dificuldade de adesão das ART, administra-se outro tipo de combinação afim de adaptar o paciente ao melhor tratamento (Ministério da Saúde, 2018d).

3.1.7 Prevenção

Além do uso de preservativos masculinos e femininos, há outros tipos de prevenção, como a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) ao HIV. A PrEP é o uso de medicamento antirretrovirais, antes da exposição ao HIV, de modo a prevenir o indivíduo de contrair o mesmo (Ministério da Saúde, 2018c). A PEP é a prescrição de medicamentos antirretrovirais quando o indivíduo foi exposto ao HIV (caso de estupro, rompimento do preservativo, etc.), em até 72

horas após exposição ao vírus, durante um período de 28 dias (Ministério da Saúde, 2018b).

3.2 Revisão da literatura de matemática

Um campo vetorial de classe C^r , $r \geq 1$, definido em um aberto $V \subset \mathbb{R}^n$ é uma aplicação de classe C^r , $F : V \rightarrow \mathbb{R}^n$. A esta função vetorial associamos a equação diferencial

$$\frac{d}{dt}x(t) = F(x).$$

Definição 1. *Um ponto $x^* \in \mathbb{R}^n$ é dito ponto de equilíbrio ou ponto crítico do campo F se $F(x^*) = 0$. Caso contrário, x^* é um ponto regular de F .*

As soluções da equação diferencial $\frac{d}{dt}x(t) = F(x)$ são funções diferenciáveis, $x : I \rightarrow V$ em um intervalo $I \subset \mathbb{R}$, que satisfazem a equação

$$\frac{d}{dt}x(t) = F(x(t)),$$

com $t \in I$.

Dada uma condição inicial, as soluções podem ser descritas como $\phi(t) = \phi_t$, e são denominadas trajetórias do campo F . O qual nos permite analisar aspectos qualitativos pelo retrato de fase deste sistema. Assim não é necessário encontrar a solução explícita do sistema de equações diferenciais.

3.2.1 Número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0)

O número reprodutivo básico vem sendo muito utilizado na epidemiologia. É representado por \mathcal{R}_0 e permite detectar uma possível endemia (Diekmann et al., 2009).

De acordo com Anderson & May (1991), o número \mathcal{R}_0 é definido como o número de casos de infecções secundárias produzidas por um indivíduo infectado quando é introduzido em uma população de suscetíveis.

Quando $\mathcal{R}_0 > 1$, o número de pessoas infectadas aumenta e, então, ocorre a proliferação da doença, como consequência iniciará um surto ¹, epidemia ², endemia ³ ou uma pandemia ⁴. Agora se $\mathcal{R}_0 < 1$, a doença tende a se extinguir.

Existem várias maneiras para fazer o cálculo do \mathcal{R}_0 . Neste trabalho utilizaremos o método da Matriz da Próxima Geração, descrito por van den Driessche & Watmough (2008).

O sistema de equações diferenciais pode ser separado em dois compartimentos: um denominado infeccioso \mathcal{F} e outro que denominaremos não infeccioso \mathcal{V} . As subpopulações que representam cada um desses compartimentos são dadas por $x \in \mathbb{R}^n$ e $y \in \mathbb{R}^m$. As componentes \mathcal{F}_i , do compartimento \mathcal{F} , são as taxas que aumentam as novas infecções no i -ésimo compartimento infeccioso e as componentes \mathcal{V}_i , do compartimento \mathcal{V} , são as taxas que diminuem as infecções no i -ésimo compartimento, como morte e recuperação e as g_j , referentes ao y_j , são os compartimentos que não tem relação com a infecção, ou seja, nem contribuem para o aumento e nem para diminuição da infecção. Portanto descrevemos o modelo da seguinte maneira:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x_i = \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), & i = 1, \dots, n, \\ \frac{d}{dt}y_j = g_j(x, y), & j = 1, \dots, m. \end{cases} \quad (3.1)$$

As representações dos compartimentos \mathcal{F} e \mathcal{V} não são, necessariamente, únicas, podendo ter diferentes interpretações.

O cálculo do número reprodutivo básico é baseado na linearização do sistema de equações diferenciais ordinárias no ponto de equilíbrio livre da doença. Usa-se apenas os compartimentos das equações que somente tenham informações que

¹Aumento do número de casos de uma doença em uma região específica.

²Caracteriza-se quando um surto acontece em diversas regiões.

³Quando uma doença é típica de uma região, ou seja, pode ser sazonal.

⁴Acontece quando uma epidemia se espalha por diversas regiões do planeta.

modelem o crescimento da doença, ou seja, apenas o compartimento x_i . Escrevendo os compartimentos de forma linearizada obtemos

$$\frac{d}{dt}x = (F - V)x, \quad (3.2)$$

em que F e V são matrizes de ordem n e são desconsiderados os y_j .

A matriz da próxima geração é dada por $K = FV^{-1}$. Desse modo, temos que o \mathcal{R}_0 é o raio espectral (ver definição abaixo) da matriz K , denotado por $\rho(K)$.

Definição 2. *O raio espectral de uma matriz K quadrada $n \times n$ é dada por*

$$\rho(K) = \max\{|\lambda_1|, \dots, |\lambda_n|\}$$

em que $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ são os autovalores da matriz K .

3.2.2 Estabilidade

Seja um sistema de equações diferenciais dado por

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}x_1 = a_{11}(t)x_1 + \dots + a_{1n}(t)x_n \\ \vdots \\ \frac{d}{dt}x_n = a_{n1}(t)x_1 + \dots + a_{nn}(t)x_n \end{cases}, \quad (3.3)$$

sendo a_{ij} , $i, j = 1, \dots, n$ funções contínuas. Podemos escrevê-lo na forma de uma equação vetorial

$$\frac{d}{dt}X = A(t)X, \quad (3.4)$$

em que $X = (x_1, \dots, x_n)$, $A(t) = (a_{ij}(t))$ é uma matriz de ordem n (Sotomayor, 2011).

Definição 3. *Seja um aberto $\Delta \subset \mathbb{R}^n$. Dizemos que um ponto de equilíbrio p de um campo vetorial*

$$F : \Delta \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$$

$$x = (x_1, \dots, x_n) \mapsto F(x) = (F_1(x), \dots, F_n(x))$$

de classe C^r , $r \geq 1$, é hiperbólico se todos os autovalores de matriz de linearização

$$DF(p) = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1(p)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial F_1(p)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n(p)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial F_n(p)}{\partial x_n} \end{bmatrix},$$

possuem parte real diferente de zero (Sotomayor, 2011).

Teorema 1 (Teorema de Hartman-Grobman). *Seja E um aberto do \mathbb{R}^n contendo a origem, $f \in C^1(E)$, e $\phi(t)$ o fluxo do sistema não-linear $\frac{d}{dt}x = f(x)$. Suponha $f(0) = 0$ e que a matriz $A = Df(0)$ não possua nenhum autovalor com parte real nula. Então, existe um homeomorfismo H de um aberto U contendo a origem, em um aberto V contendo a origem, tal que para cada $x_0 \in U$, existe um intervalo aberto $I_0 \in \mathbb{R}^n$ contendo 0, tal que para todo $t \in I_0$*

$$H \circ \phi(t)(x_0) = e^{At}H(x_0),$$

isto é, as trajetórias de $\frac{d}{dt}x = f(x)$ próximas a origem são levadas em $\frac{d}{dt}x = Ax$ próximas á origem e o tempo é preservado (Perko, 2000).

3.2.3 Critério de Routh-Hurwitz

Definição 4. *Seja $g(\sigma) = \sigma^k + a_1\sigma^{k-1} + a_2\sigma^{k-2} + \cdots + a_k$, $a_i \in \mathbb{R}$, o polinômio característico associado a Equação (3.5). Se todos os seus zeros têm parte real negativa dizemos que o respectivo ponto de equilíbrio é estável.*

Proposição 1. *Se o polinômio $g(\sigma) = \sigma^k + a_1\sigma^{k-1} + a_2\sigma^{k-2} + \dots + a_k$, a_k representa um ponto de equilíbrio estável então, os coeficientes a_i têm o mesmo sinal, para $i = 0, 1, 2, \dots, K$.*

Demonstração: ver Souza (2005) página 24.

Dada a equação característica

$$\sigma^k + a_1\sigma^{k-1} + a_2\sigma^{k-2} + \dots + a_k = 0,$$

define-se as k matrizes de Hurwitz, de ordem k , dadas por:

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots & a_j \end{pmatrix}, \quad (3.5)$$

para $j = 1, 2, \dots, k$. Todos os autovalores da equação característica têm parte real negativa (ou seja, o ponto de equilíbrio é estável) se e somente se, todos os determinantes das matrizes de Routh-Hurwitz forem positivos (Edelstein-Keshet, 2005).

Por exemplo, para $k = 3$ temos as matrizes de Hurwitz dadas por:

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}.$$

Para que o ponto de equilíbrio associado ao polinômio característico seja estável é preciso que:

- $\det H_1 > 0 \Rightarrow a_1 > 0$,
- $\det H_2 > 0 \Rightarrow a_1 a_2 > a_3$,
- e $\det H_3 > 0 \Rightarrow a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$.

3.2.4 Estabilidade global

Quando estudamos a estabilidade local de um sistema de equações diferenciais ordinárias, encontramos autovalores e a partir deles podemos classificar o equilíbrio, desde que o ponto de equilíbrio seja hiperbólico. Todavia, o Teorema de Hartman-Grobman não é suficiente quando pelos menos um dos autovalores é nulo.

Para resolver esse problema, Lyapunov propôs analisar a estabilidade de uma outra forma (Perko, 2000). Vejamos, a seguir, alguns conceitos e resultados neste sentido.

Definição 5. *Seja $X : U \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ um campo de vetores e $V : U_0 \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ uma função diferenciável. Para $x \in U \cap U_0$ definimos a derivada de V na direção de X por*

$$\frac{d}{dt}V_X(x) = \langle \nabla V(x), X(x) \rangle.$$

Neste caso,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(V \circ \phi(t, x)) &= \frac{d}{dt}V(\phi(t, x)) \frac{d}{dt}\phi(t, x) \\ &= \frac{d}{dt}V_X(x). \end{aligned}$$

para qualquer trajetória $X(t) = \phi_t(t, x) = \frac{d}{dt}\phi(t, x)$.

Assim, $\frac{d}{dt}V_X(x) < 0$ significa que V decresce ao longo da trajetória $\phi_t(x)$. Se $\frac{d}{dt}V_X(x) > 0$ significa que V cresce ao longo de $\phi_t(x)$.

Definição 6. *Seja $X : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^1 no aberto $U \subset \mathbb{R}^n$, $p \in U$ um ponto de equilíbrio de X e $V : U_0 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função. Dizemos que V é uma função de Lyapunov para X em p se, e somente se,*

a) $p \in U_0 \cap U$ e V é diferenciável em $U_0 \subset \mathbb{R}^n$.

b) $\forall x \in U_0$ temos que $V \geq 0$ e $(V(x) = 0 \Leftrightarrow x = p)$.

$$c) \forall x \in U, \frac{d}{dt}V_X(x) \leq 0.$$

Dizemos que V é uma função de Lyapunov estrita para X em p se, e somente se, V é função de Lyapunov e $\frac{d}{dt}V_X(x) = 0 \Leftrightarrow x = p$.

Definição 7. *Seja $\phi(t)$ o fluxo da equação diferencial $\frac{d}{dt}x = f(x)$ definido para todo $t \in \mathbb{R}$. Um ponto de equilíbrio p de $\frac{d}{dt}x = f(x)$ é estável se para todo $\epsilon > 0$ existe um $\delta > 0$ tal que para todo $x \in N_\delta(p)$ e $t \geq 0$, temos, $\phi_t(x) \in N_\epsilon(p)$, sendo N_ϵ a vizinhança de p .*

O ponto de equilíbrio p é instável se não é estável. E p é assintoticamente estável se é estável e se existe um $\delta > 0$ tal que para todo $x \in N_\delta(p)$, temos $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(x) = p$.

Teorema 2. *Seja $X : U \rightarrow \mathbb{R}^n$, de classe C^1 , com um ponto de equilíbrio p .*

- a) *Se existe uma função de Lyapunov V para X em p , então p é estável.*
- b) *Se existe uma função de Lyapunov estrita V para X em p , então p é assintoticamente estável.*
- c) *Se V é uma função tal que $V \geq 0$, $V(p) = 0$ e $\frac{d}{dt}V_X(x) > 0$ para todo $x \in (U_0 - p)$, então p é instável.*

3.2.5 Método de Korobeinikov

O método de Korobeinikov (2004) consiste em definir uma função de Lyapunov da seguinte forma:

$$V = (x, y, v) = x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*} \right) + y^* \left(\frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*} \right) + \frac{a}{k} v^* \left(\frac{v}{v^*} - \ln \frac{v}{v^*} \right). \quad (3.6)$$

Teorema 3. *Se o número reprodutivo básico \mathcal{R}_0 for maior que 1, então o ponto de equilíbrio com coordenadas positivas E^* é globalmente assintoticamente estável. Se $\mathcal{R}_0 \leq 1$, então E^* não é um ponto de equilíbrio com coordenadas positivas, e o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 é globalmente assintoticamente estável.*

A demonstração pode ser vista em Korobeinikov (2004).

3.2.6 Sistemas de Filippov

Nesse tópico apresentaremos a teoria básica de sistema de equações diferenciais suaves por partes e as convenções de Filippov (1988).

Suponha que temos dois campos vetoriais suaves dados por X e Y , sendo eles de classe C^r , $r \geq 1$, definidos em um aberto $M \subset \mathbb{R}^2$ contendo a origem. Seja $f : M \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função suave com 0 valor regular. Suponha que o conjunto $\Sigma = f^{-1}(0) \cap M$ é conexo e divide M em duas componentes conexas dadas por

$$\begin{aligned}\Sigma^+ &= \{(x, y) \in M : f(x, y) > 0\}, \\ \Sigma^- &= \{(x, y) \in M : f(x, y) < 0\},\end{aligned}$$

sendo a curva de descontinuidade dada por $\Sigma = \{(x, y) \in M : f(x, y) = 0\}$.

Definição 8. *Dados X e Y campos vetoriais suaves definidos em $M \subset \mathbb{R}^2$ e dada $f : M \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ define-se um campo vetorial suave por partes $Z = (X, Y)$ como*

$$Z(x, y) = \begin{cases} X(x, y), & \text{se } f(x, y) \geq 0, \\ Y(x, y), & \text{se } f(x, y) \leq 0. \end{cases} \quad (3.7)$$

Sejam $Z = (X, Y)$ componentes do campo vetorial e $\Omega^r(M, f)$ o conjunto de campos vetoriais suaves por partes, com as divisões do plano definido em M pela função f .

Para estudar a dinâmica de um sistema suave por partes precisamos de uma definição para as suas trajetórias. Adotaremos um critério para a transição de órbitas entre Σ^+ e Σ^- através da curva de separação Σ .

Nas regiões Σ^+ e Σ^- a trajetória local de um ponto p é dada pela trajetória usual dos campos vetoriais suaves X ou Y , logo vamos estender essa definição de trajetória para pontos em Σ . Faremos isso usando as convenções de Filippov (Filippov, 1988). Sejam $p \in \mathbb{R}^2$ um ponto, $X : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ um campo vetorial suave

$$(x, y) \rightarrow X(x, y) = (X_1(x, y), X_2(x, y))$$

e a primeira derivada de Lie, que é a derivada direcional de f ao longo do campo vetorial X , definida por

$$Xf(p) = \langle X(p), \nabla f(p) \rangle = X_1(p) \frac{\partial f(p)}{\partial x} + X_2(p) \frac{\partial f(p)}{\partial y}. \quad (3.8)$$

De forma análoga, temos a segunda derivada de Lie,

$$X^2 f(p) = \langle X(p), \nabla Xf(p) \rangle = X_1(p) \frac{\partial Xf(p)}{\partial x} + X_2(p) \frac{\partial Xf(p)}{\partial y}. \quad (3.9)$$

Definição 9. *Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r(M, f)$. Então,*

a) *Um ponto $p \in \Sigma^C$, sendo $\Sigma^C \subset \Sigma$, é dito ser de costura se $Xf(p) Yf(p) > 0$.*

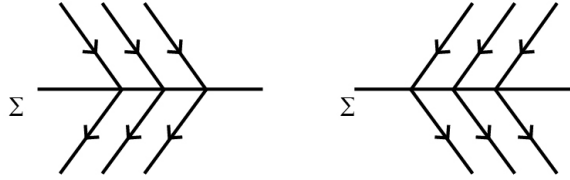


Figura 3.3: Regiões de costura.

b) *Um ponto $p \in \Sigma^E$, sendo $\Sigma^E \subset \Sigma$, é dito ser de escape se $Xf(p) > 0$ e $Yf(p) < 0$.*

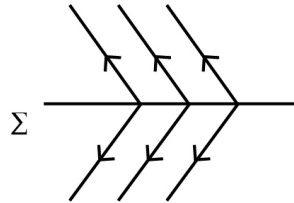


Figura 3.4: Região de escape.

c) *Um ponto $p \in \Sigma^D$, sendo $\Sigma^D \subset \Sigma$, é dito ser de deslize se $Xf(p) < 0$ e $Yf(p) > 0$.*

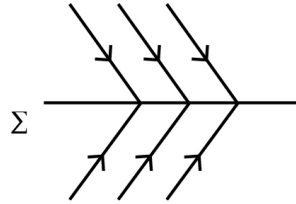


Figura 3.5: Região de deslize.

Definição 10. *Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r(M, f)$. O campo vetorial suave X possui uma dobra (tangência quadrática) em $p \in \Sigma$ se $Xf(p) = 0$ e $X^2f(p) \neq 0$. Dizemos que p é uma dobra:*

- a) *invisível de Z se $Xf(p) = 0$ e $X^2f(p) < 0$. Definimos analogamente uma dobra invisível de Z que seja tangência quadrática de Y com Σ .*
- b) *visível de Z se $Xf(p) = 0$ e $X^2f(p) > 0$. Definimos analogamente uma dobra visível de Z que seja tangência quadrática de Y com Σ .*

Definição 11. *Um campo vetorial suave X possui uma tangência cúbica com Σ em $p \in \sigma$ se $Xf(p) = X^2f(p) = 0$ e $X^3f(p) \neq 0$.*

Definição 12. *Seja $Z = (X, Y) \in \Omega^r(M, f)$. Dizemos que uma singularidade p de X é real se $p \in \Sigma^+$. Dizemos que uma singularidade p de X é virtual se $p \in \Sigma^-$.*

Vamos agora definir as trajetórias passando por um ponto de costura e nas regiões de escape e deslize. Nas duas últimas definimos um campo vetorial auxiliar denominado *campo de Filippov* ou *campo deslizante*, o qual é dado por combinação linear $X(p)$ e $Y(p)$ garantindo que $F_Z(p)$ seja tangente a Σ , ou seja, $F_Z(p)$ é o único vetor tangente a Σ no cone gerado por $X(p)$ e $Y(p)$. Já para o ponto de costura, os campos X e Y , vão para a mesma direção, logo basta justapor as trajetórias de X e Y por aquele ponto.

Definição 13. *Um ponto $p \in \Sigma^E \cup \Sigma^D$ é ponto singular do campo de Filippov F_Z se $F_Z(p) = 0$. Os pontos singulares do campo de Filippov são chamados de pseudo-equilíbrios.*

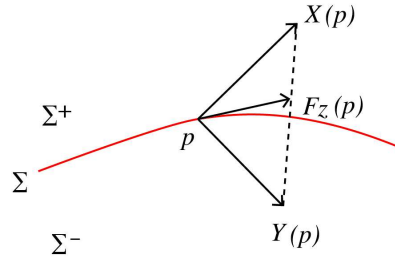


Figura 3.6: Campo de Filippov.

Logo, temos que F_Z é dado por

$$F_Z(p) = \frac{Yf(p)X(p) - Xf(p)Y(p)}{Yf(p) - Xf(p)}. \quad (3.10)$$

Exemplo 1. Considere o campo vetorial

$$Z_1(X_1, Y_1) = \begin{cases} X_1(x, y) = (4y, 1), & x \geq 0 \\ Y_1(x, y) = (-3y, -1), & x \leq 0 \end{cases}. \quad (3.11)$$

Temos que $\Sigma = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : x = 0\}$ e $f(x, y) = x$. Considere o ponto $p = (0, 0)$ e p não é singularidade de X_1 ou Y_1 . Então, p é ponto de tangência quadrática, pois

$$X_1f(x, y) = \langle X_1(x, y), \nabla f(x, y) \rangle = \langle (4y, 1), (1, 0) \rangle = 4y$$

e logo $X_1f(p) = 0$. Além disso,

$$X_1^2f(x, y) = \langle X_1(x, y), \nabla X_1f(x, y) \rangle = \langle (4y, 1), (0, 4) \rangle = 4,$$

e resultando $X_1^2f(p) \neq 0$.

Para Y_1 temos

$$Y_1f(x, y) = \langle Y_1(x, y), \nabla f(x, y) \rangle = \langle (-3y, -1), (1, 0) \rangle = -3y,$$

e logo $Y_1f(p) = 0$. Além disso,

$$Y_1^2f(x, y) = \langle Y_1(x, y), \nabla Y_1f(x, y) \rangle = \langle (-3y, -1), (0, -3) \rangle = 3,$$

e então $Y_1^2 f(p) \neq 0$. Logo, $X_1 f(x, y) \cdot Y_1 f(x, y) = -12y^2 \Rightarrow y = 0$. Portanto, o único ponto de tangência de Z_1 é $p = (0, 0)$. Logo, $\Sigma^e = \{(0, y) | y > 0\}$ e $\Sigma^d = \{(0, y) | y < 0\}$.

O campo deslizante é dado

$$\begin{aligned} F_{z_1}(p) &= \frac{Y_1(x, y)f(p)X_1(p) - X_1(x, y)f(p)Y_1(p)}{Y_1(x, y)f(p) - X_1(x, y)f(p)} \\ &= \frac{-3y(4y, 1) - 4y(-3y, -1)}{-3y - 4y} \\ &= \left(0, -\frac{1}{7}\right). \end{aligned}$$

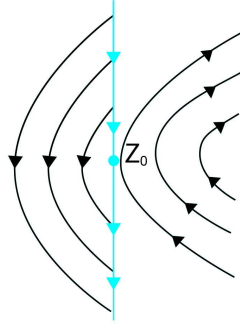


Figura 3.7: Retrato de fase dado por (3.11).

Exemplo 2. Considere o campo vetorial

$$Z_2(X_2, Y_2) = \begin{cases} X_2(x, y) = (1, x^2), & y \geq 0 \\ Y_2(x, y) = (1, 1), & y \leq 0 \end{cases}. \quad (3.12)$$

Temos que $\Sigma = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : y = 0\}$ e $f(x, y) = y$. Escolhendo o ponto $p = (0, 0)$ e p não é singularidade de X_2 ou Y_2 . Temos que p é ponto de tangência cúbica. Então,

$$X_2 f(x, y) = \langle X_2(x, y), \nabla f(x, y) \rangle = \langle (1, x^2), (0, 1) \rangle = x^2$$

e logo $X_2f(p) = 0$. Além disso,

$$X_2^2f(x, y) = \langle X_2(x, y), \nabla X_2f(x, y) \rangle = \langle (1, x^2), (2x, 0) \rangle = 2x$$

e assim $X_2^2f(p) = 0$. Também,

$$X_2^3f(x, y) = \langle X_2(x, y), \nabla X_2^2f(x, y) \rangle = \langle (1, x^2), (2, 0) \rangle = 2$$

e portanto $X_2^3f(p) \neq 0$. Logo, p é o único ponto de tangência em Σ e todo ponto $(x, 0) \in \Sigma$ com $x \neq 0$ é ponto de costura, ou seja, $p \in \partial\Sigma^c$.

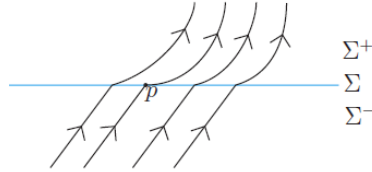


Figura 3.8: Retrato de fase dado por (3.12).

Seja S_X (respectivamente S_Y) o conjunto de todas singularidades tangenciais de X (de Y). Definimos o campo vetorial nas singularidade tangenciais em que $\Sigma^s \cup \Sigma^c = \emptyset$.

Definição 14. Quando $S_X = S_Y = S$ e S tiver dimensão não nula, definiremos um campo sobre S da seguinte maneira. Dado um ponto $p \in S \subset \Sigma$, definimos o campo tangencial deslizando de p como sendo o campo de vetores $Z^T(p) = m - p$, em que m é o ponto de segmento unindo $p + X(p)$ e $p + Y(p)$ tal que $m - p$ é tangente a S .

Observação Quando a variedade de descontinuidade Σ é um plano em \mathbb{R}^3 e $S \subset \Sigma$ é uma curva $w(x)$, o campo tangencial deslizando Z^T no ponto $p \in S$ é dado por

$$Z^T(p) = \frac{(Yw(p))X(p) - (Xw(p))Y(p)}{Yw(p) - Xw(p)}, \quad (3.13)$$

em que $Xw(p)$ é a primeira derivada de Lie de X restrita à curva w .

4 UM MODELO MATEMÁTICO PARA O HIV

Anderson et al. (1986) desenvolveram um modelo para o estudo da dinâmica do HIV, o qual ainda tem contribuído para o entendimento de fatores presentes em pandemias. O modelo proposto considera dois estágios de infecções do vírus anteriores à AIDS, o assintomático e o sintomático. O sistema de equações diferenciais considerado em nosso estudo é uma modificação de Anderson et al. (1986) e se deve a Liming et al. (2009).

O HIV agride as células do sistema imunológico. Sem o uso dos antirretrovirais o organismo não consegue lutar contra essa infecção e as células CD4 acabam sendo destruídas, levando à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Diferente de outros vírus o sistema defensivo é incapaz de combater o HIV (UNAIDS, 2019).

Nas primeiras 2 – 4 semanas após contrair o HIV, os principais sintomas aparentes são similares aos de uma gripe. Essa fase é denominada como infecção primária ou síndrome retroviral aguda, isso ocorre devido à resposta imune do corpo a qualquer infecção. No entanto, existem pessoas que não apresentam sintomas. Na fase primária é onde ocorre a maior probabilidade de transmissão do HIV, devido à quantidade do vírus no sistema ser alta (UNAIDS, 2019).

A outra fase é conhecida como fase de infecção HIV assintomática ou infecção HIV crônica. Nessa fase, o vírus se reproduz em níveis baixos e o paciente HIV positivo pode não apresentar nenhum dos sintomas. No final desse estágio a carga viral aumenta e a número de células CD4 começa a reduzir, podendo ocorrer então os primeiros sintomas do HIV, já que o sistema imunológico não consegue mais

se proteger sozinho. Esse período de latência pode durar décadas (UNAIDS, 2019).

A próxima fase é conhecida como AIDS, nessa fase aparecem as doenças oportunistas como cânceres e outras infecções. Com o sistema imunológico bem danificado surge a AIDS e sem o tratamento a expectativa de vida é de 3 anos (UNAIDS, 2019).

A população total é dividida em duas subpopulações: os suscetíveis (S) e os infectados antes da AIDS (A). Como existem alguns períodos de infecção, foi considerado a fase assintomática e sintomática, denotadas por I e J , respectivamente.

O sistema de equações diferenciais ordinárias, que descreve a dinâmica do HIV, é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu K - c\beta(I + bJ)S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = c\beta(I + bJ)S - (\mu + k_1)I + \alpha J \\ \frac{dJ}{dt} = k_1 I - (\mu + k_2 + \alpha)J \\ \frac{dA}{dt} = k_2 J - (\mu + d)A \end{array} \right. . \quad (4.1)$$

Tabela 4.1: Descrição dos parâmetros do modelo.

Parâmetro	Descrição
μK	taxa de recrutamento da população
μ	taxa de mortalidade
c	número médio de contatos que um indivíduo tem por unidade de tempo
β	probabilidade de transmissão da infecção por contato de um infectado no primeiro estágio
$b\beta$	probabilidade de transmissão da infecção por contato de um infectado no segundo estágio
k_1	taxa de transferência da fase assintomática I para a fase sintomática J
k_2	taxa de transferência da fase sintomática J para o caso de AIDS
α	taxa de tratamento da fase sintomática J para a fase assintomática I
d	taxa de mortalidade devido à AIDS

Na Tabela 4.1, apresentamos a descrição dos parâmetros do modelo. A variável A do Sistema (4.1) não aparece nas outras três equações, assim ela não afeta a dinâmica do modelo apresentado, logo consideraremos o sistema

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu K - c\beta(I + bJ)S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = c\beta(I + bJ)S - (\mu + k_1)I + \alpha J \\ \frac{dJ}{dt} = k_1 I - (\mu + k_2 + \alpha)J \end{array} \right. \quad (4.2)$$

O domínio do sistema acima é dado por $\Gamma = \{(S, I, J), S + I + J \leq K, S > 0, I \geq 0, J \geq 0\}$.

O sistema (4.2) possui dois pontos de equilíbrio: o livre da doença

$E_0 = (K, 0, 0)$ e o endêmico $E^* = (S^*, I^*, J^*)$, de coordenadas

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu}{c\beta(\mu + k_2 + \alpha + bk_1)}, \\ I^* &= -\frac{\mu(k_2 + \alpha + \mu)(-c\beta K - \mu)(k_2 + \alpha + \mu) + k_1(k_2 - bck\beta + \mu)}{c\beta(bk_1 + k_2 + \alpha + \mu)(k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu))}, \quad (4.3) \\ J^* &= \frac{k_1}{\mu + k_2 + \alpha} I^*. \end{aligned}$$

4.1 Número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0)

Para a primeira análise do sistema, investigaremos o número reprodutivo básico do Sistema (4.2), pelo método de matriz de próxima geração, descrito por van den Driessche & Watmough (2008).

Seja $x = (I, J, S)^t$. O Sistema (4.2) pode ser descrito como $\frac{d}{dt}x = \mathcal{F}(x) - \mathcal{V}(x)$, conforme visto anteriormente na Subseção 3.2.1, em que

$$\mathcal{F}(x) = \begin{pmatrix} c\beta S(I + bJ) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}(x) = \begin{pmatrix} (\mu + k_1)I - \alpha J \\ -k_1 I + (\mu + k_2 + \alpha)J \\ -\mu K + c\beta S(I + bJ) + \mu S \end{pmatrix}.$$

Aplicando as derivadas parciais em $\mathcal{F}(x)$ e $\mathcal{V}(x)$ e, então, avaliando no ponto livre da doença E_0 , obtemos

$$D\mathcal{F}(E_0) = \begin{pmatrix} c\beta K & cb\beta K & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad D\mathcal{V}(E_0) = \begin{pmatrix} \mu + k_1 & -\alpha & 0 \\ -k_1 & \mu + k_2 + \alpha & 0 \\ c\beta K & cb\beta K & \mu \end{pmatrix},$$

A inversa da matriz de $V = D\mathcal{V}(E_0)$ é dada por:

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{k_2 + \alpha + \mu}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & \frac{\alpha}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & 0 \\ \frac{k_1}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & \frac{k_1 + \mu}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & 0 \\ -\frac{cK\beta(bk_1 + k_2 + \alpha + \mu)}{\mu(k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu))} & \frac{cK\beta(\alpha + b(k_1 + \mu))}{\mu(k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu))} & \frac{1}{\mu} \end{pmatrix}.$$

Assim, a matriz de próxima geração é da forma:

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{cK\beta(k_2 + \alpha + \mu)}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & -\frac{bcK\alpha\beta}{k_1(k_2 + \mu) + \mu(k_2 + \alpha + \mu)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Logo, $\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1})$, sendo ρ o autovalor de maior módulo de FV^{-1} .

Então, temos que:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1)}{k_1k_2 + k_1\mu + k_2\mu + \alpha\mu + \mu^2} = \frac{cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1)}{(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu}. \quad (4.4)$$

Teorema 4. *Se $\mathcal{R}_0 < 1$, o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 é localmente assintoticamente estável. Se $\mathcal{R}_0 > 1$, E_0 é ponto sela com $\dim W^s(E_0) = 2$ e $\dim W^u(E_0) = 1$.*

Demonstração. Para a análise da estabilidade do sistema (4.2) faremos a linearização, por meio da matriz jacobiana, que é dada por

$$J(S, I, J) = \begin{pmatrix} -c(bJ + I)\beta - \mu & -cS\beta & -bcS\beta \\ c(bJ + I)\beta & -k_1 + cS\beta - \mu & \alpha + bcS\beta \\ 0 & k_1 & -k_2 - \alpha - \mu \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Aplicando em (4.5) o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 , obtemos

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\mu & -cK\beta & -bcK\beta \\ 0 & -k_1 + cK\beta - \mu & \alpha + bcK\beta \\ 0 & k_1 & -k_2 - \alpha - \mu \end{pmatrix}. \quad (4.6)$$

A equação característica, $p(\lambda)$, associada à (4.6) é dada por

$$p(\lambda) = (\lambda + \mu)(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2) = 0, \quad (4.7)$$

em que

$$\begin{aligned} a_1 &= \mu + k_1 + \mu + k_2 + \alpha - c\beta K, \\ a_2 &= (\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu - c\beta K(\mu + k_2 + \alpha + bk_1). \end{aligned} \quad (4.8)$$

Temos que uma raiz é $\lambda_1 = -\mu$. As outras são determinadas pelo o polinômio de segundo grau.

Para estabilidade do sistema (4.5) no ponto livre da doença E_0 faremos o uso do \mathcal{R}_0 . Se $\mathcal{R}_0 < 1$, temos

$$\mathcal{R}_0 = \frac{cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1)}{(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu} < 1,$$

então

$$(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu - cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1) > 0. \quad (4.9)$$

Assim por (4.9), temos que $a_2 > 0$. Podemos concluir que

$$(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha(\mu + k_1) > (\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu > cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1),$$

e colocando o termo $(\mu + k_1)$ em evidência do lado esquerdo da equação, segue que

$$\begin{aligned} (\mu + k_1)(\mu + k_2 + \alpha) &> cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1) \\ (\mu + k_1)(\mu + k_2 + \alpha) &> c\beta K(\mu + k_2 + \alpha) + c\beta Kbk_1 \\ (\mu + k_1) &> c\beta K \left(1 + \frac{bk_1}{\mu + k_2 + \alpha} \right) \\ \mu + k_1 &> c\beta K. \end{aligned}$$

Como $\mu + k_1 > c\beta K$, podemos concluir que $a_1 > 0$. Usando o *critério de Routh-Hurwitz*, temos que

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix},$$

o determinante $\det(H_1) > 0$, e o $\det(H_2) > 0$. Logo, temos que as três raízes da equação característica são negativas. Isto garante que, quando $\mathcal{R}_0 < 1$ o ponto livre da doença E_0 é assintoticamente estável.

Vamos verificar a estabilidade para o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 para o caso de $\mathcal{R}_0 > 1$, ou seja,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1)}{(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu} > 1.$$

Logo,

$$(\mu + k_1)(\mu + k_2) + \alpha\mu - cK\beta(k_2 + \alpha + \mu + bk_1) < 0. \quad (4.10)$$

Então, $a_2 < 0$ por (4.10). Portanto, o polinômio de segundo grau, terá a forma $(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2) = 0$. Pelo *critério de Routh-Hurwitz*, o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 para $\mathcal{R}_0 > 1$ não é estável.

Os autovalores são dados por $\lambda_1 = -\mu$ e $\lambda_{1,2} = \frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2}}{2}$. Como $\sqrt{a_1^2 - 4a_2} > a_1$, temos, então, três autovalores, dois com parte real negativa e um com parte real positiva. Portanto, o equilíbrio é um ponto de sela, com $\dim W^s(E_0) = 2$ e $\dim W^u(E_0) = 1$, sendo W^s autoespaço estável e W^u autoespaço instável. \square

Para a análise de estabilidade do ponto endêmico E^* é preciso provar o Teorema 5, mas antes utilizaremos o resultado de um Lema dado em Arino et al. (2003) que utiliza a segunda matriz matriz composta aditiva de Li & Muldowney (1995), denotada por $M^{[2]}$, dada por

$$M^{[2]} = \begin{pmatrix} a_{11} + a_{22} & a_{23} & -a_{13} \\ a_{32} & a_{11} + a_{33} & a_{12} \\ -a_{31} & a_{21} & a_{22} + a_{33} \end{pmatrix}, \quad (4.11)$$

os elementos $a_{i,j}$, $i, j = 1, 2, \dots, n$ pertencem à matriz jacobiana e a matriz $M^{[2]}$ deve ser avaliada no ponto de equilíbrio endêmico.

Lema 1. *Seja M uma matriz real 3×3 , se o $\text{tr}(M)$, $\det(M)$ e $\det(M^{[2]})$ são todos negativos, então todos os autovalores de M têm parte real negativa.*

Demonstração. Seja λ_j , $j = 1, 2, 3$ os autovalores de M , com $\Re(\lambda_1) \leq \Re(\lambda_2) \leq \Re(\lambda_3)$, com \Re sendo a parte real dos autovalores.

Temos por hipótese $\det(M) < 0$ e de acordo com McCluskey & van den Driessche (2004) para que $\lambda_1\lambda_2\lambda_3 < 0$ ocorra, deve-se considerar duas opções:

1. $\Re(\lambda_j) < 0$, ou seja, em todos autovalores a parte real é negativa.
2. $\Re(\lambda_1) < 0 \leq \Re(\lambda_2) \leq \Re(\lambda_3)$, ou seja, temos um autovalor negativo e os outros dois positivos.

Vamos considerar primeiramente que a segunda opção ocorra. Por hipótese temos que $\text{tr}(M) < 0$, logo $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 < 0$. Segundo propriedade definida por McCluskey & van den Driessche (2004), isto implica:

- a) $\Re(\lambda_1 + \lambda_2) < 0$.
- b) $\Re(\lambda_1 + \lambda_3) < 0$.

Os autovalores de $M^{[2]}$ são $\lambda_i + \lambda_j$, $1 \leq i < j \leq 3$, por propriedade da segunda matriz composta aditiva, temos:

$$\text{sgn}(\det M^{[2]}) = \text{sgn}(\Re(\lambda_1 + \lambda_2)\Re(\lambda_1 + \lambda_3)\Re(\lambda_2 + \lambda_3)),$$

sendo sgn representado pelo sinal (\pm).

Pelos itens (a) e (b), conclui-se que $(\Re(\lambda_1 + \lambda_2)\Re(\lambda_1 + \lambda_3)) > 0$. Logo,

$$\text{sgn}(\det M^{[2]}) = \text{sgn}(\Re(\lambda_2 + \lambda_3)).$$

Como visto anteriormente, as partes reais de λ_2 e λ_3 são positivas, então $\Re(\lambda_2 + \lambda_3) > 0$, logo $\det M^{[2]} > 0$. Mas, por hipótese, $\det M^{[2]} < 0$, gerando uma contradição. Já que não podemos afirmar que $\Re(\lambda_1) < 0 \leq \Re(\lambda_2) \leq \Re(\lambda_3)$, temos então:

$$\Re(\lambda_j) < 0.$$

□

Teorema 5. *O ponto de equilíbrio positivo E^* do sistema (4.2) é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Demonstração. Como no ponto de equilíbrio livre da doença E_0 , iremos aplicar o ponto E^* na matriz jacobiana, afim de linearizar o sistema (4.2). Assim o ponto de equilíbrio endêmico em (4.5) aplicado na matriz jacobiana é dado por

$$J(E^*) = \begin{pmatrix} -\frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} - \mu & -cS^*\beta & -cb\beta S^* \\ \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} & -w + cS^*\beta & \alpha + cb\beta S^* \\ 0 & k_1 & -(v + \alpha) \end{pmatrix}. \quad (4.12)$$

Para facilitar as contas usamos $c\beta(I^* + bJ^*) = \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*}$, em que $w = \mu + k_1$ e $v = \mu + k_2$.

Temos que o $\text{tr}(J)(E^*)$ é dado por

$$\text{tr}(J)(E^*) = -\mu - \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} + c\beta S^* - w - v - \alpha < 0.$$

De fato isso ocorre, pois $w > c\beta S^*$ e $\mu + k_1 > c\beta K \Rightarrow w > c\beta K > c\beta S^*$.

Temos que

$$S^* = \frac{K}{\mathcal{R}_0} \Rightarrow \mathcal{R}_0 = \frac{K}{S^*} > 1 \Rightarrow K > S^*.$$

O determinante de (4.12) que é dado por

$$\det(J)(E^*) = -\frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*}(v + \alpha + k_1 b)c\beta S^* < 0.$$

Precisamos mostrar que o $\det(M^{[2]})$ é menor que zero. A segunda matriz composta aditiva do sistema, aplicada no ponto de equilíbrio endêmico E^* , é dada por:

$$M^{[2]} = \begin{pmatrix} \begin{pmatrix} -\mu - \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \\ c\beta S^* - w \end{pmatrix} & bc\beta S^* + \alpha & bc\beta S^* \\ k_1 & \begin{pmatrix} -\mu - \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \\ -v - \alpha \end{pmatrix} & -c\beta S^* \\ 0 & \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*}c\beta S^* & \begin{pmatrix} c\beta S^* - w \\ -v - \alpha \end{pmatrix} \end{pmatrix}. \quad (4.13)$$

O determinante da matriz $M^{[2]}$ é dado por:

$$\begin{aligned}
\det (M^{[2]}(E^*)) &= -(v + \alpha + w - c\beta S^*) \left(\mu + \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \right)^2 \\
&\quad - (v + \alpha + w - c\beta S^*) \left(\mu + \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \right) (w - c\beta S^*) \\
&\quad - (v + \alpha)^2 \left(\mu + \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \right) - \mu(w - c\beta S^*)(v + \alpha) \\
&\quad - \mu + \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} \times \left[c\beta S^* \left(\mu + \frac{(wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} + w - c\beta S^* \right) \right] \\
&\quad - \frac{\alpha k_1 (wv + \alpha\mu)I^*}{(v + \alpha)S^*} < 0.
\end{aligned}$$

Se $\mathcal{R}_0 > 1$, e $w - c\beta S^* > 0$ temos que $\det (M^{[2]}(E^*)) < 0$. Assim, segue pelo Lema que o ponto de equilíbrio endêmico E^* é localmente assintoticamente estável. \square

4.2 Resultados e Discussões

A Figura 4.1 ilustra que a solução do sistema converge assintoticamente para o ponto de equilíbrio livre da doença para $\mathcal{R}_0 < 1$.

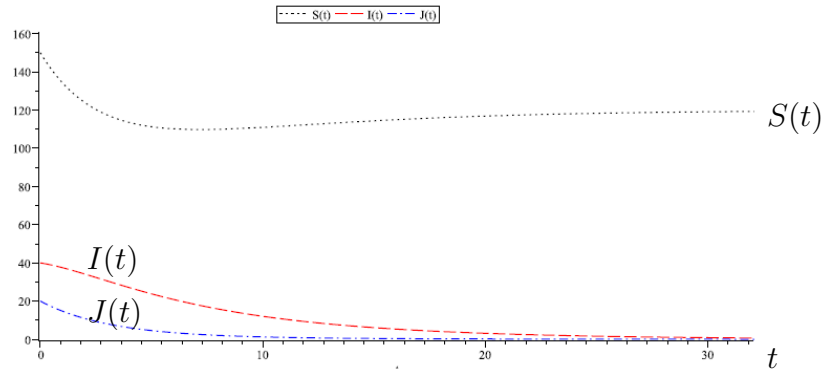


Figura 4.1: Variação de S , I e J com o tempo para os valores dos parâmetros $K = 120$, $\beta = 0,0005$, $b = 0,3$, $\mu = 3$, $c = 3$, $k_1 = 0,01$, $k_2 = 0,02$, $\alpha = 0,01$ e $\mathcal{R}_0 = 0,05987$.

A Figura 4.2 ilustra que a solução do sistema converge assintoticamente para o ponto equilíbrio endêmico para $\mathcal{R}_0 > 1$.

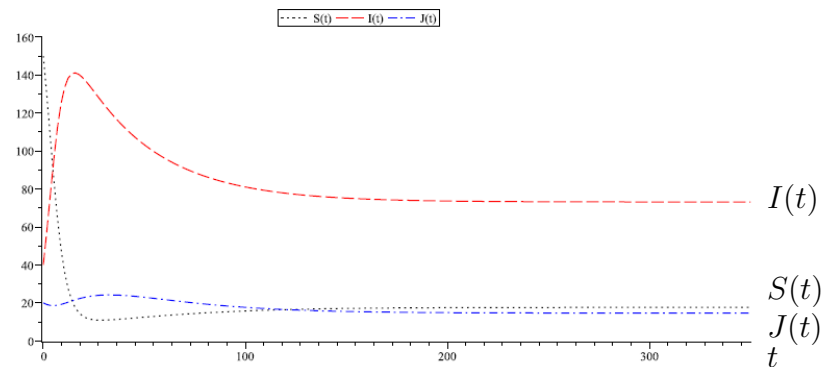


Figura 4.2: Variação de S , I e J com o tempo para os valores dos parâmetros $K = 120$, $\beta = 0,0005$, $b = 0,3$, $\mu = 0,02$, $c = 3$, $k_1 = 0,01$, $k_2 = 0,02$, $\alpha = 0,01$ e $\mathcal{R}_0 = 6,81429$.

Para a solução do sistema foi utilizado o método preditor corretor de Adams-Bashforth-Moulton (Seidu, 2011).

No próximo capítulo serão apresentados três modelos. No primeiro modelo é analisado a estabilidade global pelo método de Korobeinikov. E nos outros

dois são analisadas a estabilidade local pelas convenções de Filippov.

5 ANÁLISE MATEMÁTICA DA DINÂMICA DO HIV COM TRATAMENTO INTERMITENTE

Hoje em dia, o uso dos antirretrovirais é primordial para a qualidade de vida dos pacientes infectados por HIV, pois reduziu a mortalidade pela infecção e a progressão da mesma, ou seja, aumentou a longevidade do infectado (Ananworanich et al., 2006).

Neste capítulo mostraremos modelos matemáticos para dois tipos de tratamentos, através do modelo da dinâmica do HIV, desenvolvido por Nowak & May (2000) e por Perelson & Nelson (1999). Um tipo de tratamento é a utilização contínua de antirretrovirais e, outro tipo de tratamento utilizado é o sistema descontínuo, ou seja, há interrupção do uso dos antirretrovirais. Esse segundo tratamento tem como benefício a reconstrução imunológica do paciente durante o período sem a utilização dos antirretrovirais. Esse tratamento é chamado de Interrupção de Tratamento Agendado (*Scheduled Treatment Interruptions-STI*) (Tang et al., 2012).

Esse tipo de modelo tem sido estudado por muitos pesquisadores, dentre eles Ananworanich et al. (2006) e Tang et al. (2012). Nele o paciente está em tratamento até que a contagem de células T CD4⁺ ultrapasse 350 células/ μ l, e então a terapia é interrompida. Em contra partida, quando a contagem de células T CD4⁺ fica abaixo 350 células/ μ l, deve ser iniciada a terapia com os antirretrovirais.

5.1 Modelo contínuo

O tratamento contínuo por drogas antirretrovirais deixa o vírus indetectável, reduz a quantidade do mesmo no paciente e, assim, permite a recuperação do sistema imunológico.

Geralmente, são usados duas classes de antirretrovirais (ARV): as drogas inibidoras de transcriptase reversa (Reverse Transcriptase Inhibitors-RTIs) e inibidoras de protease (Protease Inhibitors-PIs) (Tang et al., 2012). O modelo portanto é descrito pela interação entre as ações das células suscetíveis, células infectadas e vírions (partícula viral completa constituída por DNA e/ou RNA), considerando o efeito do RTIs e PIs, denotados por η_{RT} e η_{PI} , respectivamente.

O modelo estudado e proposto por Perelson & Nelson (1999) é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T} \\ \frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} = \eta_{PI}\lambda\tilde{T} - cV_{NI} \end{array} \right. . \quad (5.1)$$

As variáveis e os parâmetros do modelo (5.1) estão descrito na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Definições e valores do parâmetro e condições iniciais das variáveis.

<i>Variável, parâmetro e descrição</i>	<i>Valores iniciais ou padrão</i>
Variáveis	
T : Tamanho da população não infectada T CD4 ⁺	1200 células/ μl
\tilde{T} : Tamanho da população de células infectadas T CD4 ⁺	0
V_I : Concentração de partículas de vírus infecciosas no sangue	10^{-6} cópias/ μl
V_{NI} : Concentração de partículas de vírus não infecciosas	0
Parâmetros	
s : Taxa de geração de células não infectadas T CD4 ⁺	$15\mu\text{l}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
l : Taxa de mortalidade de células não infectadas T CD4 ⁺	$0,01 \text{ dia}^{-1}$
k : Taxa de infecção de células T CD4 ⁺ pelo vírus	$2,4 \times 10^{-6}\mu\text{l}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
δ : Taxa de mortalidade de células infectadas CD4 ⁺	$0,35 \text{ dia}^{-1}$
λ Número de vírus livre produzido pela lise de uma célula CD4 ⁺	3000 dia^{-1}
c : Taxa de mortalidade ou desobstrução do vírus livre	3 dia^{-1}
η_{RT} Eficácia da droga em \tilde{T}	$0,5 - 1$
η_{PI} Eficácia da droga em V_I	$0,5 - 1$

Como a variável V_{NI} não aparece nas demais equações ela não afetará a dinâmica do sistema e consideremos $\eta_{RT} = \eta_{PI} = 0,6$. Logo, iremos utilizar o sistema (5.2) descrito a seguir.

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T} \\ \frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \end{cases} . \quad (5.2)$$

5.1.1 Análise de estabilidade do modelo

Para o estudo da estabilidade, encontramos os pontos de equilíbrio do Sistema (5.2), que são apenas o ponto de equilíbrio livre da doença E_0 e o ponto de equilíbrio endêmico E^{sem} dados, respectivamente, por:

$$E_0 = \left(\frac{s}{l}, 0, 0 \right) \quad (5.3)$$

e

$$E^{sem} = \left(T^{sem}, \tilde{T}^{sem}, V_I^{sem} \right), \quad (5.4)$$

com as coordenadas do ponto de equilíbrio endêmico dadas por:

$$T^{sem} = \frac{c\delta}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})},$$

$$\tilde{T}^{sem} = \frac{s}{\delta} - \frac{cl}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})},$$

e

$$V_I^{sem} = \frac{cl\delta + ks\lambda(-1 + \eta_{RT} + \eta_{PI} - \eta_{RT}\eta_{PI})}{ck\delta(-1 + \eta_{RT})}.$$

O estudo da estabilidade do modelo é feito pela análise do número básico de reprodução \mathcal{R}_0 , o qual é obtido pelo método da matriz de próxima geração descrito nas Equações (3.1) e (3.2). Para tal reescreveremos o sistema (5.2) da seguinte forma:

$$\frac{d}{dt}x = \mathcal{F}(x) - \mathcal{V}(x), \quad (5.5)$$

em que

$$\mathcal{F}(x) = \begin{pmatrix} (1 - \eta_{RT})kV_I T \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad \mathcal{V}(x) = \begin{pmatrix} \delta \tilde{T} \\ -(1 - \eta_{PI})\lambda \tilde{T} + cV_I \\ -s + lT + (1 - \eta_{RT})kV_I T \end{pmatrix}.$$

Calculando as derivadas parciais de $\mathcal{F}(x)$ e $\mathcal{V}(x)$ e substituindo o ponto livre da doença E_0 , obtemos:

$$D\mathcal{F}(E_0) = \begin{pmatrix} 0 & (1 - \eta_{RT})\frac{ks}{l} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad D\mathcal{V}(E_0) = \begin{pmatrix} \delta & 0 & 0 \\ -(1 - \eta_{PI})\lambda & c & 0 \\ 0 & (1 - \eta_{RT})\frac{ks}{l} & l \end{pmatrix}.$$

A inversa da matriz de $V = D\mathcal{V}(E_0)$ é dada por:

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\delta} & 0 & 0 \\ \frac{\lambda}{c\delta}(1 - \eta_{PI}) & \frac{1}{c} & 0 \\ -\frac{ks\lambda}{cl^2\delta}(1 - \eta_{RT})(1 - \eta_{PI}) & \frac{ks}{cl^2}(1 - \eta_{RT}) & \frac{1}{l} \end{pmatrix}.$$

Assim, a matriz de próxima geração é da forma:

$$K = FV^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{ks\lambda}{cl\delta}(1 - \eta_{RT})(1 - \eta_{PI}) & -\frac{ks}{cl}(1 - \eta_{RT}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Os autovalores de K são dados por:

$$\lambda_1 = \lambda_2 = 0 \quad \text{e} \quad \lambda_3 = \frac{ks\lambda}{cls}(1 - \eta_{RT})(1 - \eta_{PI}).$$

Temos que o raio espectral $\rho(FV^{-1})$ é definido como o módulo do maior autovalor, portanto \mathcal{R}_0 é dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ks\lambda}{cls}(1 - \eta_{RT})(1 - \eta_{PI}). \quad (5.6)$$

Através do \mathcal{R}_0 iremos fazer o estudo da estabilidade global, em que poderemos determinar se a patogênese do HIV pode ou não persistir. Para essa análise definimos a função de Lyapunov V , no ponto de equilíbrio endêmico $E^* = (\bar{T}, \bar{\tilde{T}}, \bar{V}_I)$, como:

$$V = (T, \tilde{T}, V_I) = \bar{T} \left(\frac{T}{\bar{T}} - \ln \frac{T}{\bar{T}} \right) + \bar{\tilde{T}} \left(\frac{\tilde{T}}{\bar{\tilde{T}}} - \ln \frac{\tilde{T}}{\bar{\tilde{T}}} \right) + \frac{\delta}{\lambda} \bar{V} \left(\frac{V_I}{\bar{V}} - \ln \frac{V_I}{\bar{V}} \right). \quad (5.7)$$

Essa função foi proposta por Korobeinikov (2004) e, pelo Teorema 3, temos que se $\mathcal{R}_0 > 1$ o ponto de equilíbrio E^* é globalmente assintoticamente estável. Então, a patogênese do HIV persiste quando a solução do modelo se aproxima do ponto de equilíbrio endêmico.

Se $\mathcal{R}_0 \leq 1$ o ponto de equilíbrio E_0 é globalmente assintoticamente estável. Quando a solução do modelo se aproxima do ponto de equilíbrio livre da doença a patogênese do HIV não persiste.

5.2 Modelo descontínuo

Para o modelo descontínuo, será empregado um limitante, que denotaremos por C_T . Quando a contagem de células T CD4⁺ for maior que $C_T = 350$ células/ μl , para-se o tratamento com os ART e quando a contagem for menor do que $C_T = 350$ células/ μl , inicia-se de novo a terapia com os ART. Neste caso, usamos um sistema dinâmico suave por partes para a modelagem. Então, os modelos da dinâmica viral sem drogas e com drogas são descritos, respectivamente, como:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - lT - kV_I T \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = kV_I T - \delta\tilde{T}, & \text{se } T + \tilde{T} > C_T \\ \frac{dV_I}{dt} = \lambda\tilde{T} - cV_I \end{cases}, \quad (5.8)$$

e

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, \quad \text{se } T + \tilde{T} < C_T \\ \frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \end{array} \right. \quad (5.9)$$

5.2.1 Estudo da estabilidade do modelo contínuo

Antes de desenvolver o estudo de sistema contínuo por partes, investigaremos os pontos de equilíbrio dos dois sistemas e suas estabilidades.

Para o sistema (5.8), temos dois pontos de equilíbrio: o ponto livre da doença E_0 e o endêmico denotado por E^{sem} .

O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por:

$$E_0 = \left(\frac{s}{l}, 0, 0 \right) \quad (5.10)$$

e o ponto de equilíbrio endêmico por

$$E^{sem} = \left(\frac{c\delta}{k\lambda}, \frac{s}{\delta} - \frac{cl}{k\lambda}, -\frac{l}{k} + \frac{s\lambda}{c\delta} \right). \quad (5.11)$$

A análise da estabilidade do modelo será feita pelo Teorema Hartman-Grobman. Para o ponto de equilíbrio E_0 a matriz a jacobiana é da forma:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -l & 0 & -\frac{ks}{l} \\ 0 & -\delta & \frac{ks}{l} \\ 0 & \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Para o cálculo dos autovalores usaremos os parâmetros dados na Tabela 5.1, e então:

$$\lambda_1 \cong -5,21; \quad \lambda_2 \cong 1,86 \quad \text{e} \quad \lambda_3 \cong -0,01.$$

Portanto, temos que o ponto E_0 é de sela.

A matriz jacobiana avaliada no ponto de equilíbrio endêmico E^{sem} é dada por:

$$J(E^{sem}) = \begin{pmatrix} -\frac{ks\lambda}{c\delta} & 0 & -\frac{cs}{\lambda} \\ -l + \frac{ks\lambda}{c\delta} & -\delta & \frac{c\delta}{\lambda} \\ 0 & \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Para o cálculo dos autovalores usaremos os parâmetros dados na Tabela 5.1, e então

$$\lambda_1 \cong -3,35 \quad \text{e} \quad \lambda_{2,3} \cong -0,04 \pm 0,16i.$$

Como a parte real dos autovalores são negativas, temos que o ponto é um atrator.

Agora, iremos encontrar os pontos de equilíbrio do sistema (5.9). O ponto de equilíbrio livre da doença é o mesmo do sistema (5.8), ou seja, E_0 é coincidente para ambos sistemas, diferindo na matriz jacobiana, dada por:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -l & 0 & -\frac{ks}{l}(1 - \eta_{RT}) \\ 0 & -\delta & \frac{ks}{l}(1 - \eta_{RT}) \\ 0 & \lambda(1 - \eta_{PI}) & -c \end{pmatrix}.$$

Para o cálculo dos autovalores, utilizaremos os parâmetros dados na Tabela 5.1, como anteriormente. Logo, os autovalores são dados por:

$$\lambda_1 \cong -5,21; \lambda_2 \cong 1,86 \quad \text{e} \quad \lambda_3 \cong -0,01.$$

Portanto, o ponto E_0 é sela.

O ponto de equilíbrio endêmico, para o sistema (5.9), é descrito como:

$$E^{com} = (T^{com}, \tilde{T}^{com}, V_I^{com}),$$

em que

$$T^{com} = \frac{c\delta}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})},$$

$$\tilde{T}^{com} = \frac{s}{\delta} - \frac{cl}{k\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})},$$

e

$$V_I^{com} = \frac{cl\delta + ks\lambda(-1 + \eta_{RT} + \eta_{PI} - \eta_{RT}\eta_{PI})}{ck\delta(-1 + \eta_{RT})}.$$

Aplicando o ponto de equilíbrio endêmico na matriz jacobiana do Sistema (5.9) temos:

$$J(E^{com}) = \begin{pmatrix} a_{11} & 0 & -\frac{cs(1 - \eta_{RT})}{\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})} \\ a_{21} & -\delta & \frac{c\delta(1 - \eta_{RT})}{\lambda(-1 + \eta_{RT})(-1 + \eta_{PI})} \\ 0 & \lambda(1 - \eta_{PI}) & -c \end{pmatrix}.$$

em que

$$a_{11} = -l - \frac{(1 - \eta_{RT})(cl\delta + ks\lambda(-1 + \eta_{RT} + \eta_{PI} - \eta_{RT}\eta_{PI}))}{c\delta(-1 + \eta_{RT})}$$

e

$$a_{21} = \frac{(1 - \eta_{RT})(cl\delta + ks\lambda(-1 + \eta_{RT} + \eta_{PI} - \eta_{RT}\eta_{PI}))}{c\delta(-1 + \eta_{RT})}.$$

Para o cálculo dos autovalores usaremos os parâmetros dados na Tabela 5.1, resultando:

$$\lambda_1 \cong -3,35 \quad \text{e} \quad \lambda_{2,3} \cong -0,007 \pm 0,04i.$$

Assim, como a parte real dos autovalores são negativas, temos que o ponto é um atrator.

5.2.2 Sistema de Filippov

Seja a função $f(p) = T + \tilde{T} - C_T$, com $p = (T, \tilde{T}, V_I)$ e C_T denominado o limitante da contagem das células CD4⁺.

De (5.8) e (5.9) temos,

$$\begin{aligned} X(T, \tilde{T}, V_I) &= \left(s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right), \\ Y(T, \tilde{T}, V_I) &= \left(s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \right). \end{aligned}$$

Considere os campos suaves por partes

$$Z(T, \tilde{T}, V_I) = \begin{cases} X(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } T + \tilde{T} > C_T \\ Y(T, \tilde{T}, V_I), & \text{se } T + \tilde{T} < C_T \end{cases}, \quad (5.12)$$

e sejam $\Sigma^+ = \{p \in \mathbb{R}_+^3 : f(p) > 0\}$ e $\Sigma^- = \{p \in \mathbb{R}^3 : f(p) < 0\}$. A variedade que separa as duas regiões Σ^+ e Σ^- é $\Sigma = \{p \in \mathbb{R}_+^3 : f(p) = 0\}$.

O vetor normal é dado por $\nabla f(p) = (1, 1, 0)^t$. Seguindo a Definição 9 temos que:

$$\begin{aligned} \langle \nabla f(p), X \rangle &= s - lT - \delta\tilde{T}, \\ \langle \nabla f(p), Y \rangle &= s - lT - \delta\tilde{T} \end{aligned}$$

e

$$\langle \nabla f(p), X \rangle \langle \nabla f(p), Y \rangle = (s - lT - \delta\tilde{T})^2 \geq 0.$$

Portanto, a região é de costura ou de tangência. Portanto, não existe modo deslizando.

Encontraremos as possíveis tangências da região. Temos que $\langle \nabla f(p), X \rangle = \langle \nabla f(p), Y \rangle$, então basta fazer $\langle \nabla f(p), X \rangle = 0$ ou $\langle \nabla f(p), Y \rangle = 0$, ou seja,

$$\begin{aligned} s - lT - \delta\tilde{T} &= 0 \\ T &= \frac{s}{l} - \frac{\delta}{l}\tilde{T}. \end{aligned}$$

Logo, a equação anterior é o plano onde a primeira derivada de Lie é nula. Substituindo os valores dos parâmetros dados na Tabela 5.1, obtemos que

$$T = 1500 - 35\tilde{T}. \quad (5.13)$$

Por outro lado, temos que a superfície de descontinuidade Σ é dada por $T = 350 - \tilde{T}$. Isolando \tilde{T} em (5.13) e substituindo no plano Σ encontramos a reta contida em Σ , com T e \tilde{T} fixos e V_I livre. Então

$$T = 350 - \left(\frac{1500 - T}{35} \right) \Rightarrow T \cong 316,176$$

e assim, $\tilde{T} \cong 33,8235$. Logo, as tangências de X e Y com Σ ocorrem ao longo da reta $\{(T, \tilde{T}, V_I) : T \cong 316,176, \tilde{T} \cong 33,8235, V_I \in \mathbb{R}\}$.

Utilizando a Equação (3.9), que é a segunda derivada de Lie, $X^2 f(p) = \langle X(p) \nabla X f(p) \rangle$, obtemos

$$\begin{aligned} \left\langle \nabla \left(s - lT - \delta\tilde{T} \right), (s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I) \right\rangle = \\ \left\langle (-l, -\delta, 0), (s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I) \right\rangle = \\ -l(s - lT - kV_I T) - \delta(kV_I T - \delta\tilde{T}). \end{aligned}$$

Substituindo os valores dos parâmetros dados na Tabela 5.1 e das variáveis $T \cong 316,176$ e $\tilde{T} \cong 33,8235$, ou seja, restringindo a função anterior à reta de tangências, e obtemos:

$$X^2 f(p) = 4,025 - 0,000258V_I.$$

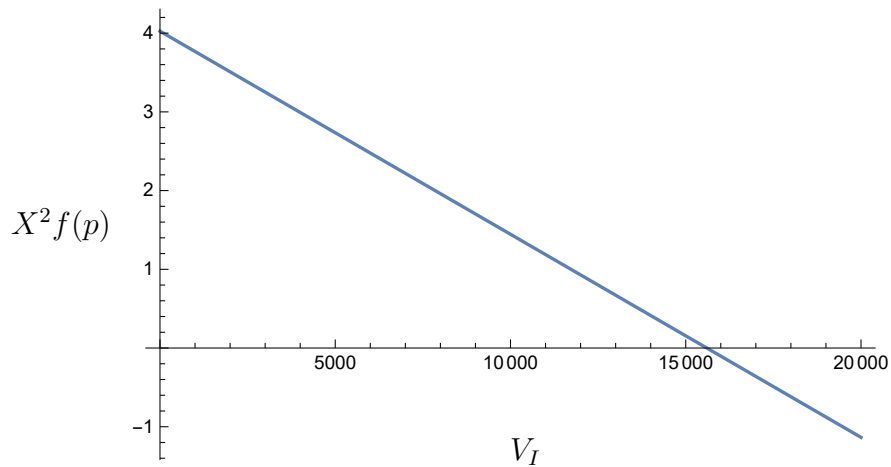


Figura 5.1: Gráfico de $X^2 f(p)$.

Portanto, temos que

- $X^2 f(p) > 0$ para $V_I < 15600,8$.
- $X^2 f(p) < 0$ para $V_I > 15600,8$.
- $X^2 f(p) = 0$ para $V_I = 15600,8$.

Pela Definição 10, o campo X possui dobras quadráticas invisíveis para $V_I > 15600,8$, e dobras quadráticas visíveis para $V_I < 15600,8$. Utilizando a Definição 11, quando $V_I = 15600,8$ teremos uma tangência cúbica.

De forma análoga ao campo X , faremos o estudo do tipo tangência que ocorre para o campo Y , em relação a Σ . A segunda derivada de Lie, para o campo Y é dada por $Y^2 f(p) = \langle Y(p) \nabla f(p) \rangle$. Portanto,

$$\begin{aligned} \left\langle \nabla(s - lT - \delta\tilde{T}), \left(s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \right) \right\rangle = \\ \left\langle (-l, -\delta, 0), \left(s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, (1 - \eta_{PI})\lambda\tilde{T} - cV_I \right) \right\rangle = \\ -l^2 T - l(s + kTV_I(1 - \eta_{RT})) + \delta(\tilde{T}\delta + kTV_I(1 - \eta_{RT})). \end{aligned}$$

Como anteriormente, substituímos os valores dos parâmetros dados na Tabela 5.1 e os das variáveis $T \cong 316,176$ e $\tilde{T} \cong 33,8235$, encontramos

$$Y^2 f(p) = 4,025 - 0,0001031V_I.$$

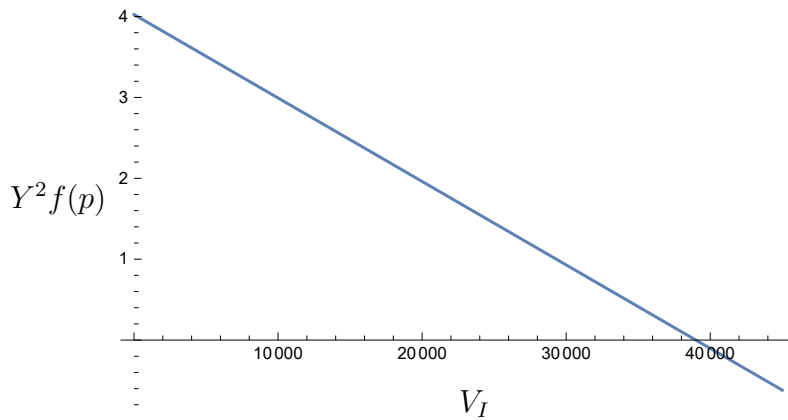


Figura 5.2: Gráfico de $Y^2 f(p)$.

Teremos, novamente três casos:

- $Y^2 f(p) > 0$ para $V_I < 39001,9$.
- $Y^2 f(p) < 0$ para $V_I > 39001,9$.
- $Y^2 f(p) = 0$ para $V_I = 39001,9$.

Pela Definição 10, o campo Y possui dobras quadráticas visíveis para $V_I > 39001,9$, e dobras quadráticas invisíveis para $V_I < 39001,9$. Utilizando a Definição 11, quando $V_I = 39001,9$ teremos uma tangência cúbica.

Como as singularidades tangenciais dos campos X e Y ocorrem ao longo da mesma reta, podemos calcular o tangencial deslizante dado pela Definição 14. Para estudar o contato entre os campos vetoriais X e Y com a curva no plano Σ , vamos considerar um vetor normal a ela e que fique restrito ao plano. Podemos tomar tal vetor como sendo $h(p) = (351, -1, 0)$. Deste modo, a primeira derivada de Lie no campo vetorial X restrito a curva $h(p)$ é dado por

$$\begin{aligned} \left\langle (351, -1, 0), (s - lT - KV_I T, KV_I T - \delta \tilde{T}, \lambda \tilde{T} - cV_I) \right\rangle = \\ -kTV_I + 351(s - lT - KVT_I) + \tilde{T}\delta. \end{aligned}$$

Similarmente, para o campo Y , obtemos

$$\begin{aligned} \left\langle (351, -1, 0), (s - lT - (1 - \eta_{RT})KV_I T, (1 - \eta_{RT})KV_I T - \delta \tilde{T}, (1 - \eta_{PI})\lambda \tilde{T} - cV_I) \right\rangle = \\ \tilde{T}\delta + 351(s - lT - kTV_I(1 - \eta_{RT})) - kTV_I(1 - \eta_{RT}). \end{aligned}$$

Encontramos $Xh(p)$ e $Yh(p)$; basta agora substituímos na Equação (3.13) para obteremos Z^T dado por

$$Z^T(p) = \left(0, 0, \frac{5,00514 \times 10^{11} - 948,529V_I^2}{316,176V_I} \right). \quad (5.14)$$

Os pontos singulares do tangencial deslizante Z^T são os zeros de (5.14). A única singularidade ocorre quando $V_I \cong 22971,1$. Como a terceira coordenada possui derivada negativa, a singularidade se comporta como um atrator para o tangencial deslizante Z^T (ver Figura 5.3).

Substituindo os valores dos parâmetros da Tabela 5.1 temos que o ponto de equilíbrio livre da doença e o endêmico são dados, respectivamente por:

$$E_0 = (1500, 0, 0)$$

e

$$E^{sem} = (145, 833; 38, 6905; 38690, 5).$$

Usando o limitante $C_T = 350$ células/ μ l, para as contagem de células T CD4⁺, temos que a função é $T + \tilde{T} > 350$. Aplicando a Definição 12, temos que, para o ponto de equilíbrio livre da doença essa relação se verifica, pois

$$T + \tilde{T} > C_T \Rightarrow 1500 + 0 > 350 \Rightarrow 1500 > 350.$$

Logo, temos um ponto real para o Sistema (5.8). Para o ponto de equilíbrio endêmico temos que essa relação não se verifica, ou seja

$$T + \tilde{T} > C_T \Rightarrow 145, 833 + 38, 6905 > 350, \quad \text{o que é um absurdo.}$$

Logo, temos um ponto virtual para o Sistema (5.8).

Para o Sistema (5.9) faremos a mesma análise, no entanto a função é dada por $T + \tilde{T} < C_T$. Utilizando $C_T = 350$ e os valores dados na Tabela 5.1 o ponto de equilíbrio livre da doença e o endêmico são, respectivamente,

$$E_0 = (1500, 0, 0)$$

e

$$E^{com} = (911, 458; 16, 8155; 6726, 19).$$

Então, o ponto livre da doença, para o Sistema (5.9), é dito virtual, pois

$$T + \tilde{T} < C_T \Rightarrow 1500 + 0 < 350, \quad \text{que é novamente um absurdo.}$$

O ponto endêmico também é virtual, devido à

$$T + \tilde{T} < C_T \Rightarrow 911, 458 + 16, 8155 < 350, \quad \text{não ser uma afirmação verdadeira.}$$

A Figura 5.3 ilustra os campos X e Y pelas convenções de Filippov do sistema acoplado.

Na análise do sistema descontínuo detectamos a ocorrência de um pseudo-equilíbrio atrator na variedade de descontinuidade. Isso significa que a contagem do número de células saudáveis pode se estabilizar ao nível desejado.

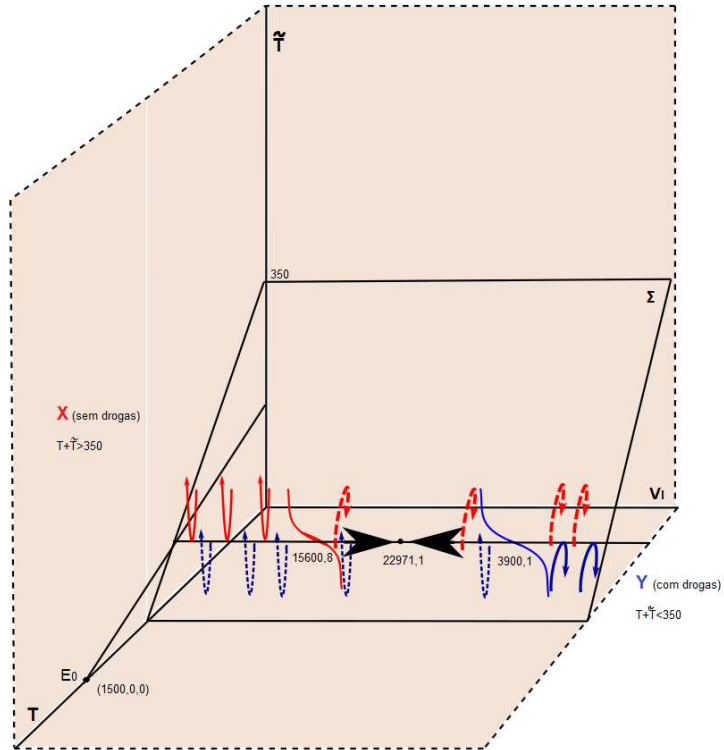


Figura 5.3: Campos X e Y ao redor da curva de tangencias.

5.2.3 Modelo com apenas um antirretroviral

Suponha agora que iniciamos a terapia de antirretrovirais quando a contagem de células T $CD4^+$ está abaixo de C_T e suspendemos quando $T > C_T$. A função agora é dada por $f(p) = T - C_T$, $p = (T, \tilde{T}, V_I)$. Para esse modelo consideramos apenas um tipo de antirretroviral que é o tratamento com enzima transcriptase reversa (RT), ou seja, $\eta_{PI} = 0$. Nesse caso o modelo é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = s - lT - \epsilon k V_I T \\ \frac{d\tilde{T}}{dt} = \epsilon k V_I T - \delta \tilde{T} \\ \frac{dV_I}{dt} = \lambda \tilde{T} - c V_I \end{array} \right. , \quad (5.15)$$

em que

$$\epsilon = \begin{cases} 1, & \text{se } f(p) > 0 \\ 1 - \eta_{RT}, & \text{se } f(p) < 0 \end{cases}, \quad (5.16)$$

e a fronteira Σ é definida por $\Sigma = \{p \in \mathbb{R}^3 : f(p) = 0\}$, com $f(p) = T - C_T$ cujo vetor normal é $(1, 0, 0)$.

Segundo as convenções de Filippov, como o Sistema (5.15) é descontínuo, podemos dividir os campos em X e Y , da seguinte forma:

$$X = \left(s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right)$$

e

$$Y = \left(s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I \right).$$

Segue que:

$$\begin{aligned} \langle \nabla f(p), X \rangle &= s - lT - kV_I T, & (5.17) \\ \langle \nabla f(p), Y \rangle &= s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, \\ \langle \nabla f(p), X \rangle \langle \nabla f(p), Y \rangle &= s^2 - 2lsT + l^2T^2 + V_I(-ksT + lkT^2 \\ &\quad - ksT(1 - \eta_{RT}) + lkT^2(1 - \eta_{RT})) + k^2T^2V_I^2(1 - \eta_{RT}). \end{aligned}$$

Substituindo $T = C_T$, observe que temos apenas V_I , e isolando V_I , obtemos que a última expressão é negativa quando

$$\frac{s - lC_T}{kC_T} < V_I < \frac{s - lC_T}{(1 - \eta_{RT})kC_T}, \quad (5.18)$$

pois por (5.17) é quádrlica, e o coeficiente de V_I^2 é positivo. Note que a concavidade é voltada para cima, ou seja, entre as raízes de V_I o sinal será negativo e pela Definição 9, teremos então que a região entre as retas é de deslize ou de escape.

Vamos encontrar as regiões de tangências para o campo X , para isso usaremos a primeira derivada de Lie, ou seja,

$$\langle \nabla f(p), X \rangle = s - lT - kV_I T = 0 \Rightarrow V_I = \frac{s - lT}{kT}.$$

Substituindo os valores dos parâmetros da Tabela 5.1 e $T = C_T = 350$, obtemos $V_I \cong 13690, 5$.

Com procedimento análogo, para o campo Y obtemos:

$$\langle \nabla f(p), Y \rangle = s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T = 0 \Rightarrow V_I = \frac{s - lT}{(1 - \eta_{RT})kT},$$

e assim $V_I \cong 34226,2$.

Portanto, as tangências de X com a variedade de descontinuidade Σ ocorrem sobre a reta $V_I = 13690,5$ e as tangências de Y com variedade de descontinuidade Σ ocorrem sobre a reta $V_I = 34226,2$, onde Σ é dada por $f^{-1}(0)$, com $f(p) = T - C_T$. Observe que estas retas são paralelas. Agora analisaremos a concavidade das dobras e, conseqüentemente, da direção dos campos, e assim podemos deduzir quais regiões são de costura, deslize ou escape.

Utilizando a Equação (3.9), obtemos

$$\begin{aligned} \langle \nabla (s - lT - kV_I T), (s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta \tilde{T}, \lambda \tilde{T} - cV_I) \rangle = \\ \langle (-l - kV_I, 0, -kV_I), (s - lT - kV_I T, kV_I T - \delta \tilde{T}, \lambda \tilde{T} - cV_I) \rangle = \\ (l + kV_I)(-s + T(l + kV_I)) + kT(cV_I - \tilde{T}\lambda). \end{aligned}$$

Substituindo os valores dos parâmetros dados pela Tabela 5.1 e das variáveis $T = 350$ e $V_I \cong 13690,5$, ou seja, com os valores de T e V_I fixos, encontramos uma função afim com \tilde{T} livre, ilustrada na Figura (5.4), e a equação é dada por:

$$X^2 f(p) = 34,5 - 2,52\tilde{T}.$$

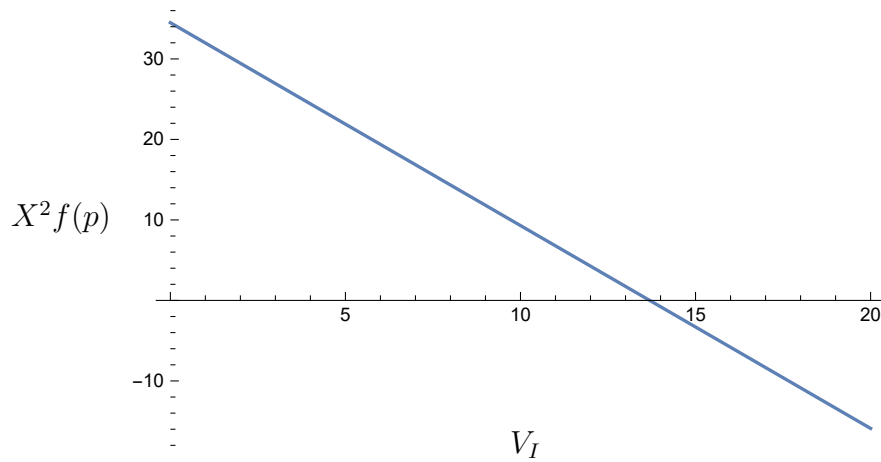


Figura 5.4: Gráfico de $X^2 f(p)$.

Portanto, temos

- $X^2 f(p) > 0$ para $\tilde{T} < 13,6905$.
- $X^2 f(p) < 0$ para $\tilde{T} > 13,6905$.
- $X^2 f(p) = 0$ para $\tilde{T} = 13,6905$.

Pela Definição 10, o campo X possui dobras quadráticas invisíveis para $X^2 f(p) < 0$, ou seja, $\tilde{T} > 13,6905$ e dobras quadráticas visíveis para $X^2 f(p) > 0$. Portanto, utilizando a Definição 11, quando $\tilde{T} = 13,6905$ teremos uma tangência cúbica.

Procederemos de forma análoga para o campo Y . A segunda derivada de Lie para o campo Y é dada por $Y^2 f(p) = \langle Y(p) \nabla f(p) \rangle$, e portanto

$$\begin{aligned} & \left\langle \nabla (Y f(p)), (s - lT - (1 - \eta_{RT})kV_I T, (1 - \eta_{RT})kV_I T - \delta\tilde{T}, \lambda\tilde{T} - cV_I) \right\rangle = \\ & -(s - T(l - KV_I(1 - \eta_{RT}))(l - kV_I(1 - \eta_{RT})) + kT(1 - \eta_{RT})(-cV_I + \tilde{T}\lambda)). \end{aligned}$$

Substituindo os valores dos parâmetros dados pela Tabela 5.1 e das variáveis $T = 350$ e $V_I \cong 34226,2$, ou seja, com os valores de T e V_I fixos, encontramos uma função afim e com \tilde{T} livre, dada por:

$$Y^2 f(p) = 34,5 - 1,008\tilde{T}.$$

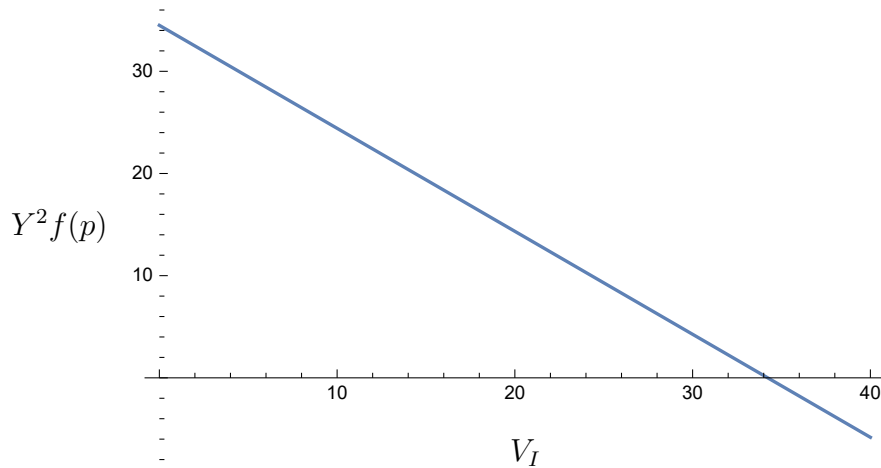


Figura 5.5: Gráfico de $Y^2 f(p)$.

Temos que

- $Y^2 f(p) > 0$ para $\tilde{T} < 34,2262$.

- $Y^2 f(p) < 0$ para $\tilde{T} > 34, 2262$.
- $Y^2 f(p) = 0$ para $\tilde{T} = 34, 2262$.

Pela Definição 10, o campo Y possui dobras quadráticas invisíveis para $Y^2 f(p) > 0$, ou seja, $\tilde{T} < 34, 2262$ e dobras quadráticas visíveis para $Y^2 f(p) < 0$. Portanto, utilizando a Definição 11, quando $\tilde{T} = 34, 2262$ teremos uma tangência cúbica. Portanto, entre as retas obtemos uma região de deslize.

Agora iremos utilizar a Equação (3.10) para achar o ponto de equilíbrio do campo de Filippov. Note que como $f(p) = T - C_T$, ou seja, Σ é o plano $T = C_T$, a variável T é fixa, então nosso problema em \mathbb{R}^3 , pode ser reduzido para um em \mathbb{R}^2 . Temos a primeira derivada de Lie para os campos X e Y são dados por

$$Xf(p) = s - T(l + kV_I)$$

e

$$Yf(p) = -Tl + s + TkV_I(1 - \eta_{RT}).$$

Os campos X e Y são dados por

$$X = (s - lT - kTV_I, kTV_I - \tilde{T}\delta, -cV_I + \tilde{T}\lambda)$$

e

$$Y = (s - lT - (1 - \eta_{RT})kTV_I, (1 - \eta_{RT})kTV_I - \tilde{T}\delta, -cV_I + \tilde{T}\lambda).$$

Pela Equação (3.10) obtemos F_Z dado por

$$F_Z = (-lT + s - \tilde{T}\delta, -cV_I + \tilde{T}\lambda).$$

Substituindo $T = C_T$ obtemos

$$F_Z = (-lC_T + s - \tilde{T}\delta, -cV_I + \tilde{T}\lambda).$$

Fazendo $F_Z = 0$ encontramos o ponto de equilíbrio de coordenadas

$$\tilde{T} = \frac{s - lC_T}{\delta} \quad \text{e} \quad V_I = \frac{\lambda(s - lC_T)}{c\delta}. \quad (5.19)$$

Substituindo os valores dados na Tabela 5.1, obtemos que $(T = 350, \tilde{T} = 32, 8571, V_I \cong 32857, 1)$. A matriz jacobiana de F_Z é dada por

$$J(F_Z) = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ \lambda & -c \end{pmatrix}.$$

Portanto, os autovalores encontrados são $-\delta, -c$. Como δ e c são valores positivos, temos que o ponto de pseudo-equilíbrio (5.19) é dito atrator. A Figura 5.6 ilustra este caso.

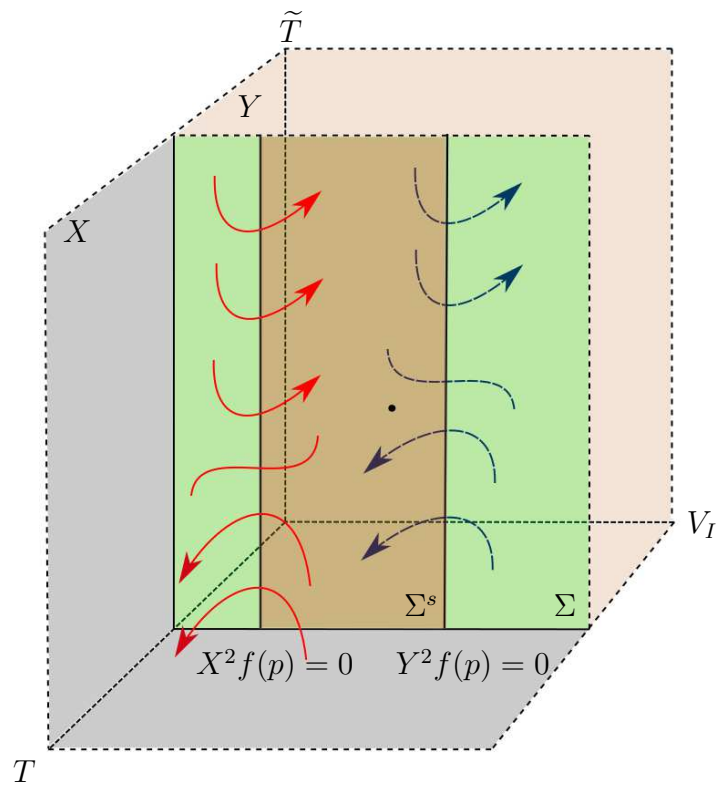


Figura 5.6: Campos X e Y pelas convenções de Filippov.

6 CONCLUSÕES

No Capítulo 2 foram apresentadas revisões da literatura a respeito da parte biológica e da parte matemática. No Capítulo 3 consideramos um modelo de tratamento de HIV / AIDS, em que o período de infecção divide-se nas fases assintomática e sintomática. Pelo tratamento, indivíduos com fases sintomáticas podem ser transformadas em indivíduos assintomáticos. O comportamento dinâmico do tratamento por EDO do modelo (4.2) pode ser determinado pelo seu número reprodutivo básico \mathcal{R}_0 , isto é, se $\mathcal{R}_0 < 1$ o ponto de equilíbrio livre da doença é estável. Se $\mathcal{R}_0 > 1$, a doença persiste e o equilíbrio endêmico é estável. Para explicar isso o tratamento pode resultar na persistência da doença ou na mortalidade da doença, dependendo do valor do parâmetro. Para o controle da doença em uma população, é geralmente aceito que \mathcal{R}_0 seja o menor possível, ou seja, \mathcal{R}_0 tem que ser menor que um.

No Capítulo 4 propusemos modelos dinâmicos de HIV por partes para estratégias de STI por contagem de células T CD4⁺. Os modelos formulados podem descrever melhor a estratégia de tratamento de STI por contagem de células T CD4⁺ com um limitante (o que resulta em trocas frequentes entre os estados com e sem drogas).

Para a terapia de STI, o sistema dinâmico torna-se um modelo dinâmico de Filippov. Nossa análise teórica mostram que as contagens de células T CD4⁺ podem flutuar em torno do limitante ou se estabilizar em um nível desejado para diferentes escolhas do limitante.

Os benefícios e riscos da contagem de células T CD4⁺ para o tratamentos por STI não pode ser avaliados de forma abrangente neste trabalhos. Portanto, um futuro trabalho poderemos investigar as diferentes estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

ANANWORANICH, J.; GAYET-AGERNON, A.; LE BRAZ, M. CD4 Guided Scheduled Treatment Interruption Compared to Continuous Therapy: Results of the Stacato Trial. p.459 – 465, 2006.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. UK: Oxford University Press, 1991. 768p.

ANDERSON, R. M.; MEDLEY, G. F.; JOHNSON, A. M. A Preliminary Study of the Transmission Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus (HIV), the Causative Agent of AIDS. **IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology**, p.229 – 263, 1986.

ARINO, J.; MCCLUSKEY, C.; VAN DEN DRIESSCHE, P. Global Results for an Epidemic Model with Vaccination that Exhibits Backward Bifurcation. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, v.64, n.1, p.260 – 276, 2003.

BARROS, A. M. R. Modelos Matemáticos de Equações Diferenciais Ordinárias Aplicados à Epidemiologia. **Revista de Ciências Exatas e Tecnologia**, v.2, n.2, p.1 – 6, 2007.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, A. P.; ROBERTS, M. G. The Construction of Next-Generation Matrices for Compartmental Epidemic Models. **Journal of the Royal Society Interface**, v.7, n.47, p.873 – 885, 2009.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. USA: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005. 615p.

FILIPPOV, A. F. **Differential Equations with Discontinuous Righthand Side**. Dordrecht: Springer Nertherlands, 1988. 304p.

- KOROBENIKOV, A. Global Properties of Basic Virus Dynamics Models. **Bulletin of Mathematical Biology**, p.879 – 883, 2004.
- LI, M. Y.; MULDOWNNEY, J. S. Global Stability for the SEIR Model in Epidemiology. **Mathematical Biosciences**, v.125, p.155 – 164, 1995.
- LIMA, A. L. M.; KIFFER, C. R.; UIP, D.; OLIVEIRA, M. S.; LEITE, O. M. **Perguntas e Respostas HIV/AIDS**. São Paulo: Atheneu, 1996. 351p.
- LIMING, C.; XUEZHI, L.; MINI, G.; BAOZHU, G. Stability Analysis of an HIV/AIDS Epidemic Model with Treatment. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, p.313 – 323, 2009.
- MCCLUSKEY, C. C.; VAN DEN DRIESCHE, P. Global Analysis of Two Tuberculosis Models. **Journal Dynamics and Differential Equations**, v.16, n.1, p.139 – 166, 2004.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. HIV. **Agência Fiocruz de Notícias, Saúde e Ciência para Todos**, 2010.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília: , 2018a. 148p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Profilaxia Pós-exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília: , 2018b. 98p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. Brasília: , 2018c. 56p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. Brasília: , 2018d. 416p.
- NOWAK, M.; MAY, R. M. **Mathematical Principles of Immunology and Virology**. UK: Oxford University Press, 2000. 250p.
- PERELSON, A. S.; NELSON, P. W. Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo. **Society for Industrial and Applied Mathematics**, v.41, n.1, p.3 – 44, 1999.

PERKO, L. **Differential Equation and Dynamical Systems**. USA: Springer, 2000. 571p.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2016. **Ministério da Saúde**, v.48, n.1, p.1 – 52, 2017.

SEIDU, B. A Matrix System for Computing the Coefficients of the Adams Bashforth-Moulton Predictor-Corrector formulae. **International Journal of Computational and Applied Mathematics**, v.6, n.3, p.215 – 220, 2011.

SOTOMAYOR, J. **Equações Diferenciais Ordinárias**. São Paulo: Livraria da Física, 2011. 180p.

SOUZA, G. R. Critério de Hurwitz e Estabilidade de Equilíbrios, 2005. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais.

STROGATZ, S. H. **Nonlinear Dynamics And Chaos**. Perseus: CRC Press; 1st ed., 1994. 498p.

TANG, S.; XIAO, Y.; WANG, N.; WU, H. Piecewise HIV Virus Dynamic Model with CD4⁺ T Cell Count-Guided Therapy: I. **Journal of Theoretical Biology**, p.123 – 134, 2012.

UNAIDS. Informações Básicas sobre HIV e a AIDS. <https://unaid.org.br/informacoes-basicas/>, 2019. January 10, 2019.

VAN DEN DRIESSCHE, P.; WATMOUGH, J. Further Notes on the Basic Reproduction Number. In: BRAUER, F.; VAN DEN DRIESSCHE, P.; WU, J. (Ed.). **Mathematical Epidemiology**. New York: Springer, 2008. p.159 - 178.

WHO. World Health Organization. Implementing HIV Viral Load Testing. p.28, 2014a.

WHO. World Health Organization. On the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. p.130, 2014b.