

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV:
DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS
COMPUTACIONAIS**

Vinícius Machado Martinez

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro - 2020

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV:
DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS
COMPUTACIONAIS**

Vinícius Machado Martinez

Orientador: Prof. Dr. **Rubens de Figueiredo Camargo**

Coorientador: Prof. Dr. **Alexandre Naime Barbosa**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro - 2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Martinez, Vinícius Machado.

Cálculo fracionário aplicado à dinâmica do HIV : dados reais,
estimação de parâmetros e estratégias computacionais / Vinícius Machado
Martinez. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Alexandre Naime Barbosa

Capes: 90194000

1. Cálculo fracionário. 2. HIV. 3. AIDS (Doença). 4. Terapia
antirretroviral de alta atividade. 5. Estimativa de parâmetros.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário (CF); Derivada Fracionária de
Caputo; Estimação de parâmetros; Terapia antirretroviral; Vírus da
Imunodeficiência Humana.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de janeiro do ano de 2020, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO - Orientador(a) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES do(a) Faculdade de Tecnologia / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA do(a) Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem / Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. DANIEL TAKATA GOMES do(a) Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Escola Nacional de Ciências Estatísticas (por meio de videoconferência), sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ, intitulada **Cálculo Fracionário Aplicado à Dinâmica do HIV: Dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais**. 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. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA

Prof. Dr. DANIEL TAKATA GOMES

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus amados pais Maria Aparecida e João Sacconi (*in memoriam*). Da primeira sílaba aos mais sofisticados Teoremas, foi (e é) o amor de vocês a fonte da minha capacidade. Por onde quer que eu vá, me sinto no teu sagrado colo, mãe; no afago e na saudade do teu abraço que não passa, pai.

À minha namorada Íria Acosta, pelo amor, pelo carinho, pela paciência. Reencontrar, após 10 anos, o amor que se perdeu no tempo é, no mínimo, insólito. Mas, ora, quem disse que ele se perdeu?

Aos meus amados Tiago Nery e Aline Nery, pela amizade de longa data. Após todas as alegrias, dores e lições da vida, como é bom contar com a olhar fraterno, cúmplice e amoroso de vocês. Obrigado pelos incontáveis puxões de orelha que vocês me dão... Haja orelha! Não falta gratidão.

Às minhas supervisoras Caroline Etane (Seção Técnica de Pós Graduação - FC UNESP/Bauru), Mariane Ducatti/Izilda Ducatti (Colégio Paraíso/Bauru) e Cleonice de Mello (Colégio Anglo/São Manuel), bem como a todos os demais colegas de trabalho, pelos incontáveis episódios de apoio e compreensão quando da minha ausência do convívio profissional, sem os quais jamais poderia ter alcançado o êxito deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Hélio Fernando Gomes Maziviero pelas manhãs, tardes, noites e madrugadas de auxílio e companheirismo na complexa e incessante busca pelas lógicas e estratégias computacionais utilizadas neste trabalho. Do ensino técnico ao doutorado, que dupla não?!

Ao meu orientador Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo, responsável por inspirar o desejo da resposta que a matemática pode trazer à vida,

por conduzir a minha formação acadêmica, proporcionando desafios que exigiram o máximo da minha maturidade enquanto matemático. Se os desejos se renovam ao final de cada etapa, me renovo na direção de poder ser um profissional de excelência a seu nível. Obrigado pela confiança!

Ao Dr. Alexandre Naime Barbosa, Médico Infectologista e Docente da Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu, coorientador e profissional da mais alta competência e respeitabilidade que, mesmo com o compromisso majoritário do bem estar da vida dos portadores do HIV no Brasil e no exterior, não mediu esforços para proporcionar verdadeiros espetáculos e ensinamentos da área médica, pautado na ética e zelo pela ciência de qualidade.

À Dra. Juliana Oslen Rodrigues, médica Infectologista do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia (SAEI) Domingos Alves Meira (Unesp - Botucatu- SP), pela assistência e discussões dos casos clínicos.

Aos docentes do Programa de Pós Graduação em Biometria, em especial ao Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, cuja convivência inspira excelência.

Aos membros da comissão examinadora, que proporcionaram sugestões tão valiosas quanto produtivas para o formato final desta pesquisa. A sabedoria e a experiência de vocês me proporcionaram caminhos que nem mesmo nos momentos mais otimistas eu poderia esperar.

À todos os colegas discentes pelos longos dias de estudo intenso. Desejo toda a sorte do mundo à vocês!

A todos os funcionários da Seção Técnica de Pós Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu, pelo acolhimento e auxílios prestados.

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

*Suddenly,
I'm not half the man I used to be
(Yesterday - The Beatles)*

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	4
1.1.1 Objetivo Geral	4
1.1.2 Objetivos Específicos	4
1.2 Aspectos básicos do HIV - O vírus da imunodeficiência humana	4
1.2.1 Ciclo de infecção e tratamento antirretroviral	6
2 DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: MODELOS MATEMÁTICOS	10
2.1 Modelo com 3 Compartimentos	12
2.1.1 Existência e unicidade das soluções	14
2.1.2 Pontos de Equilíbrio	18
2.1.3 R_0 - O número reprodutivo básico	20
2.1.4 Análise de estabilidade	22

2.2	Terapia Antirretroviral	28
2.3	Segunda Fase de Decaimento	30
2.4	Erradicação e Persistência Viral	32
3	DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: PROPOSTA DE UM MO- DELO MATEMÁTICO VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO	35
3.1	Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário	35
3.2	Modelagem de ordem fracionária do HIV	37
3.2.1	Teoria qualitativa para sistemas dinâmicos fracionários	38
3.3	Pontos de equilíbrio	42
3.4	Análise de estabilidade	44
3.4.1	R_0 para o modelo de ordem fracionária	44
3.5	O método numérico de Adams-Bashforth-Moulton generalizado	49
3.5.1	Generalização para o cálculo fracionário	50
3.6	Discretização para o Modelo Fracionário do HIV	53
4	ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS NA DINÂMICA FRACIONÁRIA DO HIV: UMA PROPOSTA QUALI- QUANTITATIVA COM ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS	54
4.1	Motivação	54
4.2	Estratégia A: estimação de parâmetros para um modelo de ordem inteira e perturbação em α independente via derivada fracionária de Caputo . .	56
4.2.1	Descrição dos dados: paciente do tipo progressor lento	57
4.2.2	Estratégia computacional	58
4.2.3	Descrição das etapas	59
4.2.4	Análise estatística por meio do Índice de Correlação Intraclasse	62
4.3	Estratégia B: estimação paramétrica para α agregado	63
4.3.1	Descrição dos dados: casos clínicos adicionais	64
4.3.2	Adequando a estratégia computacional	66
4.3.3	Adequando a descrição das etapas	67

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	70
5.1 Para a estratégia A	70
5.1.1 Caso clássico	70
5.1.2 ICC e Sinuosidade	72
5.1.3 Caso fracionário	79
5.2 Para a estratégia B	86
5.2.1 Caso paciente A	86
5.2.2 Caso paciente B	86
5.2.3 Caso paciente C	87
5.2.4 Estatística dos parâmetros estimados	91
5.2.5 Mapas de calor	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106

Lista de Figuras

		Página
1	Ciclo replicativo do HIV.	8
2	Fases da infecção do HIV com tratamento antirretroviral (TARV).	9
3	Diagrama de representação do modelo de 3 compartimentos.	13
4	Regiões de estabilidade para um ponto de equilíbrio fracionário para $0 < \alpha < 1$	41
5	Estratégia de composição de $\mathbf{p}_0$ a partir do ortotopo $\wp_A$ (caso clássico). . .	61
6	Estratégia de composição de $\mathbf{p}_0$ a partir do ortotopo $\wp_B$ (caso fracionário). .	68
7	(a) Dados reais e simulados e (b) dinâmica de $V(t)$ com os dados reais a partir de $\mathbf{p}^*$	71
8	Simulações numéricas x dados clínicos para $\mathbf{p}_{282}, \mathbf{p}_{492}, \mathbf{p}_{514}$ e $\mathbf{p}_{379}$	74
9	Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{282}$	75
10	Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{492}$	76
11	Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{514}$	77
12	Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{379}$	78
13	Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{488}$	81
14	Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{282}$	82
15	Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{492}$	83
16	Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{514}$	84
17	Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{379}$	85
18	Simulações das soluções fracionárias $\times$ dados clínicos.	88
19	Tendência e acurácia: dados clínicos $\times$ modelo fracionário.	89

20	Trajetórias das simulações numéricas fracionárias para $T(t), T^*(t)$ e $V(t)$.	90
21	Funções de distribuição acumulada: Paciente A.	94
22	Funções de distribuição acumulada: Paciente B.	95
23	Funções de distribuição acumulada: Paciente C.	96
24	Mapas de calor para $\alpha \times \lambda$	98
25	Mapas de calor para $\alpha \times \rho$	99
26	Mapas de calor para $\alpha \times k$	100
27	Mapas de calor para $\alpha \times \delta$	101
28	Mapas de calor para $\alpha \times N$	102
29	Mapas de calor para $\alpha \times c$	103

Lista de Quadros

	Página
1	Frequência e monitoramento da carga viral e do CD4 em diferentes países. FONTE: Adaptado de (Ford et al., 2015). 55
2	Caracterização dos dados: Paciente A. 57
3	Etapas da estratégia computacional. 59
4	Caracterização dos dados: Pacientes B. 64
5	Caracterização dos dados: Pacientes C 65

Lista de Tabelas

	Página
1 Intervalo escolhido dos parâmetros.	60
2 Intervalo escolhido dos Parâmetros.	67
3 Vetores ótimos $\mathbf{p}^*$ para $\lambda, \rho, k, \delta, N, c$	70
4 Vetores de parâmetros com diferentes curvaturas.	72
5 Distribuição do ICC para diferentes valores de α	79
6 Resultado dos parâmetros estimados seguindo a estratégia B.	86

CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV: DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS

Autor: VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Coorientador: Prof. Dr. ALEXANDRE NAIME BARBOSA

RESUMO

Este trabalho versa sobre a modelagem matemática aplicada à dinâmica do Vírus da Imunodeficiência Humana, o HIV. São discutidos e revisados aspectos biológicos, bem como resultados da teoria de sistemas dinâmicos de um modelo clássico aplicado à dinâmica de infecção viral. Um novo modelo baseado na teoria do Cálculo Fracionário (CF) é proposto, do qual resultados inéditos acerca da estabilidade fracionária são apresentados. De posse de dados laboratoriais reais, coletados em pacientes portadores do HIV submetidos à terapia antirretroviral (TARV) em diferentes caracterizações, foram estimados vetores ótimos dos parâmetros biológicos por meio de duas estratégias computacionais, de modo a investigar os efeitos da derivada fracionária de Caputo com $0 < \alpha \leq 1$. Simulações numéricas da densidade de carga viral foram realizadas a partir do método previsor-corretor de Adams-Bashforth-Moulton generalizado. A partir de uma proposta de análise de qualidade baseada na estatística do índice de correlação intraclassa (ICC) juntamente às sinuosidades das curvas obtidas, mostrou-se que a metodologia empregada consiste em uma ferramenta matemática computacional promitente no entendimento da interação HIV/T-CD4⁺.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário, Derivada Fracionária de Caputo, Estimação de Parâmetros, Vírus da Imunodeficiência Humana, Terapia Antirretroviral.

FRACTIONAL CALCULUS APPLIED TO HIV DYNAMICS: REAL DATA, PARAMETER ESTIMATION AND COMPUTATIONAL STRATEGIES

Author: Vinícius Machado Martinez

Adviser: Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo

Co-Adviser: Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

SUMMARY

This work deals with mathematical modeling applied to the Human Immunodeficiency Virus, HIV. Biological aspects are discussed and reviewed, as well as results from the theory of dynamical systems of a classical model applied to viral infection. A new model based on the Fractional Calculus (FC) theory is proposed, from which unpublished results on fractional stability are presented. With real laboratory data collected from HIV patients undergoing antiretroviral therapy (ART) in different characterizations, optimal vectors of the biological parameters of the models were estimated through two computational strategies, in order to investigate the effects of Caputo fractional derivative for $0 < \alpha \leq 1$. From a quality analysis proposal based on the intraclass correlation coefficient (ICC), combined with the numerical simulations sinusities performed, it was shown that the adopted methodology is a promising tool in the understanding of the HIV/T-CD4⁺ interaction. **Keywords:** Fractional Calculus; Caputo Fractional Derivative; Parameter Estimation; Human Immunodeficiency Virus; Antiretroviral Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS - do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) ganhou importância no campo da medicina do século XX, vista como uma enfermidade que compromete o sistema imunológico. A grave doença é decorrente da infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Uma vez presente na corrente sanguínea, o HIV ataca as células do sistema imunológico, em especial, os linfócitos T-CD4⁺, que são responsáveis pelas atividades de defesa no organismo. À medida que a destruição dessas células ocorre, há um sério comprometimento imunobiológico quanto a capacidade de combate às doenças oportunistas. Esse cenário, em estágio mais avançado, é denominado AIDS. Nele, o indivíduo infectado passa a ser vulnerável à doenças que normalmente seriam controladas pelo sistema imunológico, já sem ação eficaz de defesa, fato pelo qual pode-se desencadear o óbito do portador do vírus.

Dados da UNAIDS indicam que, até 2017, cerca de 36.9 milhões de pessoas estavam infectadas com o HIV, com 1.8 milhões de novos casos de infecção por ano, e um número médio de mortes anuais em torno de 900 mil (UNAIDS, 2017).

A África permanece no topo da lista dos continentes mais afetados pelo HIV/AIDS, concentrando cerca de 25.7 milhões de infectados, o que representa quase 70% do total de infecções a nível global, embora tenha apresentado acentuada diminuição de novas infecções (-24%) e mortes (-35%) quando comparadas ao ocorrido no ano 2000 (UNAIDS, 2017).

Seis grupos vulneráveis foram identificados em todo o planeta: adolescentes do sexo feminino, mulheres jovens, transgêneros/homossexuais, usuários de drogas injetáveis, presidiários e garotos/garotas de programa, tendo alguns grupos 27

vezes mais chances de adquirirem o HIV com relação população em geral.

Ações e estudos¹ que investigam o impacto do tratamento antirretroviral, assim como o enfoque em ações de prevenção ao HIV (Chang et al., 2013), têm causado mobilidade mundial para a implementação de programas de diagnóstico e tratamento da doença, como, por exemplo, a convocação das Nações Unidas a países considerados prioritários em relação ao combate do HIV para a implementação da chamada meta 90-90-90, que consiste na expectativa de que, até o ano de 2020, 90% da população infectada seja diagnosticada, 90% seja tratada com estratégias antirretrovirais e 90% da população tratada apresente carga viral indetectável (Joint United Nations Programme et al., 2014).

Em 2017, cerca de 21.7 milhões de pessoas vivendo com o HIV tiveram acesso a terapias antirretrovirais, o que representa um aumento de 2.3 milhões de casos desde 2016 e 13.7 milhões desde 2010. Neste ano, ainda, 80% das mulheres grávidas com HIV tiveram acesso à terapias antirretrovirais para prevenir a transmissão de mãe para filho. Entretanto, mais da metade da população mundial vivendo com o HIV permanece não praticando tratamento, fator fortemente prejudicial para a meta 90-90-90.

Ainda que não sejam conhecidos métodos de erradicação total do vírus, a busca pelo entendimento da dinâmica da infecção tem sido crescente nas últimas décadas em pesquisas médicas (Okoye & Picker, 2013). Paralelamente, existe uma gama de modelos matemáticos que buscam descrever aspectos da complexa dinâmica de infecção do HIV. Os modelos propostos têm sido, principalmente, modelos lineares e não lineares de equações diferenciais ordinárias (Perelson et al., 1993; Culshaw & Ruan, 2000; Zhou et al., 2008). Tais modelos, ainda que em aspectos simplificados, proporcionaram ao longo dos anos ações importantes no campo da medicina, como, por exemplo, a substituição de protocolos de tratamento com uso uma de única droga por outros que consideram combinações de diferentes drogas. É também a partir destes modelos que resultados clínicos da combinação de drogas têm sido utilizados

¹Investigating the impact of treatment on new HIV infection. PLoS Med. 2012; 9(7):1-92.

para obter estimativas mínimas para períodos de tratamento (Nowak & May, 2000).

Apesar do extraordinário avanço na compreensão da dinâmica de interação entre o vírus e o sistema imunológico, ainda são poucos os modelos matemáticos que, de fato, são capazes de descrever com maior riqueza de detalhes a variabilidade ao longo do tempo. À medida que os modelos são elaborados na tentativa de melhorar a descrição biológica da dinâmica viral, maior é o número de variáveis e de parâmetros desconhecidos, tornando mais complexos os métodos para obter soluções analíticas (quando existem), o que pode constituir um inconveniente significativo para o avanço do conhecimento sobre a doença. Daí então a importância da obtenção de soluções aproximadas a partir de métodos numéricos computacionais.

Um crescente ramo da Análise Matemática destinada ao estudo de derivadas e integrais de ordem não inteira (Cálculo de Ordem Não-Inteira), disseminado através do termo Cálculo Fracionário (CF), tem desempenhado papel de fundamental importância para o avanço na compreensão de fenômenos nas mais diversas áreas do conhecimento, proporcionando aos pesquisadores ferramentas poderosas de caráter analítico assim como de caráter numérico em modelagem matemática (Gorenflo & Mainardi, 1997; Machado et al., 2011; Camargo & de Oliveira, 2015). Em particular à dinâmica do HIV, modelos de equações diferenciais de ordem não inteira têm se mostrado mais úteis para descrever fenômenos com efeito de memória quando comparados aos modelos de ordem inteira (Arafa et al., 2012; Ding & Ye, 2009), proporcionando à comunidade científica a descrição de cenários abrangentes quanto a variabilidade da doença, assim como descrições mais precisas das interações entre as células de defesa do organismo e a carga viral ao longo do tempo.

Contudo, questões acerca do processo de modelagem a partir da teoria do cálculo fracionário vêm sendo formuladas, como a análise dimensional das equações; o interesse no uso de métodos numéricos fracionários em modelagem; o baixo número de algoritmos computacionais disponíveis; a escassez de dados reais para validação dos modelos; o desconhecimento de parâmetros biológicos. Tais questões motivaram o desenvolvimento do presente estudo e, assim, delineamos os objetivos da pesquisa.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho consiste no estudo da modelagem matemática do HIV, por meio de equações diferenciais, a partir da generalização da modelagem de ordem inteira para a modelagem de ordem não inteira (via Cálculo Fracionário), focado nos aspectos dinâmicos e na estimação de parâmetros biológicos relacionados a dados reais de carga viral, coletados em pacientes submetidos a tratamento antirretroviral no Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp).

1.1.2 Objetivos Específicos

Comparar o desempenho de duas estratégias computacionais para a estimação paramétrica: a primeira considerando os 6 parâmetros do modelo de ordem inteira escolhido e a segunda considerando 7 parâmetros do respectivo e inédito modelo de ordem não inteira proposto, sendo a ordem da derivada fracionária de Caputo α o parâmetro adicional estimado.

1.2 Aspectos básicos do HIV - O vírus da imunodeficiência humana

De acordo com Sharp & Hahn (2011); Chopra et al. (2019), a comunidade científica acredita que o HIV originou-se a partir de um tipo de vírus de chimpanzés no oeste africano durante a década de 1930, transmitido para a raça humana por meio de transfusão sanguínea por um grupo de caçadores. Ao longo dos anos, o HIV proliferou-se pela África e tomou escalas globais desde então, dizimando comunidades, famílias e populações diversas, impactando no desenvolvimento econômico e social de países por todo o planeta.

Em 1981, os primeiros indícios da até então desconhecida síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram notados, a partir do registro de 26 casos

de homossexuais diagnosticados com infecções oportunistas, como o Sarcoma de Kaposi (SK) - um tipo muito raro de câncer que provoca lesões na pele, nos gânglios linfáticos, nos órgãos internos e nas membranas mucosas que revestem a boca, o nariz e a garganta, dentre os quais 8 morreram no período de 24 meses após o diagnóstico do SK (Koziner et al., 1982).

Posteriormente, um retrovírus, atualmente amplamente difundido pelo termo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1), foi identificado como o agente etiológico de umas das doenças infecciosas mais devastadoras que surgiram na história contemporânea (Barré-Sinoussi et al., 1983).

O HIV se alastra e pode ser transmitido nas relações sexuais, rotas percutâneas e perinatais e sua infecção está, majoritariamente, relacionada a exposição por superfícies mucosas, sendo, portanto, principalmente uma doença sexualmente transmissível (Hladik & McElrath, 2008). Este vírus já infectou pelo menos 60 milhões de pessoas e causou mais de 25 milhões de óbitos (Merson et al., 2008).

O vírus da imunodeficiência humana tem sido transmitido de maneira significativa em todo o mundo. A AIDS é uma das mais sérias preocupações de saúde pública que afeta pessoas em todo o planeta. Embora muitas intervenções clínicas na saúde pública tenham sido bem sucedidas ao longo da história, ainda permanece sem cura, desencadeando no crescimento da epidemia a nível global.

O tratamento para o HIV tem progredido substancialmente, sendo crescente o número de acessos ao tratamento antirretroviral ao redor do mundo. No ano 2000, cerca de 685 mil pessoas vivendo com HIV tinham acesso ao tratamento. Já em junho de 2017 esse número era de 20.9 milhões de pessoas. Tal aumento tem contribuído para que pessoas soropositivas mantenham-se vivas e com melhor qualidade de vida, isso quando há correta e efetiva adesão aos regimes de tratamento antirretroviral (UNAIDS, 2017).

Em contrapartida, em países que não expandiram os serviços de saúde anti-HIV, o número de novas infecções está aumentando rapidamente. Na Europa Oriental e na Ásia Central, por exemplo, as novas infecções por HIV aumentaram 60%

desde 2010 e as mortes relacionadas à AIDS registraram aumento de 27% (UNAIDS, 2017). Assim, a AIDS continua ocupando posição significativa dentre os assuntos emergenciais para a saúde pública de muitos países.

1.2.1 Ciclo de infecção e tratamento antirretroviral

Segundo o manual técnico do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2018), são diversos os meios de transmissão do HIV, tais como transmissão sexual desprotegida, transmissão materna (amamentação ou gestação), por meio de seringas contaminadas, e outros tipos de interação com fluidos ou transfusão sanguínea.

Sendo um retrovírus, o HIV dispõe-se de sua estrutura de RNA para sintetizar DNA no núcleo da célula hospedeira e transcrever suas proteínas virais (Ratner, 1993). Os linfócitos T-CD4⁺, responsáveis pela intensa atividade de defesa do sistema imunológico, são as principais células alvo. Desse modo, as funções de resposta inflamatória, o estímulo da ação dos macrófagos, assim como a liberação de anticorpos por parte de outras cadeias de linfócitos, ficam seriamente prejudicadas. Quando da transposição da mucosa e do estabelecimento na célula hospedeira, a célula contaminada inicia um processo de replicação viral, gerando novas unidades do vírus que, por sua vez, podem reiniciar o ciclo de proliferação e infecção viral. O ciclo de infecção do HIV (Ratner, 1993) pode ser resumido conforme as seguintes etapas:

1. Etapa 1: Já na corrente sanguínea, o HIV ataca os linfócitos T-CD4⁺, ligando-se aos receptores da célula alvo;
2. Etapa 2: O material do RNA, a transcriptase reversa, a integrase adentram na célula hospedeira;
3. Etapa 3: A enzima denominada transcriptase reversa inicia o processo de transformação do RNA viral em DNA;
4. Etapa 4: Quando o DNA viral é maturado completamente, o mesmo penetra no núcleo da hospedeira e integra-se ao DNA hospedeiro, gerando um provírus;

5. Etapa 5: A partir do novo RNA viral, transcrito pelo provírus, esse material atua como genoma viral na formação de proteínas virais;
6. Etapa 6: O RNA, juntamente das proteínas virais, concentra-se na superfície da T-CD4⁺, originando novas partículas do HIV, não maturadas;
7. Etapa 7: A protease atua maturando as partículas virais produzidas, de modo a liberá-las novamente na corrente sanguínea do indivíduo.

A Figura 1 exibe uma síntese do ciclo de infecção a nível celular.

Na infecção, quando há aumento da carga viral, consequentemente o número de linfócitos pode cair drasticamente sendo que, quando atinge níveis inferiores a 350 células por mm³, o indivíduo infectado é diagnosticado com AIDS, a síndrome da imunodeficiência adquirida. Os níveis normais de T-CD4⁺ considerados para um indivíduo saudável podem variar de 500 a 3000 células mm³.

Embora não exista tratamento que resulte na erradicação viral total do HIV, os medicamentos denominados antirretrovirais têm proporcionado aos pacientes uma ação eficaz contra os diferentes processos de infecção do HIV. Os medicamentos antirretrovirais inibidores de transcriptase reversa atenuam o processo de transcrição do HIV pelo seu RNA para o DNA na célula hospedeira. Já os antirretrovirais inibidores de protease fazem com que a enzima da protease do HIV clivem as poliproteínas do HIV, implicando na produção de células infectadas defeituosas, incapazes de manifestar potencial infeccioso. Por fim, e mais recente, os fármacos inibidores de integrase atacam o processo de replicação viral, impedindo a junção do DNA do HIV no DNA do genoma do indivíduo infectado. A Figura 2 exibe as diferentes fases do HIV e as respectivas escalas temporais.

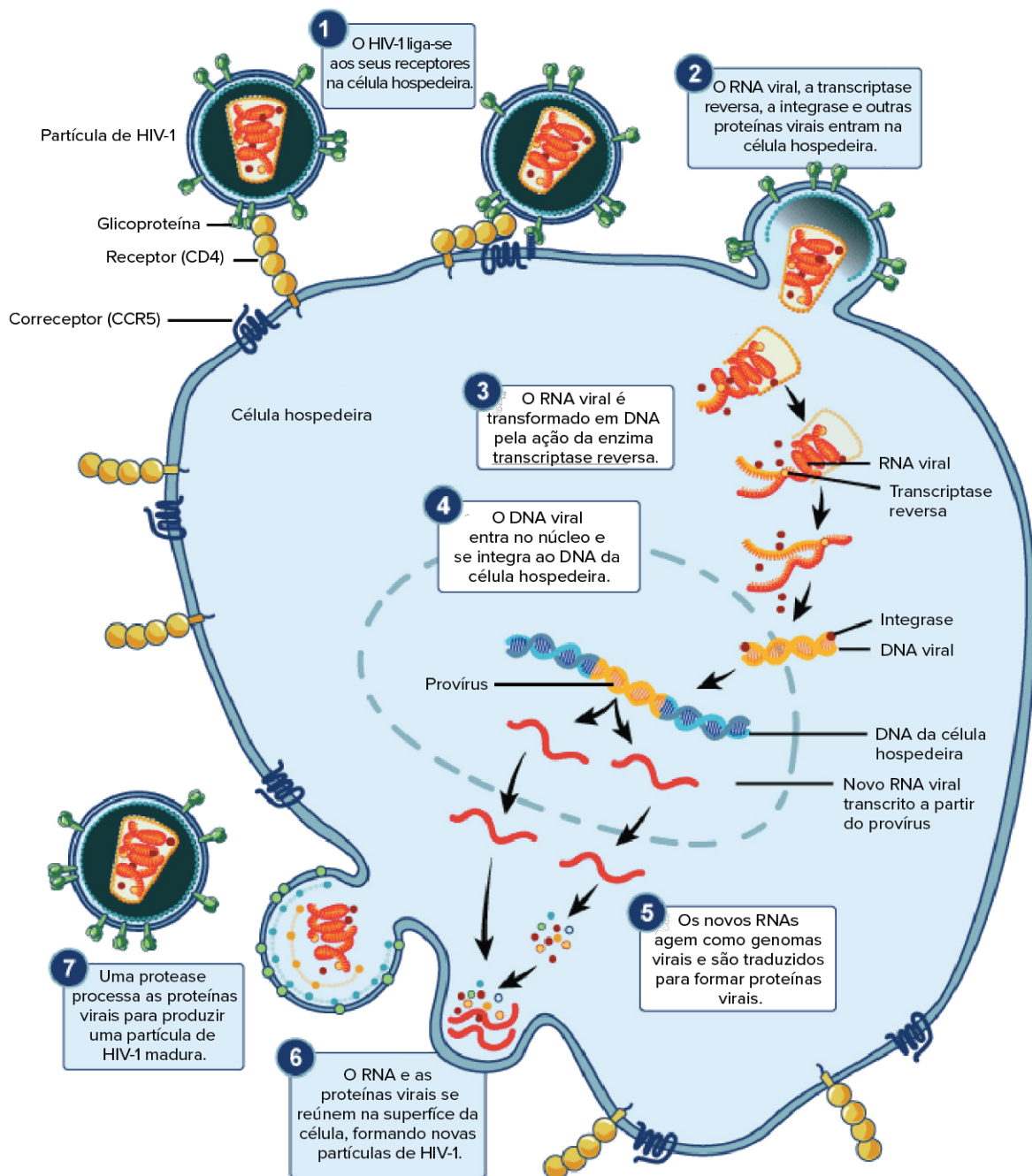


Figura 1: Ciclo replicativo do HIV.

FONTE: Portal Khan Academy - <https://pt.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/animal-viruses-hiv>

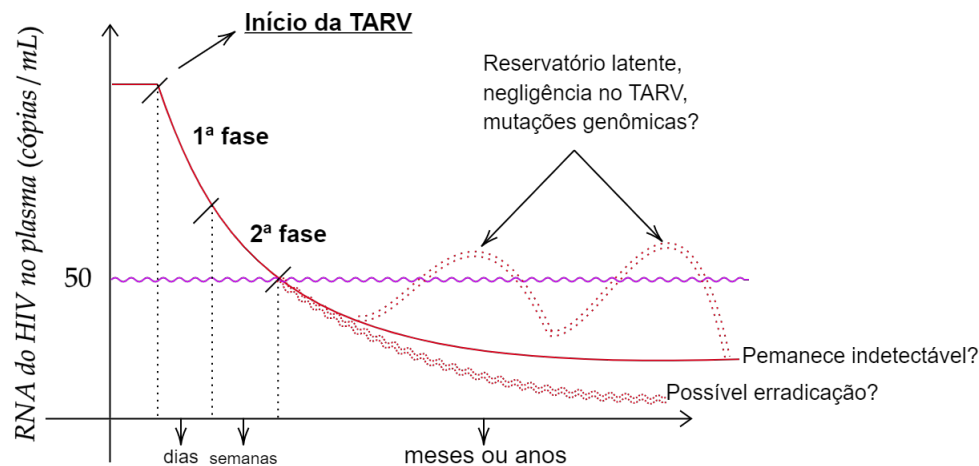


Figura 2: Fases da infecção do HIV com tratamento antirretroviral (TARV).

FONTE: O autor.

Quanto o tratamento antirretroviral obtém êxito, os níveis observados do HIV tornam-se indetectáveis pelos testes diagnósticos. Isto não significa, entretanto, que a carga viral está erradicada da corrente sanguínea, uma vez que, ainda que em baixos níveis, o processo de replicação viral pode ocorrer, embora possa permanecer em um estado latente da infecção, isto é, incapaz de atacar com eficiência a população de linfócitos do sistema imunológico.

É essencial tomar todas as doses do tratamento antirretroviral rigorosamente e diariamente, uma vez que uma dose é eficaz durante, aproximadamente, doze horas. Um atraso no uso do fármaco pode significar insuficiência de medicamento na corrente sanguínea para bloquear e combater a replicação viral e, deste modo, o HIV pode voltar a infectar novas células.

2 DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: MODELOS MATEMÁTICOS

Nas últimas 3 décadas, modelos matemáticos têm sido propostos pela comunidade científica com o objetivo não apenas de aprimorar o conhecimentos sobre a infecção pelo HIV, mas também de melhor conduzir manejos clínicos a partir dos efeitos das diferentes terapias antirretrovirais administradas em portadores do vírus.

A partir de dados de amostras sanguíneas coletadas em pacientes soropositivos, os modelos matemáticos têm investigado a dinâmica de interação entre a carga viral do HIV e os linfócitos T-CD4⁺, que compõe o sistema de defesa do corpo humano. O estudo pioneiro de Perelson et al. (1996) demonstra que as primeiras abordagens dos modelos estiveram focadas na perspectiva da diminuição de contagem das células T-CD4⁺, já que na década de 90 eram escassas as técnicas médicas laboratoriais capazes de determinar o número de cópias virais na corrente sanguínea. Com o avanço e desenvolvimento de métodos quantificadores de moléculas de RNA viral genômico, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (Bartlett & Stirling, 2003), foi possível melhor compreender a dinâmica de infecção do HIV por meio dos modelos matemáticos (Ho et al., 1995; Ho, 1996).

Os estudos experimentais de Ho et al. (1995); Ho (1996), combinados aos resultados da modelagem feita por Perelson et al. (1996), sugeriram que as populações de vírus e células infectadas mostravam elevada rotatividade em curta escala de tempo, em diferentes classes de pacientes. Estimou-se que são produzidos todos os dias, em um paciente não tratado com infecção crônica pelo HIV, mais de 10^{10} partículas virais (Perelson et al., 1996). Deste modo, foi possível compreender que

o HIV não se trata de um vírus lento, mas que pode se alastrar e replicar rapidamente pela corrente sanguínea. Ademais, esses resultados sugeriram que devido à elevada taxa de rotatividade do HIV, são frequentes as mutações no genoma viral de modo que o fracasso dos tratamentos com medicamentos antirretrovirais, quando usados em monoterapia, é uma consequência inevitável da velocidade de replicação do HIV (Perelson et al., 1996).

Na revisão sistemática realizada por Rong & Perelson (2009b), mostrou-se como os modelos matemáticos contribuíram para que a comunidade médica compreendesse, de fato, como a infecção pelo HIV pode variar em escalas temporais distintas (ver Figura 2), variando em horas, dias, semanas e meses. Esta contribuição mostrou-se indispensável para melhor entendimento e manejo de terapias antirretrovirais em pacientes portadores do HIV (Rong & Perelson, 2009b).

Os mais recentes estudos têm explorado características e espaços distintos de inserção do HIV, tais como a resposta celular imune à infecção do HIV em espécie animal e sua correlação com o sistema imunológico humano (Dhar et al., 2019), o aspecto de latência clínica viral (Al-Qahtani et al., 2019) e, até mesmo, formas estocásticas de relações sexuais entre parceiros casuais ou estáveis, discutindo o efeito do uso de preservativos (Hansson et al., 2019)

É inegável, portanto, que o uso de modelos matemáticos (em especial, aqueles que utilizam a metodologia de equações diferenciais) consiste em uma poderosa ferramenta para o avanço no entendimento da dinâmica do HIV. Dada a relevância, apresentamos nesta seção, em formato de revisão, alguns destes modelos, discutindo a caracterização do ponto de vista dos sistemas dinâmicos bem como, sempre que possível, os aspectos biológicos da doença. Iniciamos, na seção que se segue, a revisão de um modelo para o HIV que trata das hipóteses biológicas acerca das terapias antirretrovirais.

2.1 Modelo com 3 Compartimentos

As primeiras etapas de construção dos modelos para a infecção do HIV iniciam-se pelo entendimento e formulação de hipóteses e pequenos axiomas acerca da dinâmica de interação entre 3 particulares populações ao longo do tempo t (Perelson, 1989; Perelson et al., 1993, 1996). São elas:

- População das células do sistema imunológico (linfócitos T-CD4⁺) não infectadas, representada por $T(t)$.
- População das células do sistema imunológico (linfócitos T-CD4⁺) infectadas, representada por $T^*(t)$.
- População da densidade de carga viral do HIV, representada por $V(t)$.

As células não infectadas do sistema imunológico, denotadas por $T(t)$, consistem de glóbulos brancos responsáveis pela detecção e ativação da resposta do sistema imunológico quando da contaminação por vírus na corrente sanguínea. Sem a ação dessas células de defesa, o corpo humano é seriamente afetado por infecções oportunistas, cuja severidade e duração de contaminação podem desencadear, entre outras complicações, o óbito dos indivíduos portadores do vírus (Sattentau & Moore, 1993).

A carga viral, $V(t)$, faz referência ao plasma do HIV. Sabe-se da literatura que, por conter RNA como material genético associado à enzima transcriptase reversa, o HIV pertence a uma classe de retrovírus, capaz de infectar as células sadias do sistema imunológico. O HIV usa a enzima denominada *transcriptase reversa* de modo a produzir uma fita dupla de DNA a partir de sua cadeia simples de RNA para ser integrado nos genes da célula hospedeira, rompendo a parede celular e transportando-o para o núcleo das células sadias. Deste modo, a população de células de defesa do organismo cessam sua função imunológica e, a partir da infecção, iniciam um processo de reprodução do HIV. Assim, as células sadias tornam-se infectadas, dando origem à população denotada por $T^*(t)$.

Perelson (1989); Perelson et al. (1993, 1996) apresentaram como fundamento da modelagem matemática do HIV a interação entre as populações $T(t)$, $T^*(t)$ e $V(t)$. Pressupõe-se que, em aspecto simplificado, as células alvo (não infectadas) são oriundas de células tronco da medula óssea e maturadas no timo ² a uma taxa λ . Supõe-se que o número total de células T eliminadas (por morte natural) ao longo de determinado período de tempo é proporcional ao número de células T dentro do grupo à taxa ρT . A infecção das células T pela carga viral é dada pela taxa de infecção k , em que as células sadias tornam-se infectadas proporcionalmente ao produto das densidades de células sadias e de carga viral livre. As células T^* produtivamente infectadas são originadas pela infecção de células sadias T e morrem (por lise ³) a uma taxa δT^* , quer por efeitos citopáticos virais, quer por resposta imune do hospedeiro. Partículas virais são geradas a partir da população de células T^* infectadas, sendo N o número de vírus produzidos durante o tempo médio de vida desta população, parâmetro referenciado pelo termo *burst size* (Grossman et al., 1999). Por fim, considera-se que c é a taxa de eliminação do vírus. A Figura 3 exibe um diagrama representativo da dinâmica do HIV, segundo o aspecto da modelagem matemática.

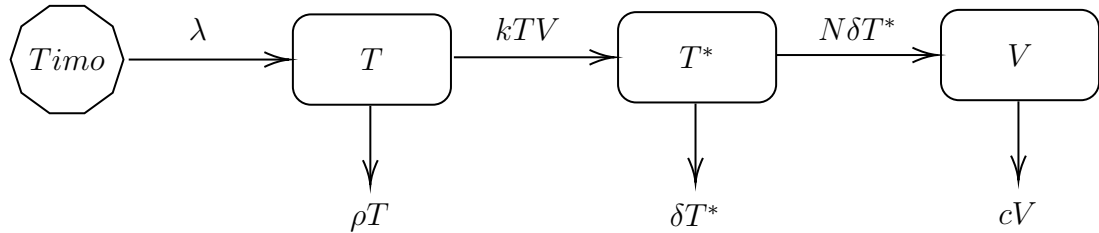


Figura 3: Diagrama de representação do modelo de 3 compartimentos.

Deste modo, é possível descrever a dinâmica de infecção do HIV a nível celular por meio do sistema dinâmico expresso em (1).

²Glândula linfóide primária, responsável pelo desenvolvimento e seleção dos linfócitos T .

³É um processo natural de destruição ou dissolução da célula causada pela ruptura da membrana plasmática

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - \rho T - kTV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = kTV - \delta T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases} \quad (1)$$

Apresentamos, em seguida, a análise do sistema dinâmico dado em (1). Os resultados foram obtidos de modo similar ao estudo de Jones et al. (2013).

2.1.1 Existência e unicidade das soluções

Adotando a notação matricial, seja $\mathbf{x}(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t))^T = (T(t), T^*(t), V(t))^T$ o vetor que denota o mapeamento $\mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}^3$ de funções continuamente diferenciáveis⁴. Seja $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}, \mathbf{p})$ o campo escalar do lado direito de (1), isto é:

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}) = \begin{pmatrix} \lambda - \rho x_1(t) - kx_1(t)x_3(t) \\ kx_1(t)x_3(t) - \delta x_2(t) \\ N\delta x_2(t) - cx_3(t) \end{pmatrix}, \quad (2)$$

em que $\mathbf{p}$ denota o vetor de parâmetros do modelo, isto é $\mathbf{p} = \{\lambda, \rho, k, \delta, N, c\}$. Logo, é possível reescrever (1) como:

$$\begin{cases} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(t, \mathbf{x}(t)), \quad t \geq 0. \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0 = (T_0, T_0^*, V_0)^T \end{cases}, \quad (3)$$

Para discutir a existência e unicidade das soluções do modelo (3), revisamos o resultado que segue.

Teorema 1. (*Picard-Lindelöf*) *Seja $f(x, t) : [y_0 - a, y_0 + a] \times [t_0 - b, t_0 + b] \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua tal que $|f(x, t) - f(y, t)| \leq L |x - y|$, $\forall x, y, t \in \mathbb{R}$, para algum*

⁴Um campo escalar $f : S \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é dito continuamente diferenciável em $\mathbf{a}$ se suas derivadas parciais existem em uma bola $B(\mathbf{a}, r)$, $r > 0$ e são contínuas em $\mathbf{a}$. Dizemos que f é continuamente diferenciável, e escrevemos $f \in C^1$ se f é continuamente diferenciável em todo $\mathbf{a} \in S$.

$L > 0$, isto é, f é localmente lipschitziana. Então, existe $\epsilon > 0$ tal que o problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{y}(t) &= f(y(t), t), \\ y(t_0) &= y_0 \end{aligned} \tag{4}$$

admite uma única solução no intervalo $[t_0 - \epsilon, t_0 + \epsilon]$.

Supõe-se que as condições iniciais dadas por $\mathbf{x}_0$ descrito em (3) são não negativas, uma vez que buscamos entender o comportamento do sistema dinâmico associado ao contexto biológico do HIV que está relacionado a um aspecto de contagem. Neste contexto e de posse do Teorema de Picard-Lindelöf (Teorema 1), provamos a existência e unicidade de uma solução para (3).

Proposição 1. *Sejam $T_0, T_0^*, V_0 \in \mathbb{R}_+$. Então, existem $t_0 > 0$ e $\mathbf{x}(t)$ continuamente diferenciável que satisfazem o sistema (3) e suas condições iniciais $\mathbf{x}_0$.*

Demonstração. Do Teorema 1, é suficiente mostrar que o campo $\mathbf{f}$ descrito em (3) é localmente lipschitziano no segundo argumento $\mathbf{x}$ e contínuo em t . Seja J a matriz jacobiana associada ao sistema dinâmico (3):

$$J(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} -\rho - kx_3 & 0 & -kx_1 \\ kx_3 & -\delta & kx_1 \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix}. \tag{5}$$

Deste modo, tem-se que $J(\mathbf{x})$ é linear em $\mathbf{x}$ e localmente limitada para todo $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$. Assim, $\mathbf{f}$ possui derivadas limitadas e contínuas para qualquer subconjunto compacto de $\mathbb{R}^3$, o que implica que $\mathbf{f}$ é localmente lipschitziana e, deste modo, é uniformemente contínua. Pelo Teorema de Picard-Lindelöf (Teorema 1), o sistema dinâmico (3) admite uma única solução $\mathbf{x}$ em $[0, t_0]$ para algum $t_0 > 0$. $\square$

Provamos, em seguida, que sob certas condições das componentes de estado do sistema (3), a solução $\mathbf{x}(t)$ permanece positiva em todas as componentes, isto é, $T(t) > 0, T^*(t) > 0$ e $V(t) > 0$ ao longo do domínio de existência.

Proposição 2. (*Limite e Positividade*) *Sejam $T_0 > 0, T_0^* > 0$ e $V_0 > 0$. Se a única solução garantida pelo Teorema de Picard-Lindelöf existe em $[0, t_0]$ para algum $t_0 > 0$, então $T(t) > 0, T^*(t) > 0$ e $V(t) > 0, \forall t \in [0, t_0]$.*

Demonstração. Suponhamos que $T(t), T^*(t)$ e $V(t)$ são inicialmente positivos. Pela Proposição (1), existe t^* de modo que a solução $\mathbf{x}(t)$ existe em $[0, t^*]$. Seja Λ o maior tempo em $[0, t^*]$ para que todas as populações permaneçam positivas, isto é:

$$\Lambda = \sup\{t \in [0, t^*] : T(s), T^*(s), V(s) > 0, \forall s \in [0, t]\}. \quad (6)$$

Então, em $[0, \Lambda]$ é possível estimar o tamanho das populações. Desde que $\mathbf{p}$ possui todas as componentes positivas e da positividade das soluções em $[0, \Lambda]$, é possível determinar limitantes inferiores para $\frac{dT^*(t)}{dt}$ e $\frac{dV(t)}{dt}$. Com efeito:

$$\frac{dT^*(t)}{dt} = kT(t)V(t) - \delta T^*(t) \geq -\delta T^*(t) \quad (7)$$

e

$$\frac{dV(t)}{dt} = N\delta T^*(t) - cV(t) \geq -cV(t). \quad (8)$$

Utilizando o fator integrante, segue que:

$$T^*(t) \geq T_0^* e^{-\delta t} \quad (9)$$

e

$$V(t) \geq V_0 e^{-ct}, \quad (10)$$

$\forall t \in [0, \Lambda]$. Analogamente, é possível determinar um limitante superior para $\frac{dT(t)}{dt}$.

De fato:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \lambda - \rho T(t) - kT(t)V(t) \leq \lambda, \quad (11)$$

o que resulta em

$$T(t) \leq T_0 + \lambda t \leq j_1(1 + t), \quad (12)$$

em que j_1 é uma constante que tal que $j_1 \geq \max\{\lambda, T_0\}$. Somando as desigualdades (7) e (8) para $\frac{dT^*}{dt}$ e $\frac{dV}{dt}$, respectivamente, é possível estabelecer um limitante superior para a soma:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(T^* + V)(t) &= kT(t)V(t) - \delta T^*(t) + N\delta T^*(t) - cV(t) \\ &\leq kT(t)V(t) + N\delta T^*(t), \quad t \in [0, \Lambda]. \end{aligned} \quad (13)$$

Substituindo o limitante (12) em (13), segue que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(T^* + V)(t) &\leq kj_1(1 + t)V(t) + N\delta T^*(t) \\ &\leq j_2(1 + t)(T^* + V)(t), \end{aligned} \quad (14)$$

em que $j_2 \geq \max\{kj_1, N\delta\}$. Novamente, resolvendo a equação diferencial em (14), segue que:

$$T^*(t) + V(t) \leq j_3 e^{t^2}, \quad (15)$$

para $t \in [0, \Lambda]$, em que $j_3 > 0$ depende somente de j_2, T_0 e V_0 . Como $T^*(t)$ é positiva, então é possível determinar um limitante superior para $V(t)$:

$$j_3 e^{t^2} \geq (T^* + V)(t) \geq V(t), \quad (16)$$

Analogamente, desde que $V(t)$ é positiva, é possível estabelecer um limitante superior para $T^*(t)$:

$$j_3 e^{t^2} \geq (T^* + V)(t) \geq T^*(t). \quad (17)$$

Deste modo, de (16) e (12), é possível encontrar um limitante inferior para $T(t)$:

$$\begin{aligned}
\frac{dT(t)}{dt} &= \lambda - \rho T(t) - kT(t)V(t) \\
&\geq -\rho T(t) - kT(t)V(t) \\
&\geq -\rho T(t) - k j_3 e^{t^2} T(t) \\
&\geq -j_4(1 + e^{t^2})T(t), \quad t \in [0, \Lambda],
\end{aligned} \tag{18}$$

em que $j_4 \geq \max\{\rho, k j_3\}$. Decorre de (18) que:

$$\frac{dT(t)}{dt} + j_4(1 + e^{t^2})T(t) \geq 0, \tag{19}$$

e encontramos para $t \in [0, \Lambda]$

$$T(t) \geq T_0 \exp\left(-j_4 \int_0^t (1 + e^{\tau^2} d\tau)\right) > 0. \tag{20}$$

Deste modo, provamos que as soluções são limitadas e positivas no intervalo $[0, \Lambda]$:

$$\begin{aligned}
T_0 \exp\left(-j_4 \int_0^t (1 + e^{\tau^2} d\tau)\right) &\leq T(t) \leq j_1(1 + t) \\
0 < T^*(t) &\leq j_3 e^{t^2} \\
0 < V(t) &\leq j_3 e^{t^2}.
\end{aligned} \tag{21}$$

Agora, da continuidade das soluções deve existir $t > \Lambda$ de modo que $T(t), T^*(t)$, e $V(t)$ permaneçam positivas. Mas isto gera uma contradição para o supremo Λ . Deste modo, o intervalo máximo de existência para que as soluções permaneçam positivas não pode ser finito e, assim, conclui-se a prova. $\square$

2.1.2 Pontos de Equilíbrio

Para a compreensão mais detalhada do sistema dinâmico dado em (3) é necessário investigar o estado estacionário do modelo, isto é, seu comportamento em seus pontos de equilíbrio.

Definição 1. *Um campo vetorial de classe C^k , $k \geq 1$, definido em um aberto $V \subset \mathbb{R}^n$ é uma aplicação de classe C^k , $\mathbf{f} : V \rightarrow \mathbb{R}^n$ que está associada a equação diferencial:*

$$\frac{d\mathbf{x}(t)}{dt} = \mathbf{f}(x). \tag{22}$$

Definição 2. Um ponto $x^* \in \mathbb{R}^n$ é classificado como ponto de equilíbrio do campo $\mathbf{f}$ se $\mathbf{f}(x^*) = 0$.

Um ponto de equilíbrio consiste em uma solução constante do sistema dinâmico que zera as respectivas taxas de variação definidas por cada uma das equações. Assim, as populações permanecerão inalteradas a medida que $t \rightarrow \infty$.

Proposição 3. O sistema dinâmico dado em (1) possui um ponto de equilíbrio livre E_0 relacionado à extinção viral e um ponto de equilíbrio $\bar{E}$ relacionado à persistência viral dados, respectivamente, por:

$$\begin{aligned} E_0 &= \left(\frac{\lambda}{\rho}, 0, 0 \right) \\ e \\ \bar{E} &= \left(\frac{c}{Nk}, \frac{\lambda}{\delta} - \frac{\rho c}{kN\delta}, \frac{N\lambda}{c} - \frac{\rho}{k} \right). \end{aligned} \quad (23)$$

Demonstração. De fato, para o sistema dinâmico (1) igualando $\frac{dT(t)}{dt}$, $\frac{dT^*(t)}{dt}$ e $\frac{dV(t)}{dt}$ a zero, segue das segunda e terceira equações que:

$$\begin{aligned} kTV &= \delta T^* \\ e \\ T^* &= \frac{cV}{N\delta}. \end{aligned} \quad (24)$$

Assim,

$$kTV = \frac{cV}{N} \Leftrightarrow V \left(kT - \frac{c}{N} \right) = 0. \quad (25)$$

Logo, temos dois casos a considerar:

(i) **Caso** $V = 0$

Se $V = 0$, então $N\delta T^* = 0 \Leftrightarrow T^* = 0$ e, a partir de (1), $T = \frac{\lambda}{\rho}$. Deste modo, segue que:

$$E_0 = \left(\frac{\lambda}{\rho}, 0, 0 \right) \quad (26)$$

(ii) **Caso** $T = \frac{c}{Nk}$

Se $T = \frac{c}{Nk}$, então $V = \frac{N\lambda}{c} - \frac{\rho}{k}$. Assim, $T^* = \frac{\lambda}{\delta} - \frac{\rho c}{kN\delta}$. Logo,

$$\bar{E} = \left(\frac{c}{Nk}, \frac{\lambda}{\delta} - \frac{\rho c}{kN\delta}, \frac{N\lambda}{c} - \frac{\rho}{k} \right). \quad (27)$$

□

Sob a perspectiva biológica, é possível categorizar os pontos de equilíbrio do modelo matemático para a infecção do HIV de modo que E_0 represente o cenário onde há extinção das células infectadas e da carga viral, isto é $T^*(t) = V(t) = 0$ e $\bar{E}$ represente o cenário onde há persistência da infecção, isto é $T^*(t) \neq 0$ e $V(t) \neq 0$, a medida que o tempo t cresce.

A seguir, apresentamos um conceito fundamental que possibilitará analisar o comportamento qualitativo assintótico de $\bar{E}$ e E_0 , a medida que $t \rightarrow \infty$.

2.1.3 R_0 - O número reprodutivo básico

Um conceito central nos estudos de epidemiologia matemática se trata do número reprodutivo básico, R_0 , (Anderson & May, 1992) cuja definição segue:

Definição 3. Número reprodutivo básico – R_0 : *Representa o número de infecções secundárias causada pela chegada de um indivíduo infectado numa população de suscetíveis (definido no início da invasão).*

Quando $R_0 < 1$, cada indivíduo infectado pode produzir, em média, menos de um novo indivíduo infectado durante todo o período infeccioso. Neste caso, considerando o contexto celular, a doença tende a não persistir na população suscetível e poderá ser erradicada. Por outro lado, quando $R_0 > 1$ isto significa que cada indivíduo infectado pode produzir mais de um novo indivíduo infectado. Assim, este cenário pode ser compreendido como um forte indicativo de que a doença poderá persistir e infectar a população de células suscetíveis do sistemas imunológico.

No contexto da dinâmica de infecção pelo HIV, obtemos R_0 associado ao sistema dinâmico dado em (1) da análise realizada por Kim (2018), provando a proposição que segue.

Proposição 4. *O número reprodutivo básico R_0 associado ao sistema dinâmico descrito em (1) é dado por:*

$$R_0 = \frac{\lambda k N}{\rho c}. \quad (28)$$

Demonstração. Na ausência de carga viral, isto é quando $V(t) = 0$, é razoável admitir que o número de linfócitos não infectados T permanece, aproximadamente, constante, uma vez que na ausência da carga viral, o sistema imunológico não é acionado e tende a manter-se sem produção ou eliminação das células de defesa. Assim, decorre do modelo (1):

$$\frac{dT(t)}{dt} = 0 \Rightarrow \lambda - \rho T(t) = 0 \Rightarrow T(t) = \frac{\lambda}{\rho}. \quad (29)$$

Consideremos a chegada de um indivíduo infectado na população de suscetíveis. Seja T_u^* a população de células T^* infectadas em $t = 0$. A densidade de T^* no tempo t é dada por:

$$\frac{dT^*(t)}{dt} = -\delta T^*(t) \Rightarrow T^*(t) = T_u^* e^{-\delta t}. \quad (30)$$

Finalmente, para $V(t)$ segue:

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^*(t) - cV(t) = 0 \Rightarrow N\delta T_u^* e^{-\delta t} - cV(t) = 0 \Rightarrow V(t) = \frac{N\delta T_u^*}{c - \delta} e^{-\delta t} + K_1 e^{-ct}. \quad (31)$$

em que K_1 representa uma constante de integração. Sendo $V(t) = 0$ em $t = 0$, segue que $K_1 = -\frac{N\delta T_u^*}{c - \delta}$. Logo,

$$V(t) = \frac{N\delta T_u^*}{c - \delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) \quad (32)$$

A taxa na qual os vírus infectam as células saudáveis é dado por $kT(t)V(t)$. Assim, o número total de células infectadas pela ação viral é dado por:

$$\int_0^\infty kT(t)V(t)dt = \frac{\lambda kNT_u^*}{\rho c}. \quad (33)$$

Mas, pela definição de R_0 , $T_u^* = 1$ e assim:

$$R_0 = \frac{\lambda kN}{\rho c}, \quad (34)$$

é obtido o número reprodutivo básico.

□

2.1.4 Análise de estabilidade

Já foi provado que para o modelo do HIV dado pelo sistema (1), existem dois pontos de equilíbrio E_0 e $\bar{E}$, dados por:

$$E_0 = \left(\frac{\lambda}{\rho}, 0, 0 \right) \quad (35)$$

e,

$$\bar{E} = (\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}), \quad (36)$$

em que:

$$\bar{T} = \frac{\lambda}{\rho} \frac{1}{R_0}, \quad \bar{T}^* = \frac{\lambda}{\delta} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right), \quad \bar{V} = \frac{\rho}{k} (R_0 - 1).$$

O ponto de equilíbrio E_0 é denominado solução de equilíbrio para a extinção viral, uma vez que não há, neste caso, células infectadas ou carga viral presentes na evolução do sistema dinâmico. Já o ponto $\bar{E}$ é denominado ponto de de persistência viral, uma vez que há concomitante presença e interação de partículas de linfócitos T-CD4⁺ infectadas, assim como carga viral infecciosa. Do ponto de vista biológico, E_0 representa o cenário no qual uma infecção pode existir por um curto período de tempo e, em seguida, é completamente removido do organismo do indivíduo infectado por ações naturais do sistema imunológico, assim, o vírus não

persiste atacando o sistema imunológico. Por outro lado, $\bar{E}$ denota o cenário pelo qual o sistema imunológico é incapaz de combater o ataque da carga viral do HIV, ao qual o tempo de vida do vírus persiste junto ao indivíduo infectado. Vale destacar que, neste caso, depois de um certo período de tempo, o modelo de três compartimentos tende a reduzir sua capacidade de aplicabilidade, uma vez que a infecção tende a interagir de modo mais complexo junto ao sistema imunológico humano.

Modelos mais complexos, que consideram infecção latente, efeitos de macrófagos, dentre outros, são então necessários para descrever a propagação do HIV junto ao sistema imunológico e seu desenvolvimento em direção à AIDS. Nota-se que se $R_0 \geq 1$, então $\bar{E}$ é não negativo e as soluções do sistema evoluem para $\bar{E}$, corroborando com o cenário de persistência viral e da incapacidade de reação do sistema imunológico.

É conhecido da literatura que a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio de um sistema dinâmico linear tem dependência com as propriedades dos autovalores da matriz jacobiana associada ao campo $\mathbf{f}$. Entretanto, notemos que o modelo (1) trata-se de um sistema não-linear. Apresentamos sucintamente as definições preliminares desta teoria e, na sequência, o Teorema de Hartman e Grobman que viabiliza, sob certas condições, a análise de estabilidade para sistemas dinâmicos não lineares, que é o interesse deste estudo.

Seja $\phi(t)$ a representação das trajetórias das soluções do sistema dinâmico em (1). Por meio destas trajetórias é possível analisar aspectos do ponto de vista qualitativo do campo $\mathbf{f}$. A importância desta abordagem se dá devido ao fato de que determinar a solução analítica, explícita, para a equação diferencial (22) pode, por muitas vezes, apresentar elevado grau de complexidade ou até ser impossível.

Definição 4. (Sotomayor, 2011) *Seja V um aberto de $\mathbb{R}^n$. Dizemos que um ponto de equilíbrio x^* de um campo vetorial $\mathbf{f} : V \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ de classe C^k , $k \geq 1$ é hiperbólico se todos os autovalores da matriz jacobiana da linearização do sistema possuem parte real não nula*

$$J_{\mathbf{f}}(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1(x^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(x^*)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_n(x^*)}{\partial x_n} \end{pmatrix}. \quad (37)$$

Apresentamos, agora, um teorema que desempenha papel central para análise de estabilidade de sistemas não lineares.

Teorema 2. *(Perko, 2013)(Teorema de Hartman e Grobman) Seja S um aberto do $\mathbb{R}^n$ contendo a origem, $\mathbf{f}$ de classe C^1 em S e $\phi(t)$ o fluxo do sistema não linear $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}$. Suponha que $\mathbf{f}(0) = \mathbf{0}$ e que a matriz $A = J\mathbf{f}(x^*)$ não possua qualquer 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 $I_0 \in \mathbb{R}$ contendo a origem, tal que para todo $t \in I_0$*

$$H \circ \phi(t)(x_0) = e^{At}H(x_0), \quad (38)$$

isto é, as trajetórias do sistema linear próximas à origem são conduzidas a $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A\mathbf{x}$ próximas à origem e o tempo é preservado.

Deste modo, o Teorema de Hartman e Grobman possibilita que a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio de um sistema linear possa ser localmente transportada a um sistema não linear sob certas condições para os pontos de equilíbrio (devem ser hiperbólicos). De posse deste resultado, provamos o que segue.

Proposição 5. *O ponto de equilíbrio E_0 (extinção viral) é localmente assintoticamente estável se e somente se $R_0 < 1$.*

Demonstração. Iniciamos computando $J(E_0)$ e determinando seus correspondentes autovalores. Se todos os autovalores possuírem parte real negativa, então o ponto de equilíbrio E_0 será localmente assintoticamente estável. Avaliando $J(E_0)$, segue que:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\rho & 0 & -\frac{k\lambda}{\rho} \\ 0 & -\delta & \frac{k\lambda}{\rho} \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix}. \quad (39)$$

De onde decorre, para o cálculo dos autovalores ω , a correspondente equação característica:

$$\det[\omega \mathbb{I} - J(E_0)] = 0, \quad (40)$$

em que $\mathbb{I}$ é a matriz identidade de ordem 3. Assim, segue que:

$$(\omega + \rho) \left((\omega + \delta)(\omega + c) - \frac{kN\delta\lambda}{\rho} \right) = 0. \quad (41)$$

Então, $\omega = -\rho < 0$ é um autovalor negativo do sistema. A equação quadrática remanescente é dada por:

$$\omega^2 + a_1\omega + a_2 = 0, \quad (42)$$

em que $a_1 = c + \delta$ e $a_2 = c\delta - \frac{kN\delta\lambda}{\rho}$. Da solução da equação quadrática, os demais autovalores são dados por:

$$\omega = \frac{-(c + \delta) \pm \sqrt{(c + \delta)^2 - 4 \left(c\delta - \frac{kN\delta\lambda}{\rho} \right)}}{2}. \quad (43)$$

Notemos que o primeiro termo dentro da raiz quadrada é não negativo. Então, os demais autovalores terão parte real negativa se, e somente se:

$$-4 \left(c\delta - \frac{kN\delta\lambda}{\rho} \right) < 0 \Leftrightarrow 4c\delta(1 - R_0) > 0 \Leftrightarrow 1 - R_0 > 0 \Leftrightarrow R_0 < 1. \quad (44)$$

Logo, pelo Teorema de Hartman e Grobman, E_0 é localmente assintoticamente estável se, e somente se, $R_0 < 1$.

□

Para a análise de estabilidade de $\bar{E}$ introduzimos o critério de Routh-Hurwitz que permite, a partir de critérios objetivos, inferir o sinal da parte real dos autovalores associados a uma matriz. Este resultado será útil quando da análise de estabilidade do ponto de equilíbrio relacionado à persistência viral $\bar{E}$. Apresentamos os resultados baseados em Edelstein-Keshet (2005).

Teorema 3. (Critério de Routh-Hurwitz) Dada a equação característica

$$\sigma^k + a_1\sigma^{k-1} + a_2\sigma^{k-2} + \cdots + a_k = 0, \quad (45)$$

e dadas as matrizes de Hurwitz,

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \cdots, \quad (46)$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \cdots & a_j \end{pmatrix}, \cdots, \quad (47)$$

$$H_k = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_k \end{pmatrix}, \quad (48)$$

em que o termo (l, m) na matriz H_j é

- a_{2l-m} , para $0 < 2l - m < k$.
- 1, para $2l = m$.
- 0, para $2l < m$ ou $2l > k + m$.

Então, todas as raízes de (45) tem parte real negativa se, e somente se, os determinantes de todas as matrizes de Hurwitz são positivos, ou seja, $\det \mathbf{H}_j > 0$, $j = 1, 2, \cdots, k$.

Para $k = 2, 3$ e 4 as condições necessárias e suficientes para o critério de Routh-Hurwitz são

- $k = 2$: $a_1 > 0$ e $a_2 > 0$,
- $k = 3$: $a_1 > 0, a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$,
- $k = 4$: $a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$ e $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_4 a_1^2$.

Com esse critério, faremos a análise de estabilidade de $\bar{E}$, provando a seguinte proposição.

Proposição 6. *O ponto de equilíbrio $\bar{E}$ relacionado à persistência viral é localmente assintoticamente estável se, e somente se, $R_0 > 1$.*

Demonstração. Avaliando $J(\bar{E})$ segue que:

$$J(\bar{E}) = \begin{pmatrix} -\frac{k\lambda N\delta}{c\delta} & 0 & -\frac{c\delta}{N\delta} \\ \frac{k\lambda N\delta}{c\delta} - \rho & -\delta & \frac{c\delta}{N\delta} \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\rho R_0 & 0 & -\frac{c}{N} \\ \rho(R_0 - 1) & -\delta & \frac{c}{N} \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix}. \quad (49)$$

O polinômio característico decorre, em relação aos autovalores ω :

$$P(\omega) = \omega^3 + (\rho R_0 + \delta + c)\omega^2 + (\delta\rho R_0 + c\rho R_0)\omega + c\delta\rho R_0 - c\delta\rho. \quad (50)$$

Notemos que, neste caso:

$$\begin{aligned} a_1 &= c + \delta + \rho R_0, \\ a_2 &= \rho R_0(\delta + c), \\ a_3 &= c\delta\rho(R_0 - 1). \end{aligned} \quad (51)$$

Então,

$$\begin{aligned}
a_1 = c + \delta + \rho R_0 > 0 &\Leftrightarrow R_0 > \frac{-(c + \delta)}{\rho}, \\
a_3 = c\delta\rho(R_0 - 1) > 0 &\Leftrightarrow R_0 > 1, \\
a_1a_2 = c\rho R_0(\delta + c) + \delta\rho R_0(\delta + c) + \rho^2 R_0^2(\delta + c) &> c\delta\rho R_0 > c\delta\rho R_0 - c\delta\rho = a_3.
\end{aligned}
\tag{52}$$

Logo, pelo Critério de Routh-Hurwitz todos os autovalores terão parte real negativa se e somente se $R_0 > 1$. Assim, o ponto de equilíbrio $\bar{E}$ será localmente assintoticamente estável.

□

2.2 Terapia Antirretroviral

Como enfatiza Rong & Perelson (2009b), a erradicação do HIV em indivíduos infectados é o objetivo final do uso de terapias antirretrovirais (TARV). No entanto, essa possibilidade parece improvável até o presente momento, apesar do grande progresso alcançado no desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais de alta eficácia e no entendimento da biologia molecular da replicação do HIV (Han et al., 2019; Koenig, 2019)

A terapia antirretroviral administrada por fármacos da classe de inibidores de transcriptase reversa (TR) pode proporcionar efetivo bloqueio das funções enzimáticas e interferir diretamente no processo de síntese do genoma de RNA do HIV em DNA na célula hospedeira. Assim, em termos matemáticos, a taxa de infectividade k será controlada por $(1 - \theta_{TR})$, em que θ_{TR} representa o fator de eficácia dos inibidores de TR, de modo que $0 \leq \theta_{TR} \leq 1$.

Por outro lado, os fármacos pertencentes a classe de inibidores de protease (IP) atuam alterando parte do processo de produção viral em fase final do ciclo de vida. Como consequência, há uma produção de vírus defeituosos, isto é, não infecciosos. Esta ação pode ser representada por $1 - \theta_{IP}$, a partir do parâmetro de eficácia θ_{IP} , com $0 \leq \theta_{IP} \leq 1$.

Com a presença de inibidores de protease, pode-se, portanto, considerar dois tipos de partículas virais: infecciosas e não infecciosas, representadas por $V_I(t)$ e $V_{NI}(t)$, respectivamente. Entretanto, é importante destacar que, mesmo que na ausência dos inibidores de protease, nem toda partícula viral deve ser classificada como infecciosa, o que consiste, portanto, em uma nomenclatura pouco exata (Perelson et al., 1996). Visando maior precisão, segundo Perelson et al. (1996), deve-se compreender V_I como a população de partículas virais que não são influenciadas pelos inibidores de protease e, portanto, dispõe de poliproteínas clivadas, enquanto V_{NI} deve ser compreendida como a população de partículas virais que dispõe de partículas não clivadas. A soma das populações $V_I + V_{NI}$ corresponde ao total da carga viral, quantidade essa tipicamente monitorada em procedimentos clínicos e exames laboratoriais. Portanto, assume-se que todos os vírus pertencem a V_I na ausência de um inibidor de protease (Perelson et al., 1996).

Considerando as ações das supracitadas terapias antirretrovirais, o modelo (1) pode ser modificado para:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - \rho T - (1 - \theta_{TR})kV_IT \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \theta_{TR})kV_IT - \delta T^* \\ \frac{dV_I(t)}{dt} = (1 - \theta_{IP})N\delta T^* - cV_I \\ \frac{dV_{NI}(t)}{dt} = \theta_{IP}N\delta T^* - cV_{NI} \end{array} \right. . \quad (53)$$

Perelson et al. (1996) analisa que, supondo que apenas um inibidor de protease com máxima eficácia ($\theta_{IP} = 1$ e $\theta_{TR} = 0$) é administrado a um indivíduo infectado em estado quase estacionário com carga viral inicial V_0 , e que o nível de células-alvo não infectadas permanecem, aproximadamente, constante T_0 , durante o período de interesse, a carga viral no instante t pode ser determinada a partir da Equação (54), ou seja,

$$V(t) = V_0 e^{-ct} + \frac{cV_0}{c-\delta} \left[\frac{c}{c-\delta} (e^{-\delta t} - e^{-ct}) - \delta t e^{-ct} \right]. \quad (54)$$

Os parâmetros δ e c foram estimado utilizando regressão não linear, a partir de dados de RNA do HIV. A estimativa encontrada para c mostrou-se similar para diferentes pacientes, o que sugere que a carga viral possui uma taxa intrínseca de decaimento constante. Além disso, a meia-vida da carga viral ($t_{1/2} = \ln 2/c$) foi estimada em torno de 6 horas. As estimativas de δ encontradas indicam correspondente meia-vida de 1.6 dias. Com as estimativas advindas do uso de modelos matemáticos, os autores estabeleceram limites superiores para a meia-vida do vírus e das células produtivamente infectadas, uma vez que as terapias não dispõem de máxima eficácia, sendo necessária uma depuração viral adicional, como a administração de terapias antirretrovirais combinadas.

Nesta perspectiva, Perelson et al. (1997) analisaram a evolução da carga viral em 8 pacientes submetidos à terapia antirretroviral com fármacos combinados. Os resultados indicam que todos os pacientes responderam imunologicamente de maneira similar quanto à depuração da carga viral, tendo um decrescimento exponencial acentuado, seguido por um período de declínio menos acentuado, cujas estimativas de meia-vida variam entre 1 e 4 semanas. Em todos os pacientes, os níveis de cópias virais foram reduzidos a valores menores que 1000 cópias por ml de amostra sanguínea, na média de 8 semanas de tratamento, e alcançaram níveis abaixo de 50 cópias por ml em torno de 16 a 20 semanas. Este resultado foi fundamental para o entendimento da potencial combinação de drogas, bem como para que houvesse novas propostas e protocolos de terapias antirretrovirais combinadas, em contrapartida àquelas baseadas em mono-fármacos (Perelson et al., 1997).

2.3 Segunda Fase de Decaimento

A queda de velocidade de decaimento viral observada por Perelson et al. (1997), no que o autor considera ser a segunda fase de decaimento, pode

estar relacionada às diversas hipóteses biológicas, como a possível existência de uma população viral resistente a efeitos citopáticos (Ho, 1996), bem como a existência de células CD4 infectadas em estado latente, que podem ser ativadas quando da interação com antígenos específicos (Perelson et al., 1997).

Desta forma, ainda no estudo supracitado, o autor propõe uma alteração do modelo matemático dado em (1), de modo a incorporar novos termos nas equações que podem contribuir para a descrição do fluxo viral, como a existência de células produtivas de longa duração e ativação de células infectadas latentes, para explicar o declínio característico da chamada segunda fase. O modelo proposto é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT^*(t)}{dt} = kVT + aL - \delta T^* \\ \frac{dL(t)}{dt} = fkTV - \mu_L L \\ \frac{dM^*(t)}{dt} = k_M VM - \mu_M M^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = N\delta T^* + pM^* - cV \end{array} \right. , \quad (55)$$

em que M^* representa a população de células infectadas de longa duração, L representa a população de células infectadas latentes. Aqui, M representa as células que após a infecção com a taxa k_M , tornam-se células infectadas de longa duração, que produzem vírus a uma taxa p e depuram por uma taxa μ_M . As células infectadas latentes, geradas a uma taxa fk , menor que k por um fator $f < 1$, morrem por uma taxa d_L , são ativadas para a classe de infectadas produtivamente com uma taxa a , e fornecem a taxa total constante de morte $\mu_L = a + d_L$. Perelson et al. (1997) assumiram que para o ajuste de dados de curto tempo, o nível da população de linfócitos T suscetíveis permanece constante no período analisado, e por isso não faz menção a uma equação para T .

Perelson et al. (1997) mostraram que, considerando o protocolo de tratamento antirretroviral combinado com máxima eficácia, isto é, $\theta_{IP} = \theta_{TR} = 1$ e que o nível de linfócitos suscetíveis permanece, aproximadamente, constante no valor

T_0 , a carga viral após a terapia pode ser estimada por:

$$V(t) = V_0[Ae^{-\delta t} + Be^{-\mu_L t} + Ce^{-\mu_M t} + (1 - A - B - C)e^{-ct}], \quad (56)$$

em que:

$$\begin{aligned} A &= \frac{NkT_0}{c - \delta} \left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L}\right), \quad B = \frac{af\delta NkT_0}{\mu_L(\delta - \mu_L)(c - \mu_L)} \\ C &= \frac{c - NkT_0 \left(1 + \frac{af}{\mu_L}\right)}{c - \mu_M}, \end{aligned} \quad (57)$$

e a concentração de células infectadas é dada por:

$$I(t) = T^*(t) + L(t) = \frac{kV_0T_0}{\delta} \left[\left(1 - \frac{af}{\delta - \mu_L}\right) e^{-\delta t} + \frac{f\delta}{\mu_L} \left(1 + \frac{a}{\delta - \mu_L}\right) e^{-\mu_L t} \right]. \quad (58)$$

A partir de $I(t)$ e $V(t)$, os autores demonstraram que a perda de células infectadas de longa duração, com meia-vida estimada entre 1-4 semanas, tem influência majoritária no retardamento do declínio da carga viral na segunda fase da infecção, enquanto a ativação de células latentes tem menor impacto.

2.4 Erradicação e Persistência Viral

Em virtude do aumento global do acesso às terapias antirretrovirais (UNAIDS, 2017), a perspectiva principal dos modelos matemáticos gradativamente alterou-se para o foco da persistência viral, o que recentemente tem sido considerado um obstáculo significativo para a erradicação total do HIV (Rong & Perelson, 2009b; Han et al., 2019; Spudich & Clements, 2019).

Alguns estudos demonstraram que em pacientes submetidos sistematicamente a TARV combinada, principalmente aqueles que não passaram por TARV anteriormente, é provável que sejam observadas quedas da carga viral abaixo dos limites de detecção das atuais técnicas laboratoriais, conforme enfatiza (Gulick et al., 1997; Pierson et al., 2000).

Em consequência, conjecturas que consideravam que a estratégia da TARV empregada poderia erradicar totalmente o HIV. Baseado nos estudos da segunda fase de decaimento viral, Perelson et al. (1997) chegou a apresentar uma previsão de que, sob certas condições, a carga viral poderia ser erradicada completamente dentro de 3 anos, o que notoriamente não é observado ainda nos dias atuais. Vale destacar que nesta previsão assumiu-se que a TARV ocorria com eficácia máxima e que não havia a possibilidade de existência de compartimentos virais adicionais.

Modelos matemáticos foram, então, propostos na tentativa descrever a ocorrência do baixo nível de carga viral em decorrência da ação de potentes drogas antirretrovirais, como pode ser visto em Callaway & Perelson (2002). Realizando manipulações no modelo dado por (53), Rong & Perelson (2009a) reduz o modelo mencionado para:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - \rho T - (1 - \theta)kTV \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = (1 - \theta)kTV - \delta T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases}, \quad (59)$$

em que $V = V_I + V_{NI}$ representa a carga viral total e θ representa a eficácia geral da ação da TARV, definido por $\theta = 1 - (1 - \theta_{TR})(1 - \theta_{IP})$. Assim, somente um único estado estacionário positivo para a carga viral, dado por:

$$\bar{V} = \frac{\lambda N}{c} - \frac{\rho}{k(1 - \theta)}. \quad (60)$$

Portanto, $\bar{V} > 0$ se, e somente se, a eficácia θ permanece menor que um determinado valor crítico θ_c de eficácia da TARV, dado por:

$$\theta_c = 1 - \frac{\rho c}{kN\lambda}. \quad (61)$$

Derivando $\bar{V}$, obtém-se $\frac{-\rho}{k(1-\theta)^2}$, cujo valor absoluto é muito alto quando $\theta \rightarrow \theta_c$ (Rong & Perelson, 2009a; Callaway & Perelson, 2002). Deste modo, nota-se que o modelo

é extremamente sensível à perturbações no parâmetro θ . Logo, pela descrição do modelo, seria possível observar cargas virais erradicadas completamente em pacientes portadores do HIV, o que se sabe que ainda não constitui de casos observáveis na área clínica.

Discussões mais completas acerca da persistência viral, do reservatório latente, bem como das diversas conjecturas acerca da erradicação do vírus podem ser consultadas em uma gama extensa de estudos, do ponto de vista da modelagem matemática, tais como Holte et al. (2006); Rong et al. (2007); Rong & Perelson (2009a,b).

3 DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: PROPOSTA DE UM MODELO MATEMÁTICO VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO

3.1 Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário

A humanidade tem se desenvolvido e buscado sistematicamente compreender uma gama de fenômenos do mundo na qual está situada. O interesse se dá em explorar suas características, compreender a dinâmica comportamental, além de desenvolver, sob certos limites, condições de previsibilidade para tais fenômenos advindos das mais diversas áreas do conhecimento, seja na física, na biologia, na medicina, nas ciências naturais, na engenharia, assim como na economia, na psicologia, sociologia e outras (Camargo & de Oliveira, 2015; Atangana, 2015).

Para Atangana (2015), um modelo matemático é uma representação desses fenômenos por meio de conceitos e linguagem matemáticos, sendo a “derivada” um dos conceitos matemáticos mais utilizados para este fim. Por séculos, e ainda hoje, foi (e é) possível modelar problemas lineares e não lineares por meio de derivadas de n -ésima ordem, $n = 1, 2 \dots$, das quais uma vasta gama de publicações científicas podem ser facilmente constatadas.

A formulação de modelos matemáticos, em especial aqueles aplicados a epidemiologia, tem como uma de suas bases mais sólidas o uso de equações diferenciais que, do ponto de vista clássico, são estruturas advindas do cálculo diferencial e integral usual, ou seja, baseiam-se na descrição de um determinado fenômeno através de suas taxas de variação, neste caso, papel desempenhado pelo conceito de derivadas de ordem

inteira, acima mencionado, cujo desenvolvimento, conhecimento e aplicabilidade são amplamente difundidos na literatura (Edelstein-Keshet, 2005; Nowak & May, 2000).

Contudo, devido à complexidade cada vez maior dos problemas, o uso do conceito de derivada (como um operador local) têm sido expandido para adequar a descrição dos fenômenos estudados de maneira mais próxima possível à sua realidade. Para isso, os operadores fracionários têm sido introduzidos, dando origem, assim, ao que chamamos de modelo de ordem fracionária. Em particular, as vantagens dos operadores advindos do cálculo fracionário (Camargo & de Oliveira, 2015) e os modelos de ordem fracionária estão no fato de que a partir desta teoria, fenômenos que apresentam dependência temporal ou espacial de longa duração podem ser modelados (Atangana, 2015; Sabatier et al., 2007).

Assim, apresentamos os conceitos preliminares do Cálculo Fracionário (CF), que compõem as ideias exploradas neste estudo.

Integral Fracionária de Riemann-Liouville

Definição 5. *Seja $\alpha \in \mathbb{C}$, com $\text{Re}(\alpha) > 0$. A integral fracionária de Riemann-Liouville de ordem α é definida por:*

$$I_a^\alpha f(t) = \phi_\nu(t) \star f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-u)^{\alpha-1} f(u) du, \quad (62)$$

em que $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+^n$ e $\star$ denota o produto de convolução de Laplace (Camargo & de Oliveira, 2015).

Derivada Fracionária de Caputo

Definição 6. *Seja $\alpha \in \mathbb{R}_+$ e $m = \lceil \alpha \rceil$. A derivada fracionária de Caputo de ordem α de uma função contínua $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+^n$ é dada por*

$$D_a^\alpha = I_a^{m-\alpha} \frac{d^m}{dt^m} f(t), \quad (63)$$

em que $\lceil \cdot \rceil$ é a função menor inteiro de modo que $\lceil x \rceil = \min\{z \in \mathbb{Z} \mid z \geq x\}$.

Neste trabalho, vamos utilizar a derivada no sentido de Caputo, pois a mesma dispõe de propriedades fundamentais para aplicabilidade em problemas de ordem física, como, por exemplo, sua potencialidade em PVI e, também, o fato de derivada fracionária de uma constante ser nula (Camargo & de Oliveira, 2015; Teodoro, 2019).

3.2 Modelagem de ordem fracionária do HIV

O processo de adequação de um modelo idealizado por equações diferenciais ordinárias para o contexto das derivadas de ordem fracionárias, em particular à derivada de Caputo, requer especial atenção. Isto se dá principalmente ao fato de que na “substituição” de um operador usual pela derivada fracionária há um desbalanceamento das dimensões e unidades inerentes ao modelo original. É possível, conforme pode-se verificar em Gómez et al. (2013); Gómez-Aguilar et al. (2014); Kim (2018), proceder com a mudança de operadores:

$$\frac{d}{dt} \rightarrow \frac{d^\alpha}{\tau^{1-\alpha} dt^\alpha},$$

sendo τ um parâmetro cuja unidade é *tempo*, de modo que os sistemas dinâmicos preservem a consistência das dimensões, embora em muitas vezes obtém-se $\tau \approx 1$ (Gómez-Aguilar et al., 2014).

Observando o interesse na estimação de parâmetros do presente estudo, propomos um modelo de ordem não inteira para a dinâmica do HIV, adotando a estratégia enfatizada em Diethelm (2013); Arshad et al. (2017) e Jajarmi & Baleanu (2018), isto é, propomos a reformulação dos parâmetros de modo que a consistência dimensional do sistema dinâmico seja preservada. Assim, procedemos com as mudanças paramétricas:

$$\lambda \rightarrow \lambda^\alpha, \rho \rightarrow \rho^\alpha, k \rightarrow k^\alpha, \delta \rightarrow \delta^\alpha, c \rightarrow c^\alpha.$$

O parâmetro N não sofreu alterações, em virtude de sua definição e papel desempe-

nhado nas equações do modelo, estratégia observada também em Jajarmi & Baleanu (2018). O modelo que propomos é:

$$\begin{cases} D^\alpha(T(t)) = \lambda^\alpha - \rho^\alpha T - k^\alpha VT \\ D^\alpha(T^*(t)) = k^\alpha VT - \delta^\alpha T^* \\ D^\alpha(V(t)) = N\delta^\alpha T^* - c^\alpha V \end{cases}. \quad (64)$$

Assim como é de fundamental importância caracterizar um sistema descrito por equações diferenciais ordinárias considerando a Teoria de Sistemas Dinâmicos, no contexto dos sistemas dinâmicos fracionários esta caracterização também se faz necessária. Neste sentido apresentamos conceitos preliminares da teoria qualitativa para sistemas dinâmicos de ordem não inteira. Atendendo ao interesse do presente estudo, embora haja uma ampla gama de fundamentos a serem apresentados, direcionamos a próxima seção para os conceitos e problemas aos quais a derivada fracionária de Caputo é mencionada.

3.2.1 Teoria qualitativa para sistemas dinâmicos fracionários

Iniciamos apresentando, em formato de revisão, resultados acerca da teoria qualitativa para sistemas dinâmicos de ordem fracionária. Iniciamos pelo resultado demonstrado por Lin (2007) acerca da existência e unicidade de soluções para o Problema de Valor Inicial.

Teorema 4. (*Problema de Valor Inicial Fracionário*) (*Lin, 2007*)(*Existência e Unicidade*) Considere o seguinte problema de valor inicial munido da derivada fracionária de Caputo

$$\begin{cases} D_{t_0}^\alpha \mathbf{x}(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}), \quad 0 \leq \alpha \leq 1, \\ \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \end{cases}, \quad (65)$$

em que o campo vetorial $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ é de dimensão $d \geq 1$. Sejam $a, b \in \mathbb{R}_+$ e

$$\begin{aligned}
\mathcal{T} &= [t_0 - a, t_0 + a], \\
\mathcal{B} &= \{x \in \mathbb{R}^d \mid \|x - x_0\| \leq b\}, \\
\mathcal{D} &= \{(t, \mathbf{x}) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^d \mid t \in \mathcal{T}, x \in \mathcal{B}\}.
\end{aligned} \tag{66}$$

Suponha que $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}^d$ satisfaz as seguintes condições:

1. $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ é Lebesgue mensurável com respeito a t em $\mathcal{T}$;
2. $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ é contínuo com respeito a $\mathbf{x}$ em $\mathcal{B}$;
3. Existe uma função real limitada $M(t)$ tal que $\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\| \leq M(t)$, para quase todo $t \in \mathcal{T}$ e para todo $\mathbf{x} \in \mathcal{B}$.

Então, existe pelo menos uma solução ao problema de valor inicial supramencionado no intervalo $[t_0 - h, t_0 + h]$ para algum número positivo h satisfazendo

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0 + I_{t_0}^\alpha(\mathbf{f}(t, \mathbf{x})). \tag{67}$$

Além disso, se $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ satisfaz as condições 1 e 2 no espaço global $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^d$ e

$$\|\mathbf{f}(t, \mathbf{x})\| \leq \lambda \|\mathbf{x}\| + w, \tag{68}$$

para quase todo $t \in \mathbb{R}$ e para todo $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^d$ em que λ, w são constantes positivas, então existe uma função $\mathbf{x}(t)$ no intervalo $(-\infty, \infty)$ que satisfaz as condições iniciais do PVI. Se $\nabla_{\mathbf{x}}\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ é contínua com respeito a $\mathbf{x}$, então a solução do PVI existe e é única.

Demonstração. Ver Lin (2007). □

Lema 1. (Odibat & Shawagfeh, 2007)(Teorema do Valor Médio Generalizado) Seja $0 \leq \alpha \leq 1$. Suponha que $f \in C[a, b]$ e $D_a^\alpha \in C(a, b]$. Então, para todo $t \in (a, b]$ existe $\xi \in (a, b)$ tal que

$$f(t) = f(a) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} D_a^\alpha f(\xi)(t - a)^\alpha. \tag{69}$$

Corolário 1. (Ding & Ye, 2009) Seja $0 \leq \alpha \leq 1$. Suponha que $f \in C[a, b]$ e $D_a^\alpha \in C(a, b]$. Se $D_a^\alpha f(t) \geq 0, \forall t \in (a, b)$, então f é uma função não decrescente. Se $D_a^\alpha f(t) \leq 0, \forall t \in (a, b)$, então f é uma função não crescente.

Lema 2. (Li et al., 2009) (Princípio da Comparação Fracionária) Seja $x(0) = y(0)$ e $D_0^\alpha x(t) \leq D_0^\alpha y(t)$, para $0 \leq \alpha \leq 1$. Então $x(t) \leq y(t)$.

Com os resultados de Lin (2007); Odibat & Shawagfeh (2007); Ding & Ye (2009); Li et al. (2009), em análogo ao realizado em Boukhouima et al. (2017); Kim (2018) é possível provar a existência, unicidade e positividade das soluções do modelo (64), as quais optamos omitir em vista do foco do trabalho.

Apresentamos, em analogia à Teoria clássica de Sistemas Dinâmicos, as principais definições e resultados úteis para o presente estudo.

Definição 7. Considere o PVI dado em (65). Dizemos que $E \in \mathbb{R}^d$ é ponto de equilíbrio do sistema dinâmico fracionário dado pelo PVI se e somente se $f(E) = 0$. Se todos os autovalores λ da matriz jacobiana de $\mathbf{f}$ avaliada em E , $J\mathbf{f}(E)$, possuem parte real não nula e $|\arg(\lambda)| \neq \frac{\alpha\pi}{2}$, então E é classificado como ponto de equilíbrio hiperbólico.

Definição 8. (Li & Ma, 2013) (Estabilidade assintótica) Um ponto de equilíbrio E do PVI (65) é dito ser localmente estável se $\forall \varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que se $\|\mathbf{x}(t) - E\| < \varepsilon$ sempre que $\|\mathbf{x}_0 - E\| < \delta, \forall \mathbf{x}_0, t > 0$.

Corolário 2. (Matignon, 1996) Os pontos de equilíbrio do PVI (65) são localmente assintoticamente estáveis se todos os autovalores λ da matriz jacobiana de $\mathbf{f}$ avaliada no ponto de equilíbrio de interesse satisfazem $|\arg(\lambda)| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

A Figura 4 exibe as regiões de estabilidade para os possíveis pontos de equilíbrio de um sistema dinâmico fracionário, considerando $0 < \alpha < 1$. Notemos que, para os possíveis valores de α , $\arg(\lambda)$ deverão permanecer somente no primeiro quadrante do plano complexo.

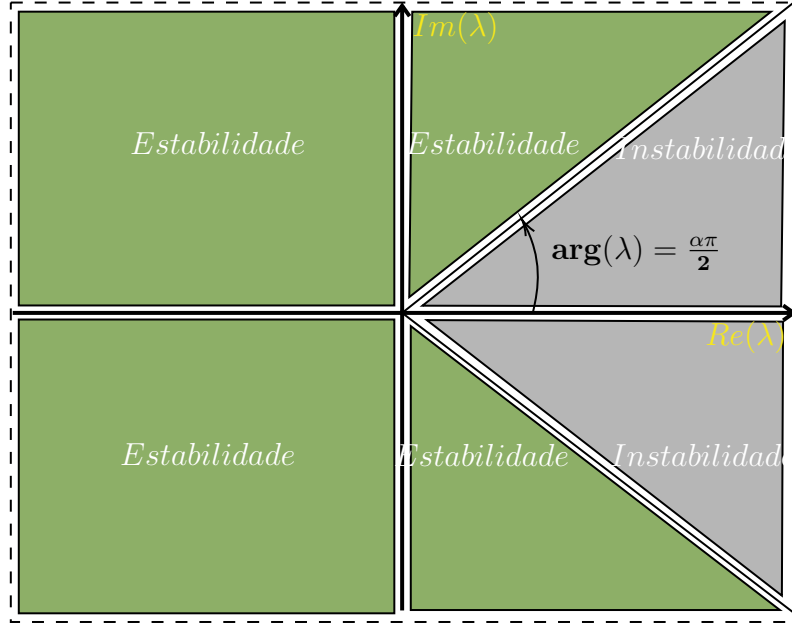


Figura 4: Regiões de estabilidade para um ponto de equilíbrio fracionário para $0 < \alpha < 1$.

Do Corolário 2, em analogia a teoria clássica, Ahmed et al. (2006) provaram, a partir do conhecido método de Cardano-Tartaglia, o critério de Routh-Hurwitz para sistemas de ordem fracionária.

Corolário 3. (Ahmed et al., 2006) (Critério de Routh-Hurwitz para $n = 3$) Considere o PVI (65) de dimensão $n = 3$. Dado o polinômio característico associado ao PVI:

$$P(\sigma) = \sigma^n + a_1\sigma^{n-1} + \dots + a_{n-1}\sigma + a_n, \quad (70)$$

e seja $D(\sigma)$ o discriminante associado a $P(\sigma)$ dado por:

$$D(\sigma) = 18a_1a_2a_3 + (a_1a_1)^2 - 4a_3a_1^2 - 4a_2^2 - 27a_3^2. \quad (71)$$

Logo,

1. Se $D(\sigma) > 0$, então a condição necessária e suficiente para o ponto de equilíbrio ser dito localmente assintoticamente estável é $a_1 > 0, a_3 > 0, a_1a_2 > a_3$;

2. Se $D(\sigma) < 0$ e $a_1 \geq 0, a_2 \geq 0, a_3 > 0$, então o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável para $\alpha > \frac{2}{3}$;
3. Se $D(\sigma) < 0$, $a_1 < 0, a_2 < 0$ e $\alpha > \frac{2}{3}$, então todas as raízes de $P(\sigma)$ satisfazem a condição $|\arg(\sigma_i)| < \frac{\alpha\pi}{2}$, $i = 1, 2, 3$.

A seguir, mencionamos um importante resultado acerca da linearização de um sistema não linear de ordem fracionária. Em analogia ao Teorema de Hartman & Grobman, Li & Ma (2013) provaram a conjectura de Audounet–Matignon–Montseny (Matignon, 1998) que trata da equivalência topológica da estabilidade de um sistema dinâmico de ordem fracionário não linear e seu equivalente sistema linearizado.

Teorema 5. *(Li & Ma, 2013)(Teorema de Hartman & Grobman Generalizado) Se a origem é um ponto de equilíbrio hiperbólico do PVI (65), então o campo vetorial $\mathbf{f}$ é topologicamente equivalente ao campo vetorial linearizado de $\mathbf{f}$ em uma vizinhança da origem.*

3.3 Pontos de equilíbrio

Determinamos os pontos de equilíbrio do modelo descrito em (64) a partir de:

$$\begin{cases} \lambda^\alpha - \rho^\alpha T(t) - k^\alpha V(t)T(t) = 0 \\ k^\alpha V(t)T(t) - \delta^\alpha T^*(t) = 0 \\ N\delta^\alpha T^*(t) - c^\alpha V(t) = 0 \end{cases} . \quad (72)$$

Proposição 7. *Na ausência de carga viral, isto é $V(t) = 0$, o sistema dinâmico (64) possui um ponto de equilíbrio livre da doença E_0 dado por*

$$E_0 = \left(\left(\frac{\lambda}{\rho} \right)^\alpha, 0, 0 \right) . \quad (73)$$

Por outro lado, quando há persistência do HIV, isto é $V(t) \neq 0$, o sistema possui um ponto de equilíbrio endêmico $\bar{E}$, dado por:

$$\bar{E} = (\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{V}), \quad (74)$$

em que:

$$\bar{T} = \left(\frac{c}{k}\right)^\alpha \frac{1}{N}, \quad \bar{T}^* = \left(\frac{\lambda}{\delta}\right)^\alpha - \frac{1}{N} \left(\frac{\rho c}{k\delta}\right)^\alpha, \quad \bar{V} = N \left(\frac{\lambda}{c}\right)^\alpha - \left(\frac{\rho}{k}\right)^\alpha. \quad (75)$$

Demonstração. Sabe-se, da formulação da dinâmica do HIV proposta, que os parâmetros $\lambda, \rho, k, \delta, N, c$ são todos positivos. Para provar a expressão de E_0 basta observar que, igualando as equações do modelo a zero, para $V(t) = 0$ segue que:

$$\begin{aligned} \lambda^\alpha - \rho^\alpha T &= 0 \Rightarrow T = \left(\frac{\lambda}{\rho}\right)^\alpha, \\ -\delta^\alpha T^* &= 0 \Rightarrow T^* = 0. \end{aligned} \quad (76)$$

Logo,

$$E_0 = \left(\left(\frac{\lambda}{\rho}\right)^\alpha, 0, 0 \right).$$

Agora, para provar a expressão de $\bar{E}$, igualamos a terceira equação do sistema dinâmico (64) a zero e para $V(t) \neq 0$, segue que:

$$V = \frac{N\delta^\alpha T^*}{c^\alpha}. \quad (77)$$

Desde que $V \neq 0$, e da positividade dos parâmetros, tem-se que $T^* \neq 0$. Assim, igualando a segunda equação do sistema dinâmico a zero, segue que:

$$T = \left(\frac{c}{k}\right)^\alpha \frac{1}{N}. \quad (78)$$

Substituindo (78) na primeira equação do sistema dinâmico, segue que;

$$T^* = \left(\frac{\lambda}{\delta}\right)^\alpha - \frac{1}{N} \left(\frac{\rho c}{k\delta}\right)^\alpha. \quad (79)$$

Finalmente, substituindo (79) em (77), segue que:

$$V = N \left(\frac{\lambda}{c} \right)^\alpha - \left(\frac{\rho}{k} \right)^\alpha. \quad (80)$$

Portanto,

$$\bar{E} = \left(\left(\frac{c}{k} \right)^\alpha \frac{1}{N}, \left(\frac{\lambda}{\delta} \right)^\alpha - \frac{1}{N} \left(\frac{\rho c}{k \delta} \right)^\alpha, N \left(\frac{\lambda}{c} \right)^\alpha - \left(\frac{\rho}{k} \right)^\alpha \right). \quad (81)$$

□

3.4 Análise de estabilidade

Antes de proceder com os resultados para a análise de estabilidade de E_0 e $\bar{E}$, obtemos a expressão de R_0 para o modelo fracionário da dinâmica do HIV, com o objetivo de utilizá-la para este fim.

3.4.1 R_0 para o modelo de ordem fracionária

Considerando o método da matriz de próxima geração descrito em Roberts & Heesterbeek (2013), segue o resultado acerca de R_0 no contexto do modelo fracionário do HIV.

Proposição 8. *O número reprodutivo básico R_0 do modelo proposto em (64) é dado por:*

$$R_0 = N \left(\frac{k\lambda}{\rho c} \right)^\alpha. \quad (82)$$

Demonstração. Sejam

$$P = \begin{pmatrix} k^\alpha TV \\ N\delta^\alpha T^* \end{pmatrix} \text{ e } Q = \begin{pmatrix} -\delta^\alpha T^* \\ -c^\alpha V \end{pmatrix}. \quad (83)$$

As matrizes jacobianas de P e Q avaliadas no ponto de equilíbrio livre da doença dadas por F e V , respectivamente, são:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \left(\frac{k\lambda}{\rho}\right)^\alpha \\ N\delta^\alpha & 0 \end{pmatrix} \text{ e } V = \begin{pmatrix} -\delta^\alpha & 0 \\ 0 & -c^\alpha \end{pmatrix}. \quad (84)$$

Logo,

$$-V^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\delta^\alpha} & 0 \\ 0 & \frac{1}{c^\alpha} \end{pmatrix} \text{ e } K = -V^{-1}F = \begin{pmatrix} 0 & \left(\frac{k\lambda}{\rho\delta}\right)^\alpha \\ N\left(\frac{\delta}{c}\right)^\alpha & 0 \end{pmatrix}. \quad (85)$$

Assim, os autovalores ω de K são dados por:

$$\omega = \pm \sqrt{N \left(\frac{k\lambda}{\rho c}\right)^\alpha}. \quad (86)$$

Portanto,

$$R_0 = N \left(\frac{k\lambda}{\rho c}\right)^\alpha. \quad (87)$$

□

É possível reescrever $\bar{E}$ em função de R_0 a partir de algumas manipulações algébricas, o que resulta a seguinte expressão para o ponto de equilíbrio endêmico:

$$\bar{E} = \left(\left(\frac{\lambda}{\rho}\right)^\alpha \frac{1}{R_0}, \left(\frac{\lambda}{\delta}\right)^\alpha \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \left(\frac{\rho}{k}\right)^\alpha (R_0 - 1) \right). \quad (88)$$

Deste modo, procedemos com a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio. A matriz jacobiana do sistema de (72) é dada por

$$J = \begin{pmatrix} -\rho^\alpha - k^\alpha V & 0 & -k^\alpha T \\ k^\alpha V & -\delta^\alpha & k^\alpha T \\ 0 & N\delta^\alpha & -c^\alpha \end{pmatrix}. \quad (89)$$

Proposição 9. *O ponto de equilíbrio livre da doença E_0 é localmente assintoticamente estável se*

$$R_0 = N \left(\frac{k\lambda}{\rho c} \right)^\alpha < 1. \quad (90)$$

Demonstração. O ponto de equilíbrio livre da doença é localmente assintoticamente estável se todos os autovalores ω_i de $J(E_0)$ satisfazerem o critério de Matignon, disposto no Corolário 2, isto é $|\arg(\omega_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, i = 1, 2, 3$. Com efeito, a matriz jacobiana do sistema avaliada em E_0 é dada por:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\rho^\alpha & 0 & -\left(\frac{k\lambda}{\rho}\right)^\alpha \\ 0 & -\delta^\alpha & \left(\frac{k\lambda}{\rho}\right)^\alpha \\ 0 & N\delta^\alpha & -c^\alpha \end{pmatrix}. \quad (91)$$

Os autovalores ω são obtidos a partir de:

$$(\omega + \rho^\alpha) \left((\omega + \delta^\alpha)(\omega + c^\alpha) - N \left(\frac{k\delta\lambda}{\rho} \right)^\alpha \right) = 0. \quad (92)$$

Então, $\omega = -\rho^\alpha < 0$ é um autovalor negativo do sistema, tendo portanto, o argumento angular situado na região do plano complexo tal que $|\arg(\omega_{1,2})| > \frac{\alpha\pi}{2}$. A equação quadrática remanescente é:

$$\omega^2 + a_1\omega + a_2 = 0, \quad (93)$$

em que $a_1 = c^\alpha + \delta^\alpha$ e $a_2 = (c\delta)^\alpha - N \left(\frac{k\delta\lambda}{\rho} \right)^\alpha$. Da solução da equação quadrática, os demais autovalores são dados por:

$$\omega = \frac{-(c^\alpha + \delta^\alpha) \pm \sqrt{(c^\alpha + \delta^\alpha)^2 - 4 \left((c\delta)^\alpha - N \left(\frac{k\delta\lambda}{\rho} \right)^\alpha \right)}}{2}. \quad (94)$$

Notemos que o primeiro termo dentro da raiz quadrada é não negativo. Então, os demais autovalores terão parte real negativa se, e somente se,

$$\begin{aligned}
-4 \left((c\delta)^\alpha - N \left(\frac{k\delta\lambda}{\rho} \right)^\alpha \right) &< 0 \Rightarrow \\
(c\delta)^\alpha - N \left(\frac{k\delta\lambda}{\rho} \right)^\alpha &> 0 \Rightarrow \\
(1 - R_0) &> 0 \Leftrightarrow \\
R_0 &< 1
\end{aligned} \tag{95}$$

Finalmente, pelo Teorema de Hartman & Grobman, o resultado da linearização é estendido ao caso não linear, o que conclui a prova do presente Teorema.

□

Para a análise de estabilidade de $\bar{E}$ apresentamos, primeiramente, o Teorema da Regra de Sinais de Descartes.

Teorema 6. (*Regra de sinais de Descartes*) ((Wang, 2004)) *Seja $p(x) = a_0x^{b_0} + a_1x^{b_1} + \dots + a_nx^{b_n}$ com coeficientes reais não nulos a_i , em que b_i são inteiros satisfazendo $0 \leq b_0 < b_1 < b_2 < \dots < b_n$. Então, o número de raízes positivas de $p(x)$ (contadas pela multiplicidade) é dado pelo número de variações nos sinais da sequência $a_0, \dots, a_n$ dos coeficientes, ou por um número menor que este por um número inteiro par. O número de raízes negativas de $p(x)$ (contadas pela multiplicidade) é dado pelo número de variações dos sinais da sequência de coeficientes de $p(-x)$ ou por um número menor que este por um número inteiro par.*

Procedemos, assim, com a análise de estabilidade para $\bar{E}$.

Proposição 10. *Suponha que $R_0 > 1$. O ponto de equilíbrio $\bar{E}$ será localmente assintoticamente estável se ocorrer:*

$$\begin{aligned}
D(P) &> 0 \text{ e } \alpha \in (0, 1] \\
\text{ou} \\
D(P) &< 0 \text{ e } \alpha \in [0, 2/3).
\end{aligned} \tag{96}$$

Demonstração. A matriz jacobiana do modelo avaliada no ponto de equilíbrio endêmico $J(\bar{E})$ é dada por:

$$J(\bar{E}) = \begin{pmatrix} -\rho^\alpha R_0 & 0 & -\frac{c^\alpha}{N} \\ \rho^\alpha(R_0 - 1) & -\delta^\alpha & \frac{c^\alpha}{N} \\ 0 & N\delta^\alpha & -c^\alpha \end{pmatrix}. \quad (97)$$

O polinômio característico associado à $J(\bar{E})$ com autovalores ω é dado por:

$$P(\omega) = \omega^3 + (\rho^\alpha R_0 + \delta^\alpha + c^\alpha)\omega^2 + ((\delta\rho)^\alpha R_0 + (c\rho)^\alpha R_0)\omega + (c\delta\rho)^\alpha(R_0 - 1). \quad (98)$$

Sejam

$$\begin{aligned} a_1 &= c^\alpha + \delta^\alpha + \rho^\alpha R_0, \\ a_2 &= \rho^\alpha R_0(\delta^\alpha + c^\alpha), \\ a_3 &= (c\delta\rho)^\alpha(R_0 - 1). \end{aligned} \quad (99)$$

Se $D(P) > 0$, Pelo Critério de Routh-Hurwitz (Corolário 3), o ponto de equilíbrio endêmico $\bar{E}$ será localmente assintoticamente estável se ocorrer $a_1 > 0, a_2 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$. Com efeito, desde que $R_0 > 1$, decorre $a_i > 0, i = 1, 2, 3$. Ademais:

$$\begin{aligned} a_1 a_2 &= (c\rho)^\alpha R_0(\delta^\alpha + c^\alpha) + (\delta\rho)^\alpha R_0(\delta^\alpha + c^\alpha) + (\rho^{2\alpha} R_0^2(\delta^\alpha + c^\alpha)) \\ &> (c\delta\rho)^\alpha R_0 > (c\delta\rho)^\alpha R_0 - (c\delta\rho)^\alpha = a_3, \end{aligned} \quad (100)$$

$\forall \alpha \in (0, 1]$.

Agora, se $D(P) < 0$, então $P(\omega)$ possuirá uma raiz real e duas raízes complexas conjugadas. Utilizando a regra de sinais de Descartes, conclui-se que $P(\omega)$ possuirá uma raiz real negativa $\omega_1 = -d, d > 0$ e duas raízes complexas conjugadas $\omega_{1,2} = a \pm bi$. Pelo Teorema Fundamental da Álgebra, $P(\omega)$ pode ser descomposto por:

$$\begin{aligned} P(\omega) &= (\omega + d)(\omega - a + bi)(\omega - a - bi) \\ &= \omega^3 + (d - 2a)\omega^2 + (a^2 + b^2 - 2ad)\omega + (a^2 + b^2)d. \end{aligned} \quad (101)$$

Pela igualdade de polinômios em (101) e (98), segue que:

$$\begin{aligned} d - 2a &> 0, \\ a^2 + b^2 - 2ad &> 0, \\ (a^2 + b^2)d &> 0. \end{aligned} \tag{102}$$

Se $a < 0$, todos os autovalores ω_i , $i = 1, 2, 3$ atendem a condição $|\arg(\omega)| > \frac{\alpha\pi}{2}$ (2) e, portanto, $\bar{E}$ será localmente assintoticamente estável. Se $a > 0$, então

$$a^2 + b^2 - 2ad > 0 \Rightarrow a^2 \sec^2(\theta) > 2ad > 4a^2 \Rightarrow \theta > \frac{\pi}{3}, \tag{103}$$

em que $\theta = |\arg(\omega_i)|$. Assim:

$$\theta > \frac{\pi}{3} > \frac{\alpha\pi}{2} \Rightarrow \alpha < \frac{2}{3}. \tag{104}$$

Assim, pelo critério de Routh-Hurwitz para sistemas fracionários (Corolário 3), segue que $\bar{E}$ será localmente assintoticamente estável, $\forall \alpha \in [0, 2/3)$. $\square$

3.5 O método numérico de Adams-Bashforth-Moulton generalizado

Considerando o universo dos modelos matemáticos destinados ao estudo e compreensão dos mais diversos fenômenos de diferentes áreas do conhecimento, a motivação em estudar métodos numéricos provém do fato de que embora a teoria de equações diferenciais garanta, em alguns casos, a existência e a unicidade das soluções, apenas uma parcela muito restrita de modelos matemáticos de fato possuem soluções que podem ser obtidas pelos atuais métodos analíticos.

Embora haja um expressivo avanço científico no desenvolvimento da teoria e das aplicações no Cálculo Fracionário nas últimas décadas, ainda são poucos os métodos numéricos destinados a equações diferenciais fracionárias quando comparados aos métodos existentes para equações diferenciais ordinárias. Esta carência pode

estar relacionada, dentre outras razões, ao fato de que as derivadas fracionárias consistem em operadores não locais e, ainda que frequentemente sejam utilizadas para refinar a modelagem de fenômenos que dependem de certo histórico, os métodos numéricos clássicos sofrem influência esquemática e estrutural direta, uma vez que são fundamentalmente desenvolvidos no intuito das derivadas de ordem inteira, que são operadores locais. Discussão de propriedades fundamentais como estabilidade e convergência numérica constituem uma promissora área de pesquisa no cenário atual, sendo sugestões do tema: Diethelm & Freed (1998); Li & Tao (2009); Gao et al. (2015); Kuroda et al. (2019)

Neste trabalho, utilizamos o métodos de *Adams-Bashforth-Moulton*, a partir de sua forma generalizada, no contexto fracionário como uma extensão das ideias construídas em equações diferenciais ordinárias, cuja teoria clássica pode ser consultada em obras como a de Stoer & Bulirsch (2013) destinada especialmente ao tema de análise numérica.

3.5.1 Generalização para o cálculo fracionário

Este método foi proposto e publicado por Kai Diethelm e Alan D. Freed, no artigo intitulado “*The FracPECE Subroutine for the Numerical Solution of Differential Equations of Fractional Order*” Diethelm & Freed (1998), e consiste na extensão do método de Adams-Bashforth-Moulton clássico para o Cálculo Fracionário. Para um estudo mais profundo sobre questões como estabilidade e convergência do método (de ordem 2), recomendamos ao leitor que consulte as referências Diethelm & Freed (1998); Galeone & Garrappa (2008); Li & Tao (2009); Zayernouri & Matzavinos (2016). Daremos, aqui, algumas ideias utilizadas para se obter o método no sentido fracionário. Seja o seguinte PVI fracionário:

$$D_{t_0}^{\beta}(y)(t) = f(t, y(t)), \text{ e } 0 \leq t \leq T, \quad (105)$$

com as condições iniciais $y^{(k)}(0) = y_0^k$, $k = 0, 1, \dots, [\beta] - 1$, em que $D_{t_0}^{\beta}$ é adotada no sentido de Caputo. Para o caso em que $0 < \beta \leq 1$ (Camargo & de Oliveira, 2015), a

composição dos operadores de integração com o operador de diferenciação fracionários torna possível reescrever a equação (105) como a integral de Volterra:

$$y(t) = \sum_{k=0}^{[\beta]-1} \frac{y_0^k}{k!} t^k + \frac{1}{\Gamma(\beta)} \int_0^t (t-u)^{\beta-1} f(u, y(u)) du. \quad (106)$$

A estratégia principal é análoga àquela utilizada no método clássico, ou seja, a chave para a formulação do método consiste em utilizar uma quadratura conveniente para se obter uma aproximação para a integral de Volterra. Neste método, usa-se da quadratura da regra dos trapézios, de modo que os nós t_j são determinados de acordo com a função peso $(t_{n+1} - u)^{\beta-1}$, em que $j = 0, 1, 2, \dots, n+1$. Ou seja, a aproximação adotada é tal que:

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - u)^{\beta-1} g(u) du \approx \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - u)^{\beta-1} g_{n+1}(u) du \quad (107)$$

em que $g_{n+1}(u)$ é um interpolador linear por partes para $g(u)$.

Explicitamente nesta quadratura, o lado direito de (107) é dada por:

$$\int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - u)^{\beta-1} g_{n+1}(u) du = \sum_{j=0}^{n+1} a_{j,n+1} g(t_j), \quad (108)$$

em que

$$a_{j,n+1} = \int_{t_0}^{t_{n+1}} (t_{n+1} - u)^{\beta-1} \phi_{j,n+1}(u) du, \quad (109)$$

e,

$$\phi_{j,n+1}(u) = \begin{cases} \frac{u - t_{j-1}}{t_j - t_{j-1}}, & \text{se } t_{j-1} < u < t_j, \\ \frac{t_{j+1} - u}{t_{j+1} - t_j}, & \text{se } t_j < u < t_{j+1}, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (110)$$

Se os nós são igualmente espaçados por um passo iterativo de tamanho h , então a equação (109) se reduz a:

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} \frac{h^\beta}{\beta(\beta+1)}(n^{\beta+1} - (n-\beta)(n+1)^\beta), & \text{se } j = 0, \\ \frac{h^\beta}{\beta(\beta+1)}, & \text{se } j = n+1. \end{cases} \quad (111)$$

Para $1 \leq j \leq n$, segue que:

$$a_{j,n+1} = \frac{h^\beta}{\beta(\beta+1)}((n-j+2)^{\beta+1} - 2(n-j+1)^{\beta+1} + (n-j)^{\beta+1}). \quad (112)$$

Desta forma, o que obtemos consiste em uma variante fracionária da expressão corretora do método de Adams-Bashforth:

$$y_{n+1}^C = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\beta)} \left(\sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, y_j) + a_{n+1,n+1} f(t_{n+1}, y_{n+1}^P) \right). \quad (113)$$

Por fim, para determinar y_{n+1}^P utiliza-se a mesma estratégia do método clássico, ou seja, utiliza-se quadratura conveniente. Neste caso, a quadratura retangular para pontos igualmente espaçados é adota, resultando em:

$$y_{n+1}^P = y_0 + \frac{1}{\Gamma(\beta)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, y_j), \quad (114)$$

em que

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\beta}{\beta}((n+1-j)^\beta - (n-j)^\beta), \quad (115)$$

que resulta nas expressões completas para o método Preditor-Corretor de Adams-Bashforth-Moulton na versão fracionária.

3.6 Discretização para o Modelo Fracionário do HIV

A partir do método previsor-corretor de Adams-Bashforth-Moulton para sistemas fracionários, foram feitas simulações considerando os mesmos vetores de parâmetros estimados quando da análise da modelagem de ordem inteira, a fim de investigar o desempenho da derivada fracionária de Caputo. A discretização das equações para a implementação numérica para $0 < \alpha < 1$ é dada por:

$$\begin{aligned} T_h(t_{n+1}) &= T_0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} [f_1(t_{n+1}, T_h^P(t_{n+1}), T_h^{*P}(t_{n+1}), V_h^P(t_{n+1}) + \mathfrak{D}_1)], \\ T_h^*(t_{n+1}) &= T_0^* + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} [f_2(t_{n+1}, T_h^P(t_{n+1}), T_h^{*P}(t_{n+1}), V_h^P(t_{n+1}) + \mathfrak{D}_2)], \\ V_h(t_{n+1}) &= V_0 + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} [f_3(t_{n+1}, T_h^P(t_{n+1}), T_h^{*P}(t_{n+1}), V_h^P(t_{n+1}) + \mathfrak{D}_3)], \end{aligned} \quad (116)$$

em que

$$\begin{aligned} \mathfrak{D}_1 &= \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f_1(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \\ \mathfrak{D}_2 &= \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f_2(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \\ \mathfrak{D}_3 &= \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f_3(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \\ T_h^P(t_{n+1}) &= T_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f_1(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \\ T_h^{*P}(t_{n+1}) &= T_0^* + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f_2(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \\ V_h^P(t_{n+1}) &= V_0 + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f_3(t_j, T_h(t_j), T_h^*(t_j), V_h(t_j)), \end{aligned} \quad (117)$$

para

$$\begin{aligned} f_1(t, T(t), T^*(t), V(t)) &= \lambda - kV(t)T(t) - \rho T(t), \\ f_2(t, T(t), T^*(t), V(t)) &= kV(t)T(t) - \delta T^*(t), \\ f_3(t, T(t), T^*(t), V(t)) &= N\delta T^*(t) - cV(t). \end{aligned} \quad (118)$$

4 ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS NA DINÂMICA FRACIONÁRIA DO HIV: UMA PROPOSTA QUALI-QUANTITATIVA COM ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS

4.1 Motivação

No entendimento de Polk et al. (1987); Goedert et al. (1987); Fahey et al. (1990); Phillips et al. (2001) e Ford et al. (2015), as medições da contagem de células T-CD4⁺ e carga viral são fundamentais para entender a progressão da doença pelo HIV, bem como para a tomada de decisões de manejo clínico. Essas contagens são preditores de progressão da doença em pessoas vivendo com HIV e têm sido o principal meio de avaliar a elegibilidade para o início da terapia antirretroviral (TARV), o uso de profilaxia para infecções oportunistas e no monitoramento da resposta imunológica ao tratamento.

Na década de 90, em ambientes com bons recursos, o monitoramento de pacientes em TARV era dado pelo monitoramento virológico de rotina (Harrigan, 1995), principalmente sob a perspectiva da contagem de T-CD4⁺. Não obstante, além de custosa, a contagem de células T-CD4⁺ tem pouco valor agregado em situações em que a carga viral está disponível e os pacientes são suprimidos virologicamente (Gale et al., 2013; Girard et al., 2013). Por outro lado, o monitoramento da carga viral (RNA do HIV no plasma) prediz a mortalidade relacionada ao HIV, detecta com precisão a falha virológica geralmente antes da deterioração imunológica ou clínica e sinaliza a necessidade de um apoio mais intensivo à adesão e à genotipagem de

resistência (Bonner et al., 2013; Rutherford et al., 2014; Ford et al., 2015).

Neste histórico, a OMS (WHO, 2016) adotou a recomendação global da medição da carga viral do HIV como a abordagem prioritária para o monitoramento da infecção. Contudo, a frequência dos exames de contagens de células CD4 e dos testes de carga viral para o monitoramento da TARV varia de país a país. O Quadro 1, baseado no estudo de Ford et al. (2015), reúne informações acerca dos protocolos de acompanhamento e tratamento em diferentes países, bem como as respectivas perspectivas.

Quadro 1: Frequência e monitoramento da carga viral e do CD4 em diferentes países.

FONTE: Adaptado de (Ford et al., 2015).

País	Monitoramento de contagem de CD4	Monitoramento de carga viral	Perspectivas futuras
Índia			
Setor Público	A cada 6 meses	Não ocorre	Rotina: Anualmente
Setor Privado	A cada 3-6 meses	Rotina: Semestralmente depois anualmente	Rotina
Moçambique	A cada 6 meses	Não ocorre	Rotina
Botsuana	3 meses	Adultos: 3 meses, 6 meses	Anual para CD4
	6 meses	depois semestralmente	
	depois semestralmente	Crianças: a cada 3 meses	
Brasil	A cada 4 meses	A cada 4 meses	A cada 6 meses
Estados Unidos		No início	Rotina
	Adultos: a cada 3-6 meses	De 2 a 8 semanas após o início	
	Crianças: a cada 3-4 meses	A cada 4 a 8 semanas, até a supressão viral	
		A cada 3 a 4 meses	

É, portanto, clinicamente relevante desenvolver métodos capazes de obter descrições mais completas das informações relacionadas a carga viral ao longo do tempo (Rocha et al., 2019). Assim, uma metodologia possível é o uso de modelos matemáticos baseados em equações diferenciais, como já mencionado nas seções anteriores.

Quando da investigação e formulação das equações, modelos ma-

temáticos epidemiológicos que utilizam a metodologia de equações diferenciais levam em consideração parâmetros responsáveis por conter e especificar, de maneira aproximada, condições biológicas. Deste modo, o processo de modelagem matemática do HIV pode ser compreendido como um problema inverso, no sentido de estimar os valores dos parâmetros que tornam a dinâmica das equações do modelo (mais) adequada possível ao contexto da doença. Com isso, cenários distintos podem ser obtidos explorando-se os valores dos parâmetros e seus respectivos efeitos nas simulações da dinâmica viral.

Nesta seção, apresentamos as duas estratégias utilizadas na estimação de parâmetros para a dinâmica do HIV por meio dos modelos de 3 compartimentos nas versões clássica e fracionárias, a partir de dados laboratoriais de contagem de T-CD4⁺ e carga viral em pacientes que apresentaram, ao longo do tempo, valores acima e abaixo do limite de detecção.

4.2 Estratégia A: estimação de parâmetros para um modelo de ordem inteira e perturbação em α independente via derivada fracionária de Caputo

Realizamos, na primeira análise, a estimação de parâmetros para o modelo clássico descrito na equação (1), cujas equações retomamos:

$$\begin{cases} \frac{dT(t)}{dt} = \lambda - \rho T - kVT \\ \frac{dT^*(t)}{dt} = kVT - \delta T^* \\ \frac{dV(t)}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases}.$$

Em seguida, de posse dos parâmetros estimados $\lambda_e, \rho_e, k_e, \delta_e, N_e, c_e$, resolvemos o modelo fracionário, em que perturbamos α com valores no intervalo $[0.9, 1]$ e realizamos simulações numéricas usando o método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado, mencionado nas seções anteriores, conforme a equação (119):

$$\begin{cases} D_C^\alpha T = \lambda_e - \rho_e T - k_e VT \\ D_C^\alpha T^* = k_e VT - \delta_e T^* \\ D_C^\alpha V = N_e \delta_e T^* - c_e V \end{cases}, \quad (119)$$

em que D_C^α represente a derivada fracionária no sentido de Caputo.

4.2.1 Descrição dos dados: paciente do tipo progressor lento

Na estimação paramétrica do modelo de ordem inteira, utilizamos os dados relativos à contagem de T-CD4⁺ e carga viral coletados pelo Laboratório do Hospital das Clínicas - Hemocentro de Botucatu, da Faculdade de Medicina da UNESP, a partir de um paciente cujas características estão dispostas no Quadro 2.

Quadro 2: Caracterização dos dados: Paciente A.

SEXO	IDADE	CV INDETECTÁVEL	ESQUEMA FARMACOLÓGICO
Masculino	66 anos	Não	Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz
CONTAGEM INICIAL DE T-CD4 ⁺	CARGA VIRAL INICIAL	TÉCNICA LABORATORIAL	HISTÓRICO TARV
511 células × mm ⁻³	3830 cópias × mm ⁻³	Citometria de Fluxo, FACSCalibur Multitest	Desde 16/05/2011

A respeito da caracterização médica:

“A avaliação clínica que se faz dos exames de CD4 e carga viral é que especificamente este paciente nunca foi colocado em tratamento ou foi prescrito um tratamento e ele não fez o uso da medicação, porque desde 2011 ele tem consistentemente carga viral detectável ascendente. Nota-se que há uma linearidade sempre ascendente quando se analisa o log da carga viral (...) e isso denota não influência de medicação. Ou este paciente é resistente à medicação ou o médico que cuida do caso resolveu não tratá-lo.

(...) O que está acontecendo biologicamente: a destruição do CD4 ainda não está descompensando o número total que faz a efetividade da resposta imune, ou seja, por enquanto o CD4 que é destruído pela replicação viral é repostado pelo sistema linfóide. Chegará o momento que isso irá desbalancear e que o sistema imunológico linfóide ficará esgotado, fibrosado e então o número de CD4 vai começar a cair. É por isso, aliás, que este paciente deve ser tratado. Provavelmente, o tratamento foi proposto e o paciente se recusou (...) este seria o primeiro motivo para o paciente fazer o uso da medicação: não exaurir o sistema imunológico. O segundo é porque, ficando detectável, ele transmite o vírus. E um terceiro é que esta carga viral sempre positiva não tem implicações somente no sistema imunológico (...) ele ficará com uma resposta inflamatória consequente e ele pode ter outras repercussões como infarto ou derrame. Então, este paciente chamamos de progressor lento”(informação verbal)⁵

4.2.2 Estratégia computacional

Para a estimação do vetor de parâmetros $\mathbf{p}$ adotamos a estratégia de resolução de um problema de mínimos quadrados. Seja $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^6$ o vetor de parâmetros associado ao modelo de infecção do HIV de 3 compartimentos em sua versão clássica. Determinamos o vetor solução $\mathbf{p}^* = [\lambda, \rho, k, \delta, N, c]$ para o problema de mínimos quadrados não lineares:

$$\min \chi^2(\mathbf{p}), \quad (120)$$

em que a função objetivo $\chi^2(\mathbf{p})$ denota a soma dos quadrados dos desvios dos dados reais em relação às soluções dadas pelo modelo:

⁵Fornecida por Alexandre Naime Barbosa, Infectologista do Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu/SP e coorientador deste trabalho.

$$\chi^2(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n (r_j(\mathbf{p}))^2, \quad (121)$$

para o mapa residual $r : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$, cujas componentes são dadas pela norma- l_2 , isto é:

$$r_j(\mathbf{p}) = y_j - V(t_j, \mathbf{p}), \text{ para } j = 1 \dots n, \quad (122)$$

em que y_j representa a série de dados reais dos exames laboratoriais de carga viral e $V(t_j, \mathbf{p})$ representa o equivalente valor dado pelo modelo a partir das simulações numéricas.

O Quadro 3 resume as etapas adotadas neste trabalho para a estimação paramétrica de $\mathbf{p}$.

Quadro 3: Etapas da estratégia computacional.

ETAPA	AÇÃO
1	Carregar os dados clínicos do paciente $\{(t_j, y_j)\}_{j=1}^n$
2	Definir um vetor inicial $\mathbf{p}_0$ para χ^2
3	Obter $V(t_j, \mathbf{p}_0)$ para cada y_j respectivo
4	Definir e minimizar χ^2
5	Retornar $\mathbf{p}^*$

4.2.3 Descrição das etapas

As etapas dispostas no Quadro 3 são detalhadas como segue:

1. Na etapa 1 são carregadas sete observações das quantidades de carga viral a partir de exames laboratoriais realizados pelo Hemocentro do Hospital das Clínicas da Unesp/Botucatu.
2. Na etapa 2, devido ao fato de que a metodologia adotada consiste da utilização de métodos numéricos iterativos, fornecemos ao algoritmo escolhido um vetor

inicial $\mathbf{p}_0$ de modo que a partir dos valores dos parâmetros informados seja construída uma sequência de parâmetros $\mathbf{p}_1, \mathbf{p}_2 \dots$ que espera-se convergir para $\mathbf{p}^*$, mínimo local para χ^2 . Supomos que, para a estimativa de $\mathbf{p}_0$, o vetor de parâmetros $\mathbf{p}$ está sob o intervalo em ortotopo:

$$\wp_A := \prod_{j=1}^6 [p_j^{min}, p_j^{max}], \quad (123)$$

em que p_j^{min} e p_j^{max} são os limites inferiores e superiores, respectivamente, para os parâmetros p_j , com $j = 1 \dots 6$. Estes valores foram tomados de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Intervalo escolhido dos parâmetros.

PARÂMETRO	INTERVALO
λ	[100,1000]
ρ	[0.01, 0.5]
k	$[5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-5}]$
δ	[0.1,0.9]
N	[100, 5000]
c	[5 , 30]

Fontes: (Callaway & Perelson, 2002; Hockett et al., 1999; Kirschner et al., 1997; Mittler et al., 1999).

Cada intervalo do ortotopo $\wp_A$ foi subdividido em 3 vértices v_{min}, v_c, v_{max} que representam, respectivamente, os valores mínimos, centrais e máximo dos intervalos descritos na Tabela 1 para cada $v \in \{\lambda, \rho, k, \delta, N, c\}$. A combinação para os 6 parâmetros em questão totalizam $3^6 = 729$ vetores $\mathbf{p}_0$ para o valor (*chute*) inicial do método numérico responsável pela estimação de parâmetros escolhido na Etapa 4. A ideia consiste em utilizar diferentes chutes iniciais, em diferentes regiões paramétricas, de modo que o método iterativo explore a existência de um mínimo local $\mathbf{p}$ na vizinhança dos parâmetros informados

no chute inicial por meio desta varredura automática. A Figura 5 ilustra a estratégia adotada para a composição dos diferentes $\mathbf{p}_0$.

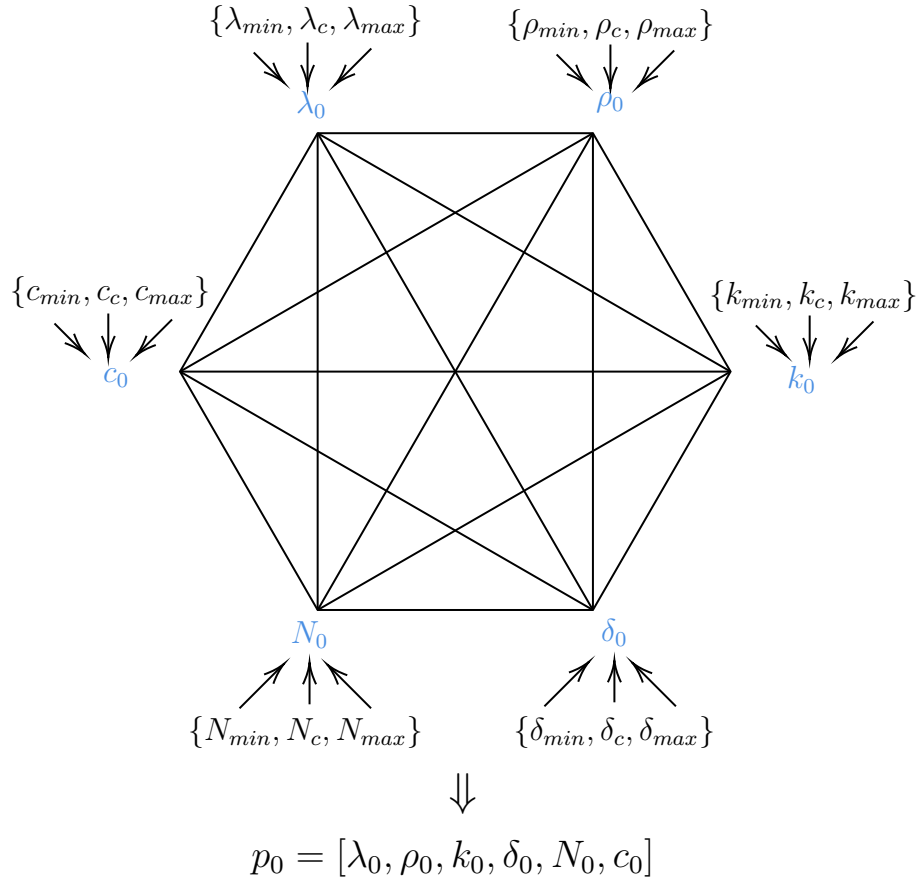


Figura 5: Estratégia de composição de $\mathbf{p}_0$ a partir do ortotopo $\wp_A$ (caso clássico).

3. Na etapa 3 os valores de y_j foram determinados a partir do solver *ode15s* implementado computacionalmente no software MATLAB. A escolha para uso deste solver partiu da necessidade de obter integrações numéricas do modelo de 3 compartimentos que consiste em um modelo *stiff*, de onde podemos considerar a tradução “modelo rígido”. Um modelo é considerado rígido quando algumas das componentes da solução variam muito mais rapidamente do que outras, sendo necessário, portanto, diferentes tamanhos de passos de integração de modo a evitar instabilidades numéricas. Maiores informações podem ser consultadas em Shampine et al. (1999).

4. Na etapa 4 a estimação paramétrica foi realizada a partir do solver *lsqnonlin* implementado em MATLAB. Seguindo o processo de otimização por meio do processo iterativo, consideramos que o critério de parada deve ocorrer na medida que mudanças subsequentes nos valores dos parâmetros não melhoram o valor do χ^2 ou quando as mudanças são suficientemente pequenas. Adotamos, considerando a característica das magnitudes dos parâmetros, que o processo de iteração deve parar quando a mudança relativa entre os valores de χ^2 obtidos na w -ésima iteração é pequeno: $\frac{|\chi_w^2 - \chi_{w-1}^2|}{|\chi_{w-1}^2|} < 10^{-12}$. Devido a outros fatores, como custo computacional, erros de arredondamento e divergência das iterações, também adotamos como critério de parada o número máximo de iterações em 400.
5. Na etapa 5 são contabilizados os vetores $\mathbf{p}^*$ mínimos locais para χ^2 para posterior análise dos resultados.

4.2.4 Análise estatística por meio do Índice de Correlação Intraclass

Para cada $\mathbf{p}^*$ obtido da estimação de parâmetros, avaliamos a capacidade preditiva das soluções numéricas geradas pelo modelo de 3 compartimentos, considerando os dados reais referentes a carga viral e o contexto biológico do HIV. Do ponto de vista estatístico, confiabilidade poder ser compreendida como a taxa na qual as medidas podem ser replicadas (Daly & Bourke, 2008).

Embora amplamente utilizado em problemas de regressão linear, o Coeficiente de Correlação de Pearson não se trata, aqui, de uma estatística consistente para a avaliação das soluções numéricas. Isto se dá pelo fato de que o coeficiente de correlação de Pearson mede o grau de correlação linear entre duas variáveis independentes. Assim, dois conjuntos de dados podem apresentar elevado coeficiente de correlação, entretanto, possuírem medições demasiadamente distintas, o que não condiz com o objetivo central do presente estudo.

Por outro lado, o Coeficiente de Correlação Intraclass (ICC, do inglês *Intraclass Correlation Coefficient*) consiste em uma estatística que pode ser utilizada

para medir o grau de correlação e concordância numérica entre dois conjuntos de dados. McGraw & Wong (1996) e Shrout & Fleiss (1979) definem diversos tipos de ICC, de modo que cada formulação é mais adequada do que outra, considerando o objetivo da pesquisa. Koo & Li (2016) propõe um guia para a escolha de qual formulação do ICC deve ser considerada, observando-se as características e objetivos da análise do problema estudado. Baseado nesta proposta, o índice de correlação intraclass adotado nesta pesquisa foi dado por:

$$ICC = \frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k - 1)MS_E + \frac{k}{n}(MS_C - MS_E)}, \quad (124)$$

em que MS_R é o quadrado médio das linhas, MS_E é o erro quadrático médio, MS_C é o quadrado médio para as colunas, n é o número de observações e k é o número de conjuntos de dados estudados. O cálculo do ICC foi possível a partir de uma implementação em MATLAB, baseada nos estudos de McGraw & Wong (1996) cujo script computacional está disponível gratuitamente na central de *downloads* do MathWorks⁶.

4.3 Estratégia B: estimação paramétrica para α agregado

A estimação de parâmetros realizada na estratégia A pode ser sintetizada da seguinte maneira: Estimou-se os parâmetros para o modelo de ordem inteira e, em seguida, resolvemos numericamente o modelo fracionário para alguns valores de α .

Notemos, porém, que além das questões relacionadas ao mal dimensionamento das equações ao se tomar a versão fracionária do modelo do HIV, a escolha para o parâmetro α poderia, também, ser considerada como um problema de estimação paramétrica, uma vez que, nesta perspectiva, não apenas seriam realizadas simulações numéricas para valores pré-determinados de α , mas sim, estimar-se-ia o valor ótimo de α para o ajuste de mínimos quadrados desejado. Assim, propomos e investigamos uma nova estratégia de estimação paramétrica para a dinâmica do HIV

⁶<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22099-intraclass-correlation-coefficient-icc>

na versão fracionária.

Utilizamos o modelo proposto nesta pesquisa, dado pela equação (64), ao qual retomamos a formulação:

$$\begin{cases} D^\alpha(T(t)) = \lambda^\alpha - \rho^\alpha T - k^\alpha VT \\ D^\alpha(T^*(t)) = k^\alpha VT - \delta^\alpha T^* \\ D^\alpha(V(t)) = N\delta^\alpha T^* - c^\alpha V \end{cases}.$$

4.3.1 Descrição dos dados: casos clínicos adicionais

Realizamos a estimação de parâmetros a partir dos dados do paciente A, já caracterizado na seção anterior, e também a partir dos dados de 2 novos pacientes, identificados por: Paciente B e Paciente C. A escolha desses casos foi baseada na descrição médica acerca das diferentes características e repostas imunológicas apresentadas nos exames.

O Quadro 4 exibe as informações do Paciente B.

Quadro 4: Caracterização dos dados: Pacientes B.

SEXO	IDADE	CV INDETECTÁVEL	ESQUEMA FARMACOLÓGICO
Masculino	29 anos	Não, inicialmente	Tenofovir, Lamivudina e Efavirenz
CONTAGEM INICIAL DE CD4	CARGA VIRAL INICIAL	TÉCNICA LABORATORIAL	HISTÓRICO TARV
988 células $\times$ mm ⁻³	5803 cópias $\times$ mm ⁻³	Citometria de Fluxo, FACSCalibur - Multitest	Diagnóstico em 20/04/2012 TARV a partir de 14/09/2016

Da avaliação clínica:

“O paciente teve diagnóstico em 2012 e o CD4 inicial estava bastante alto, 988 (acima de 500, pois neste cenário não há nenhum tipo de imunossupressão e ocorrência de doenças oportunistas), mas tinha carga viral

positiva, mantendo-se em acompanhamento sem TARV. (...) Em meados 2013, o Brasil mudou a orientação de indicação de TARV: não se deve pensar em tratar o HIV somente em termos de dano imunológico, que as vezes pode ser tardio, mas também considerar outros desfechos, principalmente a transmissão. Então, se há o tratamento e a carga viral torna-se indetectável, não há transmissão. (...) A partir disso, o paciente foi submetido à TARV e os níveis de carga viral caem abruptamente”(informação verbal⁷).

O Quadro 5 exibe das informações do paciente C.

Quadro 5: Caracterização dos dados: Pacientes C

SEXO	IDADE	CV INDETECTÁVEL	ESQUEMA FARMACOLÓGICO
Masculino	34 anos	Sim	Tenofovir, Lamivudina, Ritonavir, Darunavir, Abacavir e Lopinavir
CONTAGEM INICIAL DE CD4	CARGA VIRAL INICIAL	TÉCNICA LABORATORIAL	HISTÓRICO TARV
312 células $\times$ mm ⁻³	1649 cópias $\times$ mm ⁻³	Citometria de Fluxo, FACSCalibur Multitest	Desde 12/09/2016

Da avaliação clínica:

“Este é um caso típico. O paciente teve diagnóstico em 2016 com carga viral baixa e com imunossupressão avançada. Então, ele é colocado em TARV onde podemos observar uma queda de aproximadamente meio log de setembro para outubro de 2016, que decorre do efeito do tratamento (pois não há regressão espontânea nessa magnitude). Como o esperado é que em até 6 meses a carga viral fique indetectável, pode-se dizer que este paciente é um caso típico de sucesso da TARV, embora com velocidade

⁷Fornecida por Alexandre Naime Barbosa, Infectologista do Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu/SP e coorientador deste trabalho.

de queda de carga viral um pouco menor do que o desejado” (informação verbal)⁸.

4.3.2 Adequando a estratégia computacional

Adotamos a mesma metodologia empregada na estimação paramétrica para o modelo de ordem inteira, descrito na seção anterior, considerando as devidas adequações.

Neste caso, para a estimação do vetor de parâmetros $\mathbf{p}$ adotamos a estratégia de resolução de um problema de mínimos quadrados para $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^7$ associado ao modelo de infecção do HIV de 3 compartimentos em sua versão fracionária. Determinamos o vetor solução $\mathbf{p}^* = [\lambda, \rho, k, \delta, N, c, \alpha]$ para o problema de mínimos quadrados não lineares:

$$\min \chi^2(\mathbf{p}), \quad (125)$$

em que a função objetivo $\chi^2(\mathbf{p})$ denota a soma dos quadrados dos desvios dos dados reais em relação às soluções dadas pelo modelo de ordem fracionária:

$$\chi^2(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n (r_j(\mathbf{p}))^2, \quad (126)$$

para o mapa residual $r : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$, cujas componentes são dadas pela norma- l_2 , isto é:

$$r_j(\mathbf{p}) = y_j - V(t_j, \mathbf{p}), \text{ para } j = 1 \dots n, \quad (127)$$

em que y_j representa a série de dados reais dos exames laboratoriais de carga viral e $V(t_j, \mathbf{p})$ representa o equivalente valor dado pelo modelo fracionário a partir das simulações numéricas.

⁸Fornecida por Alexandre Naime Barbosa, Infectologista do Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu/SP e coorientador deste trabalho.

As mesmas etapas descritas no Quadro 3 foram adotadas, com as devidas adequações, para a estimação paramétrica de $\mathbf{p}$.

4.3.3 Adequando a descrição das etapas

As etapas dispostas no Quadro 3 foram adequadas da seguinte forma:

1. Na etapa 1 são carregadas 7, 10 e 7 observações das quantidades de carga viral dos pacientes A, B e C, respectivamente.
2. Na etapa 2 Supomos que, para a estimativa de $\mathbf{p}_0$, o vetor de parâmetros $\mathbf{p}$ está sob o intervalo em ortotopo:

$$\wp_B := \prod_{j=1}^7 [p_j^{min}, p_j^{max}], \quad (128)$$

em que p_j^{min} e p_j^{max} são os limites inferiores e superiores, respectivamente, para os parâmetros p_j , com $j = 1 \dots 7$. Estes valores foram tomados de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2: Intervalo escolhido dos Parâmetros.

PARÂMETRO	INTERVALO
λ	[100,1000]
ρ	[0.01, 0.5]
k	$[5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-5}]$
δ	[0.1,0.9]
N	[100, 5000]
c	[5 , 30]
α	[0.9, 1]

Cada intervalo do ortotopo $\wp_B$ foi subdividido em 3 vértices v_{min}, v_c, v_{max} que representam, respectivamente, os valores mínimos, centrais e máximos dos

intervalos descritos na Tabela 2 para cada $v \in \{\lambda, \rho, k, \delta, N, c\}$. Optamos por fixar o chute inicial de α em 0.95, mantendo assim o número de combinações para os 7 parâmetros em $3^6 \times 1 = 729$ vetores $\mathbf{p}_0$. Ademais, destacamos que o processamento computacional se deu a partir da elaboração de um código em MATLAB por meio de uma técnica computacional por paralelismo (Szymczyk & Szymczyk, 2012), onde notou-se ganhos substanciais no tempo de execução total para as estimações paramétricas. A Figura 6 ilustra a estratégia adotada para a composição dos diferentes $\mathbf{p}_0$.

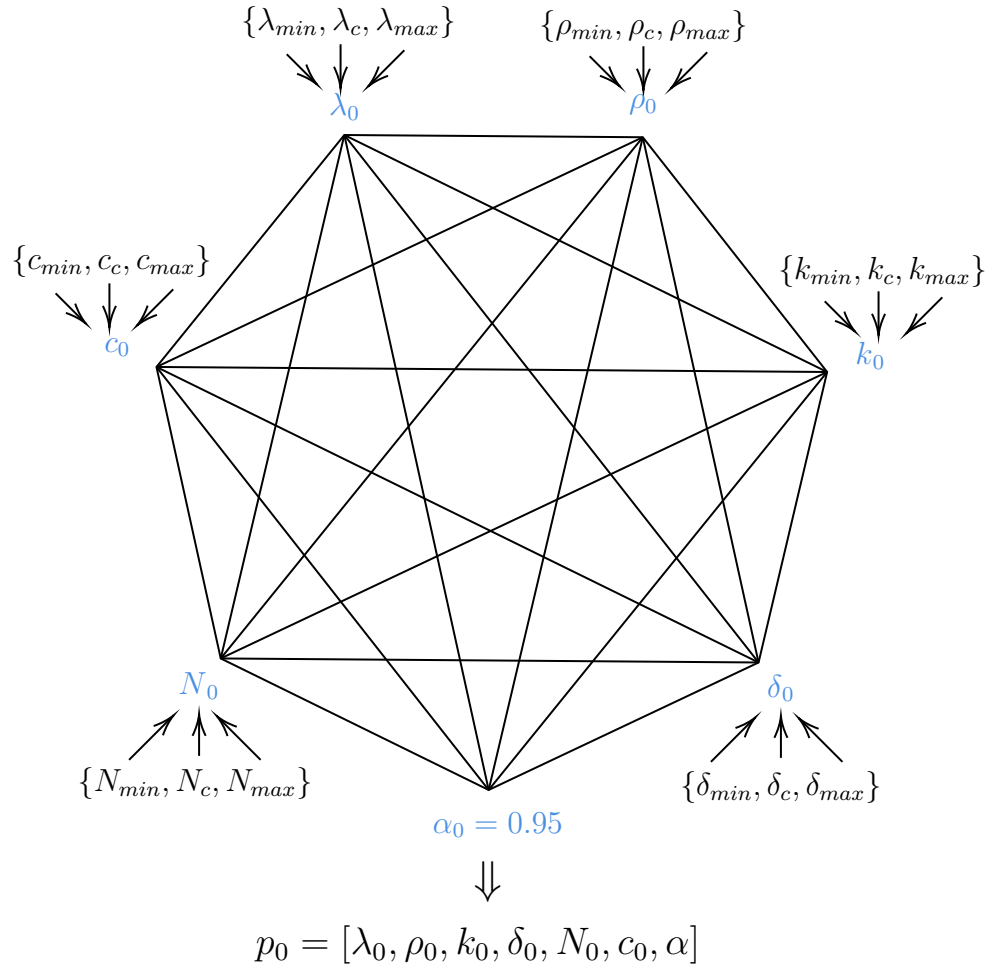


Figura 6: Estratégia de composição de $\mathbf{p}_0$ a partir do ortotopo φ_B (caso fracionário).

3. Na etapa 3 os valores de y_j foram determinados a partir do solver *fde12*⁹ implementado computacionalmente no software MATLAB. Maiores informações podem ser consultadas em Diethelm & Freed (1998); Galeone & Garrappa (2008); Li & Tao (2009); Gao et al. (2015).

A análise de desempenho da nova estratégia computacional também foi dada a partir do ICC.

⁹<https://www.mathworks.com/matlabcentral/mlc-downloads/downloads/submissions/32918/versions/5/previews/fde12.m/index.html>

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Para a estratégia A

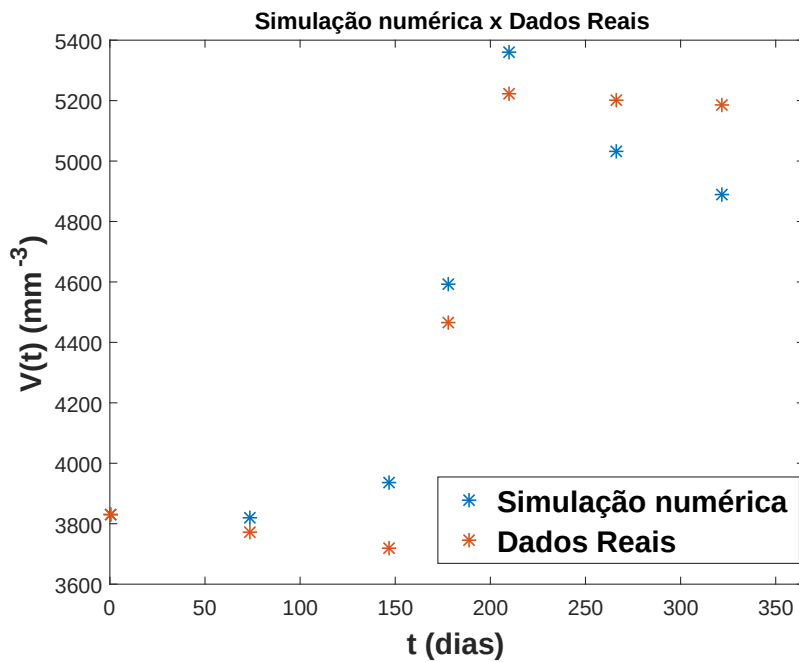
5.1.1 Caso clássico

A Tabela 3 exibe o *ranking* do conjunto de vetores ótimos $\mathbf{p}^*$ para os 10 mais bem avaliados pelo Índice de Correlação Intraclasse.

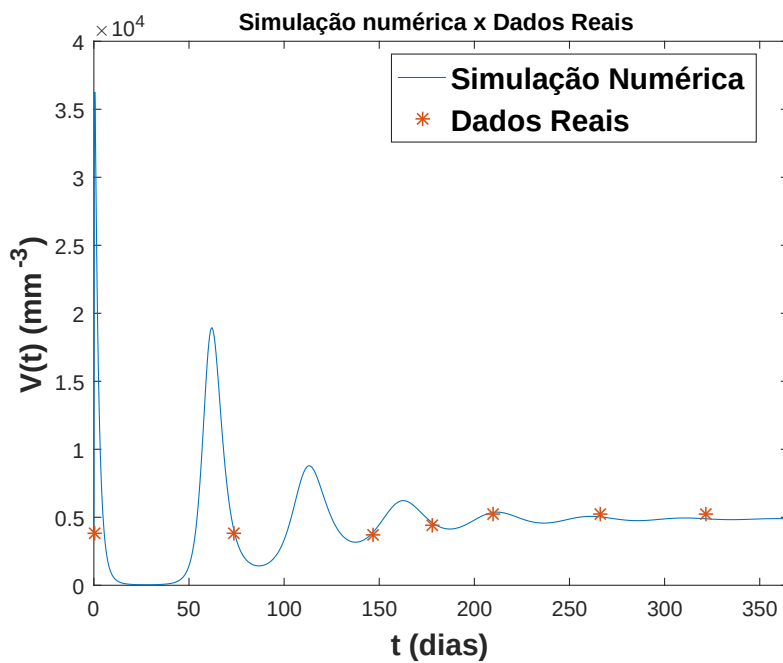
Tabela 3: Vetores ótimos $\mathbf{p}^*$ para $\lambda, \rho, k, \delta, N, c$.

Rodada	λ	ρ	k	δ	N	c	ICC	Iterações
488	132.9329	0.01	6.30E-06	0.607014	243.2853	5.00661	0.968205	150
560	130.6108	0.01	6.29E-06	0.609061	247.4547	5.000174	0.968115	186
271	138.9015	0.01	6.30E-06	0.605494	240.3782	5.167551	0.968048	133
245	127.3965	0.01	6.29E-06	0.608722	253.6062	5.000288	0.967985	182
145	144.3138	0.01	6.30E-06	0.604026	236.5168	5.282159	0.967923	86
3	126.1463	0.01	6.29E-06	0.607819	256.7223	5.011917	0.967886	130
497	136.7686	0.01	6.29E-06	0.605161	248.4421	5.258359	0.967768	152
524	138.0387	0.01	6.29E-06	0.603854	251.3502	5.369484	0.967563	162
289	149.124	0.01	6.28E-06	0.594716	276.603	6.382536	0.965783	123
542	149.602	0.01	6.26E-06	0.589997	320.0617	7.40351	0.964172	134

A Figura 7 exibe o ajuste de curvas obtido a partir do modelo de 3 compartimentos por $\mathbf{p}^* = \mathbf{p}_{488}$, onde o subíndice representa a ordem da rodada do algoritmo.



(a) Densidade da carga viral por $p^* = p_{488}$



(b) Dinâmica de $V(t)$

Figura 7: (a) Dados reais e simulados e (b) dinâmica de $V(t)$ com os dados reais a partir de p^* .

5.1.2 ICC e Sinuosidade

Embora o vetor ótimo $\mathbf{p}^*$ tenha apresentado elevado ICC, nota-se na Figura 7b que a curva contínua gerada a partir da simulação numérica apresenta características oscilatórias, onde nota-se que a carga viral atinge densidade da ordem de 10^4 cópias no plasma em curto intervalo temporal. Fatores como a negligência no TARV, a resistência biológica do paciente, as mutações genética do vírus podem influenciar na oscilação da carga viral naturalmente. Contudo, devido às sinuosidades apresentadas, fazemos uma discussão complementar a respeito da interpretação isolada do ICC e das sinuosidades geradas pelas simulações numéricas a partir dos vetores ótimos estimados.

Foram selecionados 4 vetores adicionais de parâmetros estimados, de modo que apresentassem $\text{ICC} \geq 0.85$ e, também, características de sinuosidades distintas daquelas observadas nas soluções numéricas obtidas a partir de $\mathbf{p}^*$. A Tabela 4 exibe os vetores selecionados e os respectivos parâmetros.

Tabela 4: Vetores de parâmetros com diferentes curvaturas.

VETOR	λ	ρ	k	δ	N	c	ICC
$\mathbf{p}_{282}$	585.172239	0.010000218	5.70E-06	0.12638674	329.8797162	28.71554991	0.955141019
$\mathbf{p}_{492}$	987.1601795	0.056005568	5.00E-07	0.114318556	3068.445758	25.66238729	0.901817821
$\mathbf{p}_{514}$	718.4141818	0.01675414	6.39E-06	0.555998647	139.2687405	13.25510239	0.859961896
$\mathbf{p}_{379}$	999.47049	0.094095416	2.61E-06	0.1	205.9125833	5.002100716	0.85862356

A Figura 8 exibe todas as curvas obtidas a partir de $\mathbf{p}_i$, com $i \in \{282, 492, 514, 379\}$. As Figuras 9, 10, 11 e 12 apresentam as densidades de carga viral dadas pelo modelo juntamente aos dados clínicos reais, bem como as curvas contínuas oriundas das simulações numéricas (em aspecto ampliado para melhor visualização do leitor).

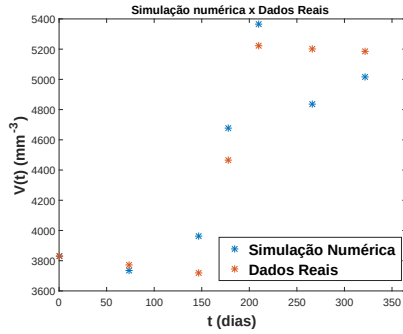
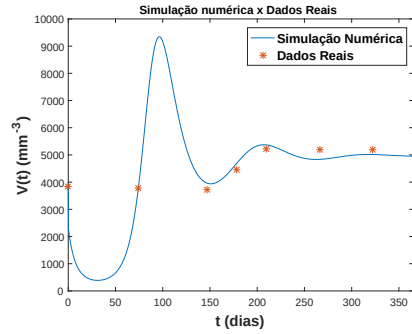
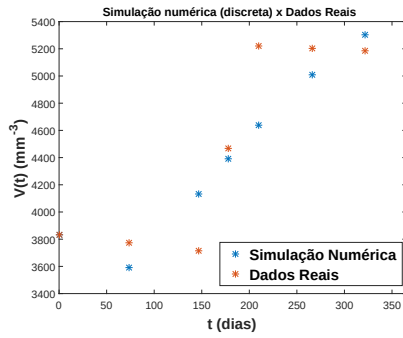
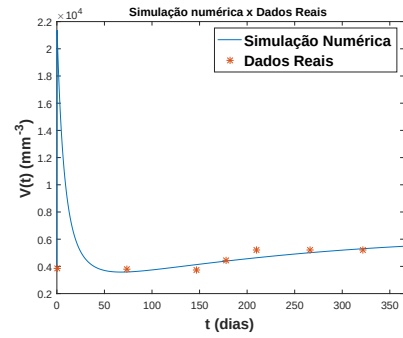
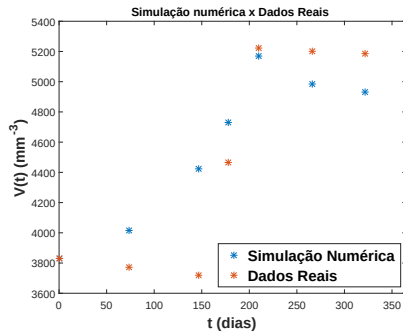
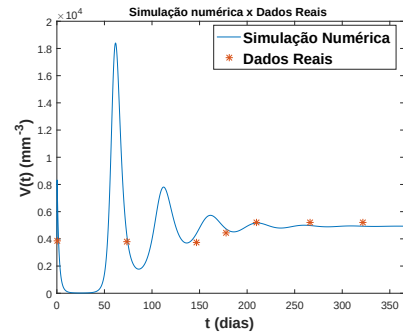
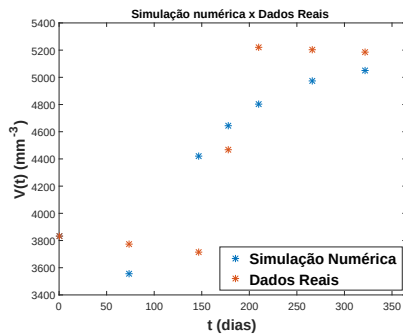
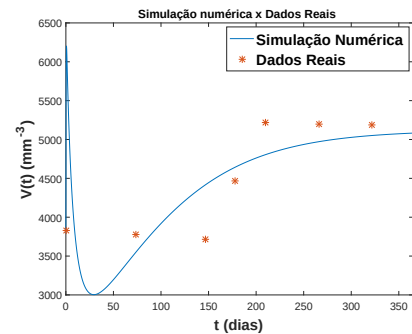
Para $\mathbf{p}_{282}$ nota-se que a curva contínua apresenta características oscilatórias, contudo, de maneira mais atenuada e suave em relação ao comportamento da curva contínua dada por $\mathbf{p}^*$. É possível observar, também, que a carga viral se inicia

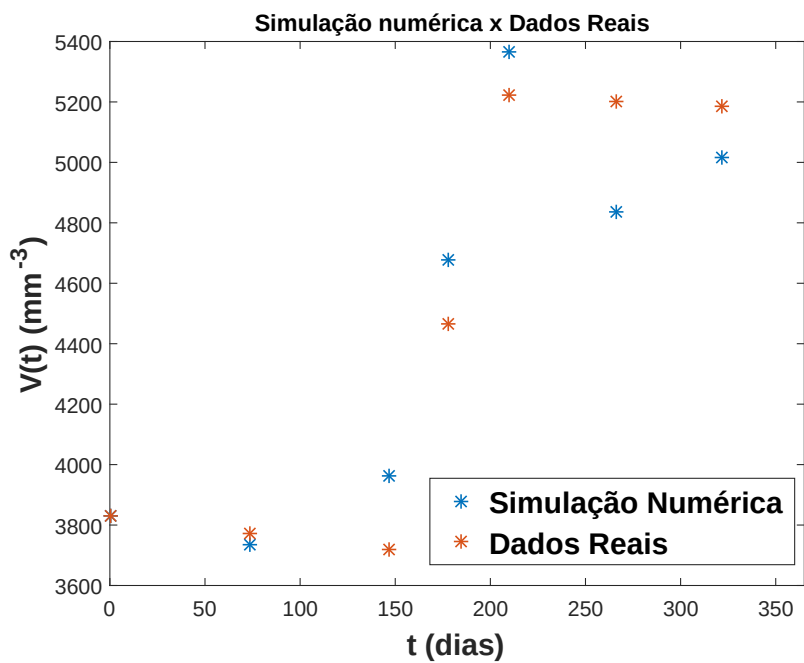
de $t = 0$ decrescendo, comportamento contrário ao observado em $\mathbf{p}^*$, onde há um pico de crescimento partindo de $t = 0$. Por fim, a carga viral atinge contagem na ordem de 10^4 , contudo, em magnitudes significativamente menores quando comparadas aos patamares de $\mathbf{p}^*$.

Para $\mathbf{p}_{482}$ nota-se que a curva contínua apresenta comportamento distinto de $\mathbf{p}^*$ em relação ao aspecto oscilatório, embora também apresente picos de crescimento da carga viral partindo de $t = 0$. Nota-se que a curva, após $t = 50$, apresenta trajetória suave, monótona e crescente, o que do ponto de vista da dinâmica do HIV pode ser entendido como um comportamento biologicamente adequado da contagem de carga viral de paciente submetido a TARV que não alcançou níveis de carga viral indetectável, seja por resistência biológica, seja por mutação do HIV.

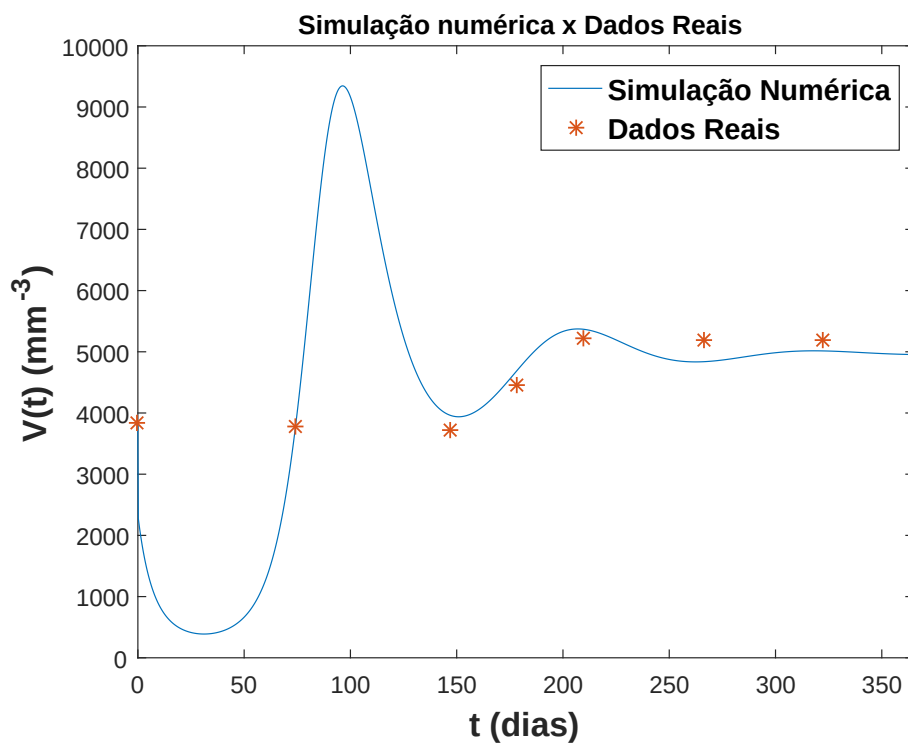
Para $\mathbf{p}_{514}$ a trajetória da curva contínua assemelha-se à de $\mathbf{p}^*$, apresentando características oscilatórias ao longo do tempo. Contudo, partindo de $t = 0$ nota-se um decrescimento da carga viral. Picos de crescimento também são observados, contudo, em escalas menores (quase a metade) em relação à $\mathbf{p}^*$.

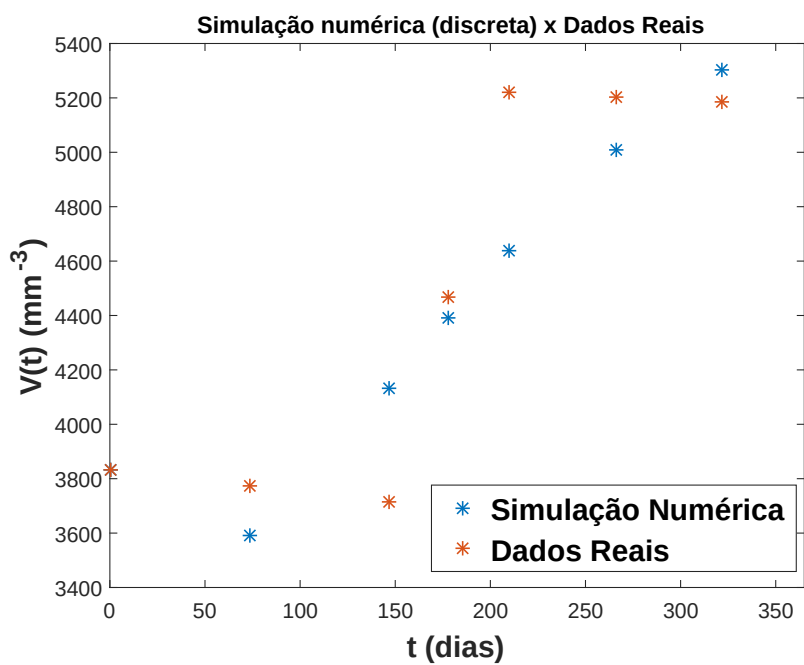
Por fim, para $\mathbf{p}_{379}$ a curva contínua apresenta comportamento significativamente distinto da solução dada por $\mathbf{p}^*$. Partindo de $t = 0$ há um pico de crescimento menos acentuado, seguido de um período de queda da densidade de carga viral, quando há novamente, próximo de $t = 30$ retomada do crescimento da carga viral. Nota-se ainda, que este cenário se mostra compatível do ponto de vista da dinâmica do HIV quando da infecção primária, isto porque quando um indivíduo é infectado, a carga viral tende a aumentar sua proliferação junto ao sistema imunológico, induzindo-o a produção de linfócitos T-CD4. Com o aumento de produção de células de defesa há uma intensificação do processo de combate à carga viral, aos quais seus níveis de concentração tendem a diminuir. Em seguida, o vírus pode voltar a ter crescimento oscilatório, em caso de não suprimir a carga viral.

(a) Densidade da carga viral por p_{282} (b) Simulação numérica por p_{282} (c) Densidade da carga viral por p_{492} (d) Simulação numérica por p_{492} (e) Densidade da carga viral por p_{514} (f) Simulação numérica por p_{514} (g) Densidade da carga viral por p_{379} (h) Simulação numérica por p_{379} Figura 8: Simulações numéricas x dados clínicos para $p_{282}, p_{492}, p_{514}$ e p_{379} .

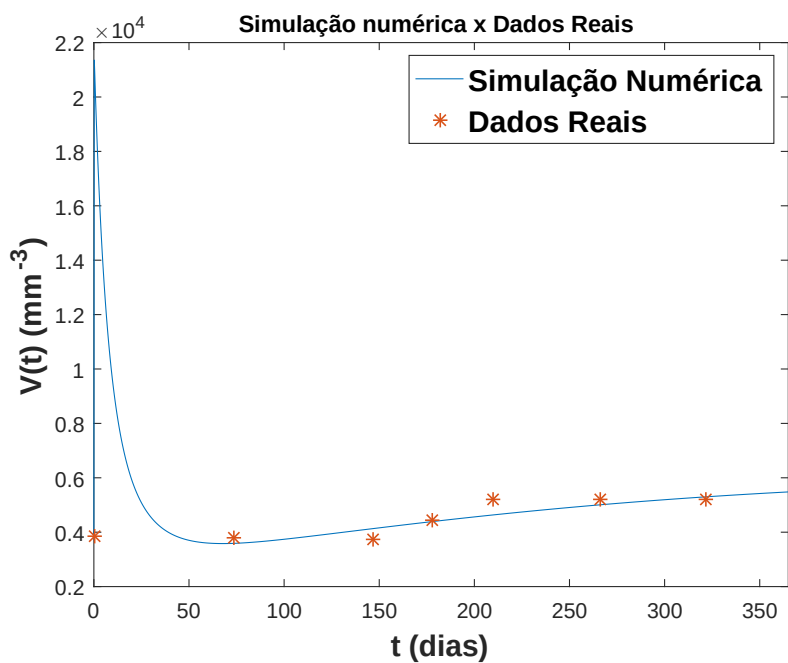


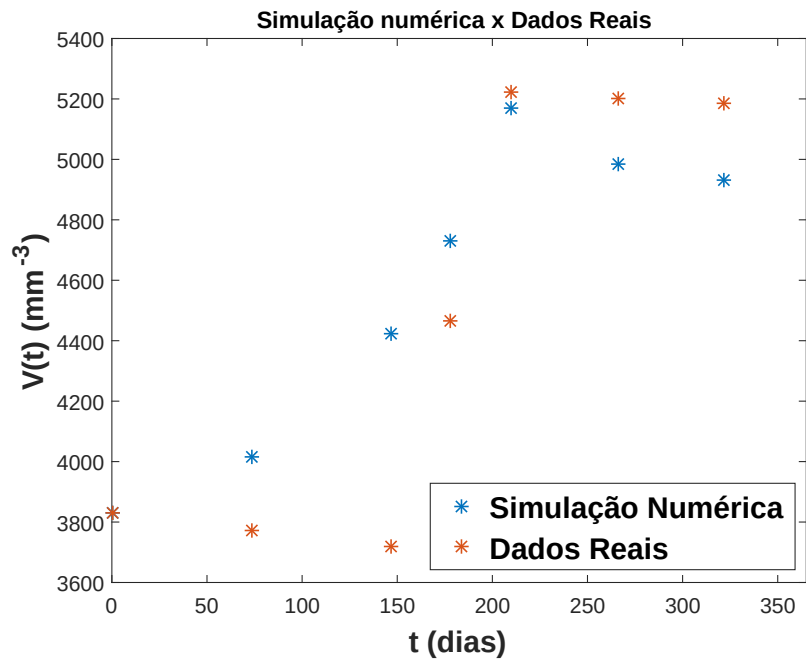
(a) Comparação dos dados simulados e dados reais

(b) Dinâmica de $V(t)$ Figura 9: Resultados numéricos por p_{282} .

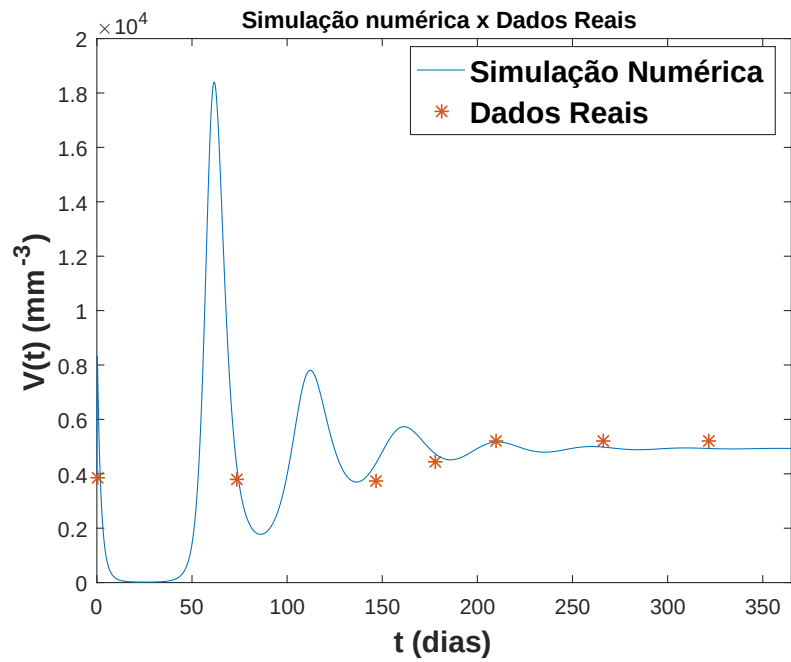


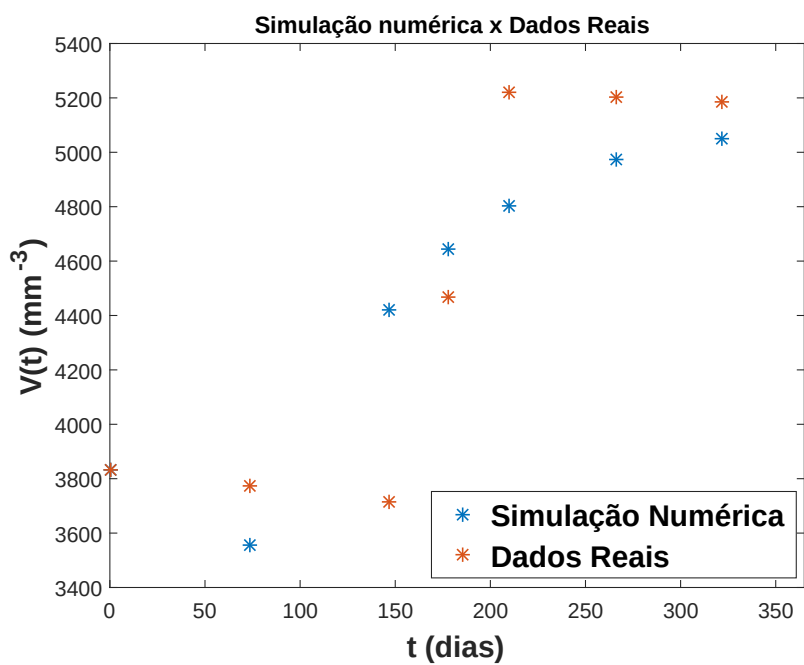
(a) Comparação dos dados simulados e dados reais

(b) Dinâmica de $V(t)$ Figura 10: Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{492}$.

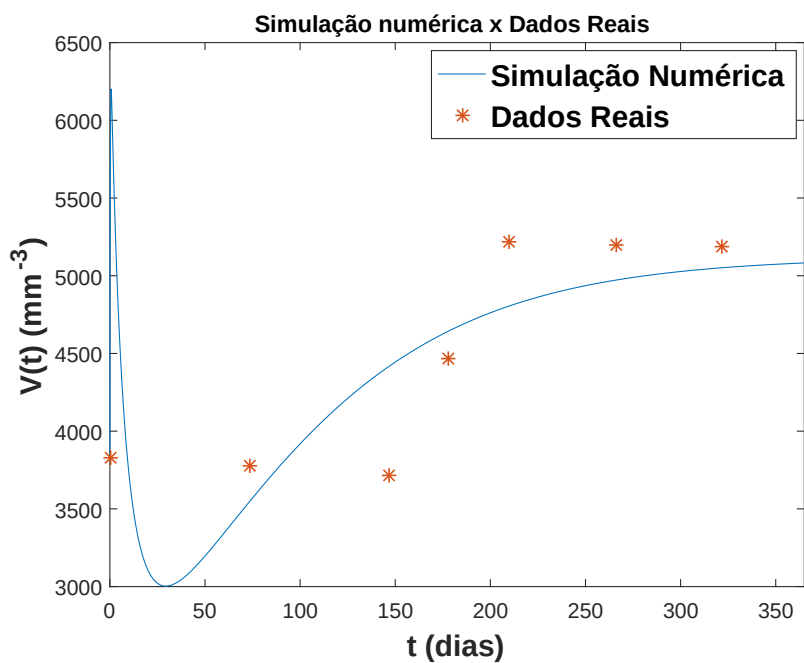


(a) Comparação dos dados simulados e dados reais

(b) Dinâmica de $V(t)$ Figura 11: Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{514}$.



(a) Comparação dos dados simulados e dados reais

(b) Dinâmica de $V(t)$ Figura 12: Resultados numéricos por $\mathbf{p}_{379}$.

5.1.3 Caso fracionário

A estimação de parâmetros realizada foi baseada na teoria clássica de sistemas dinâmicos (de ordem inteira). Conforme mencionado na seção anterior, propomos e investigamos um novo questionamento: O que pode ocorrer se, utilizando os vetores ótimos de parâmetros, adotarmos as previsões do sistema dinâmico (1) por meio derivada fracionária de Caputo, para $0 < \alpha < 1$? Em outras palavras, investigamos a capacidade de previsão dos valores de carga viral do paciente estudado simulando numericamente o modelo de 3 compartimentos por meio do método de Adams-Bashforth-Moulton generalizado, descrito nas seções anteriores.

Realizamos as simulações para $\alpha \in [0.9, 1]$. A Tabela 5 indica o índice de correlação intraclasse para cada uma das soluções numéricas fracionárias encontradas.

Tabela 5: Distribuição do ICC para diferentes valores de α .

P₃₇₉		P₅₁₄		P₄₉₂		P₂₈₂		P₄₈₈	
α	ICC	α	ICC	α	ICC	α	ICC	α	ICC
0.9	0.669284	0.9	-0.21875	0.9	0.408571	0.9	0.22961	0.9	0.151746
0.91	0.704323	0.91	-0.22404	0.91	0.454223	0.91	0.245346	0.91	0.04104
0.92	0.736687	0.92	-0.21279	0.92	0.50442	0.92	0.279042	0.92	-0.02193
0.93	0.765849	0.93	-0.18382	0.93	0.559383	0.93	0.330437	0.93	-0.03824
0.94	0.791371	0.94	-0.11887	0.94	0.61904	0.94	0.399165	0.94	-0.00701
0.95	0.812926	0.95	0.016472	0.95	0.682696	0.95	0.484476	0.95	0.08551
0.96	0.830314	0.96	0.249848	0.96	0.748482	0.96	0.58473	0.96	0.262939
0.97	0.843467	0.97	0.53143	0.97	0.812473	0.97	0.696236	0.97	0.515966
0.98	0.852441	0.98	0.728833	0.98	0.867539	0.98	0.810689	0.98	0.733436
0.99	0.857406	0.99	0.791022	0.99	0.902357	0.99	0.909691	0.99	0.799283
1	0.858622	1	0.861394	1	0.90188	1	0.955151	1	0.967937

Nota-se a medida que α diminui em $[0.9, 1]$, menor o Índice de Correlação Intraclasse, com exceção do caso do vetor de parâmetros **p₄₉₂** que tem valor maior no

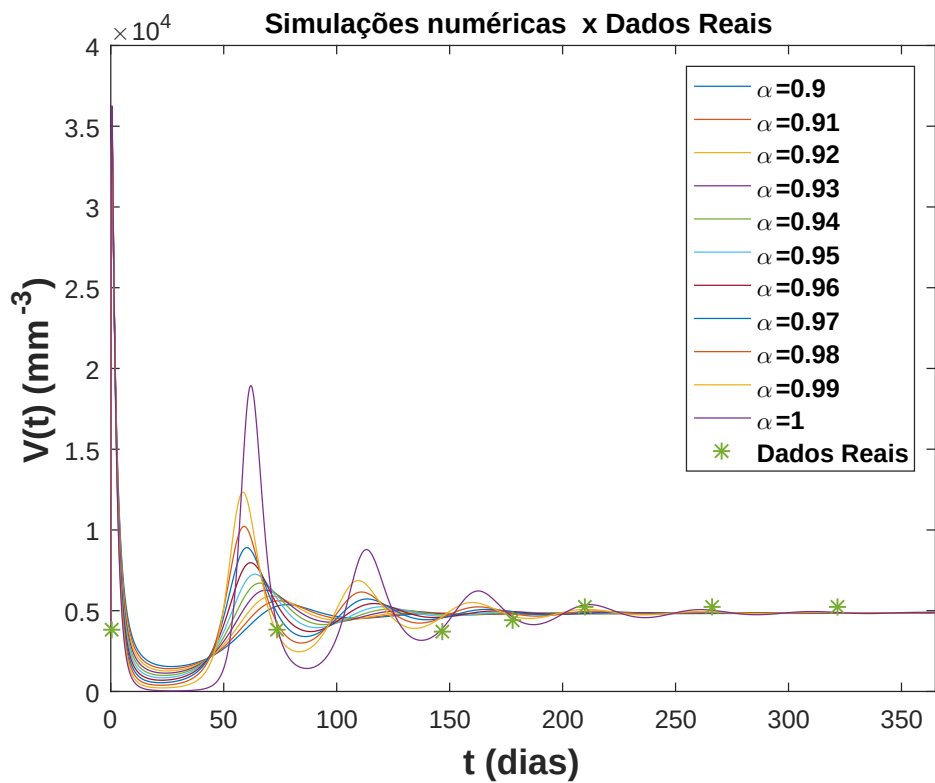
caso de $\alpha = 0.99$ quando comparado ao caso clássico $\alpha = 1$. Valores negativos de ICC também são observados. Como indica Giraudeau (1996), devido à estrutura da análise de variância inerente ao cálculo do ICC, valores negativos são, então, possivelmente observáveis, mas não há outra interpretação possível senão uma concordância absoluta fraca.

Por outro lado, as soluções numéricas fracionárias, em quase todos os casos, apresentaram comportamentos otimizados do ponto de vista qualitativo da dinâmica do HIV, uma vez que na medida que α se afasta de 1 as soluções numéricas tendem a suavizar significativamente o comportamento oscilatório da solução obtida a partir do caso clássico $\alpha = 1$. Esta característica pode ser observada nas Figuras 13b, 14b, 15b, 16b e 17b que mostram que a medida que α decresce no dado intervalo, a tendência para estabilidade aumenta rapidamente, o que implica em um menor número de picos oscilatórios observados nas soluções numéricas ao longo do tempo. Nota-se, ainda, conforme garantido pelo Teorema de Hartman & Grobman para sistemas fracionário, que os pontos de equilíbrio assintoticamente estáveis obtidos nas versões clássicas são mantidos quando da fracionalização do modelo do HIV.

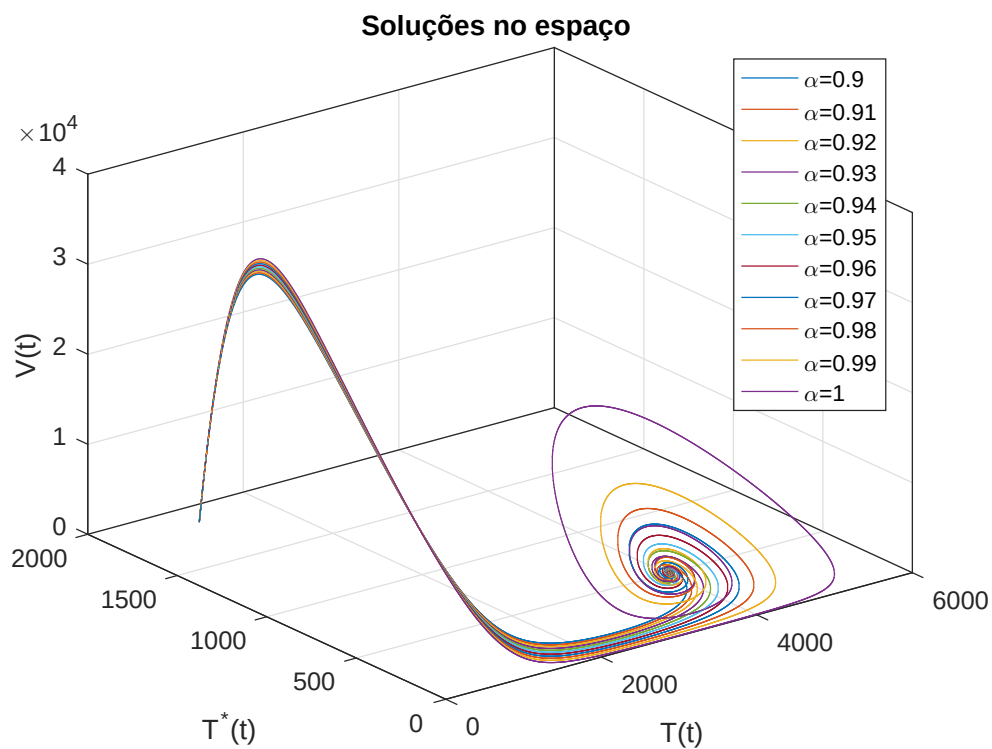
Segundo a classificação de Cicchetti (1994), se $ICC < 0.7$, então o ICC é classificado como não aceitável; se $0.7 < ICC < 0.79$, então é classificado como fraco; se $0.8 < ICC < 0.89$, então é classificado como bom; se $ICC > 0.9$, então é classificado como excelente.

Notemos que, ainda que a medida que α decresça no intervalo, implicando na diminuição do ICC, ainda são vários os casos dispostos na Tabela 5 que apresentam ICC classificados de bom a excelente.

Neste sentido, nas soluções numéricas fracionárias, não apenas o potencial quantitativo é mantido, mas também há um ganho do ponto de vista qualitativo associado à dinâmica de infecção do HIV. Isto porque as simulações numéricas indicam previsões suavizadas da densidade viral ao longo do tempo, isto é, sem ocorrência de oscilações abruptas entre quaisquer duas observações clínicas consecutivas relacionadas à carga viral.



(a) Soluções fracionárias



(b) Espaço de fase

Figura 13: Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{488}$

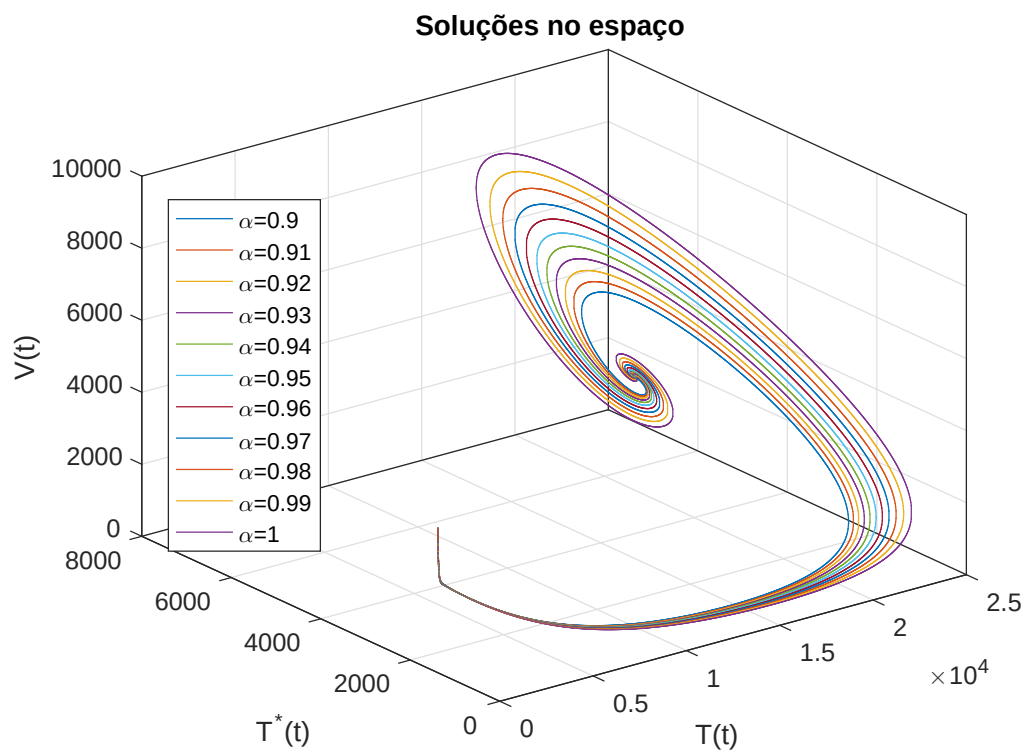
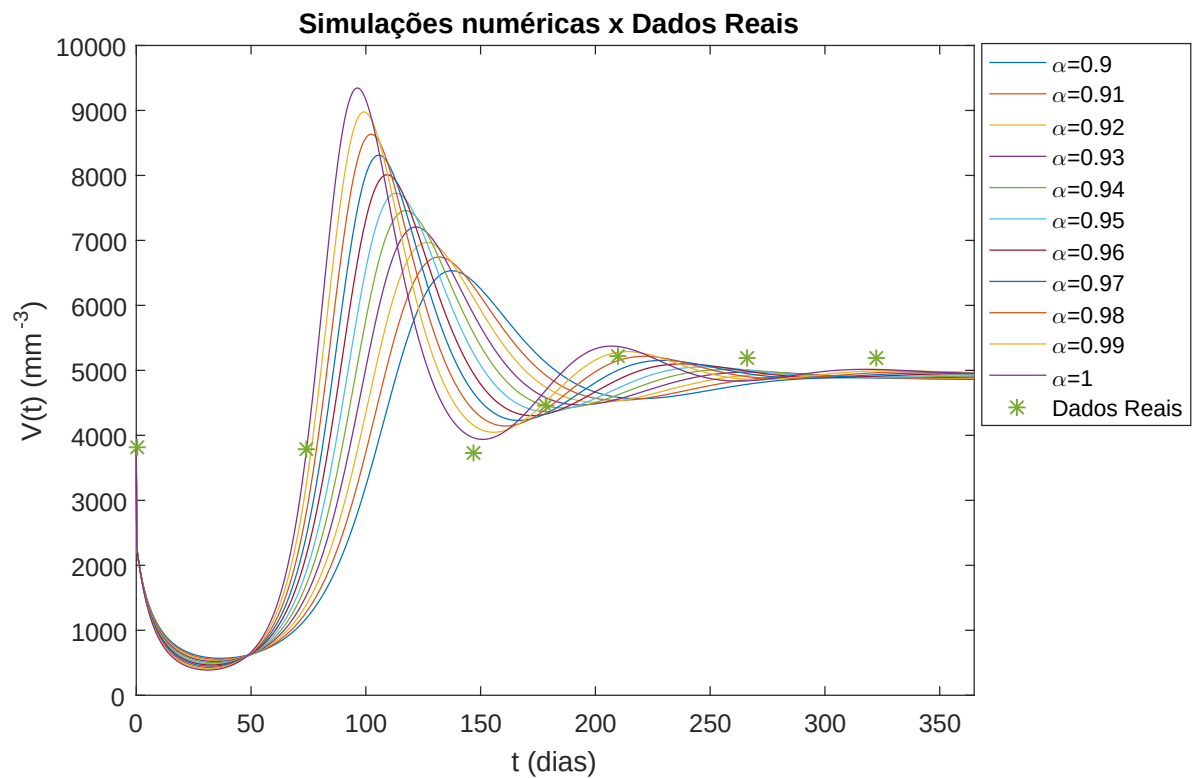
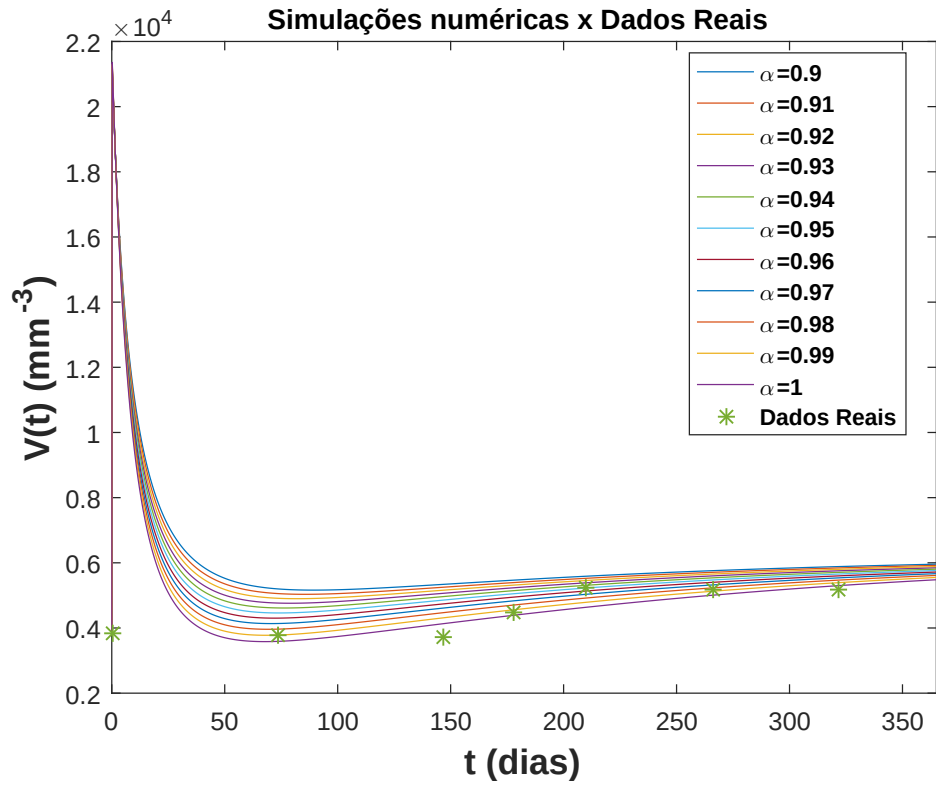
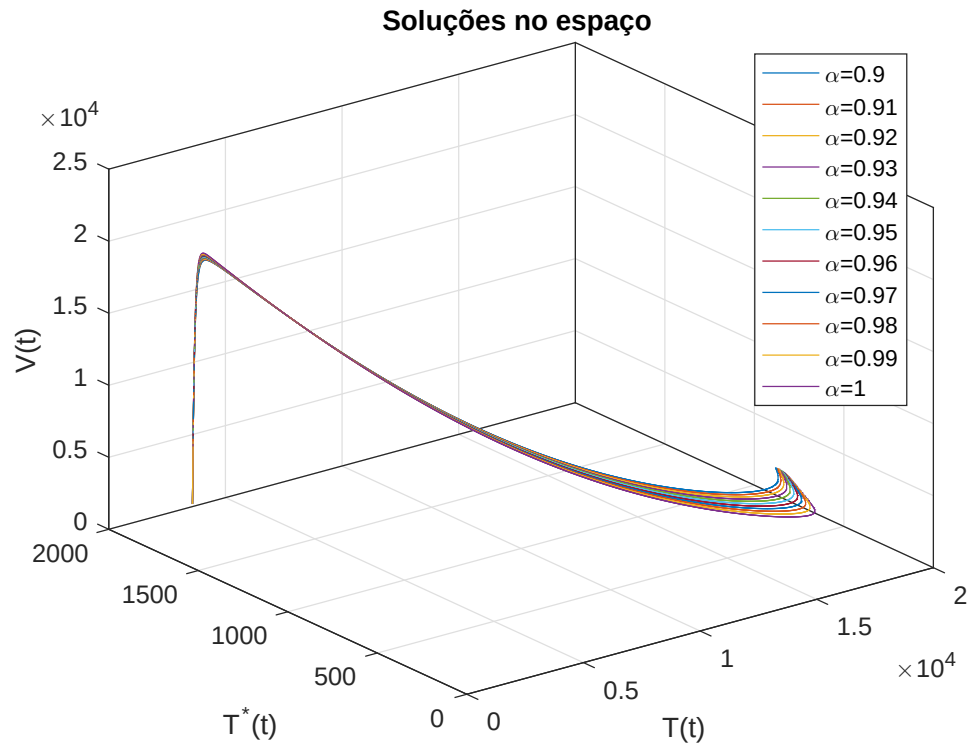


Figura 14: Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{282}$

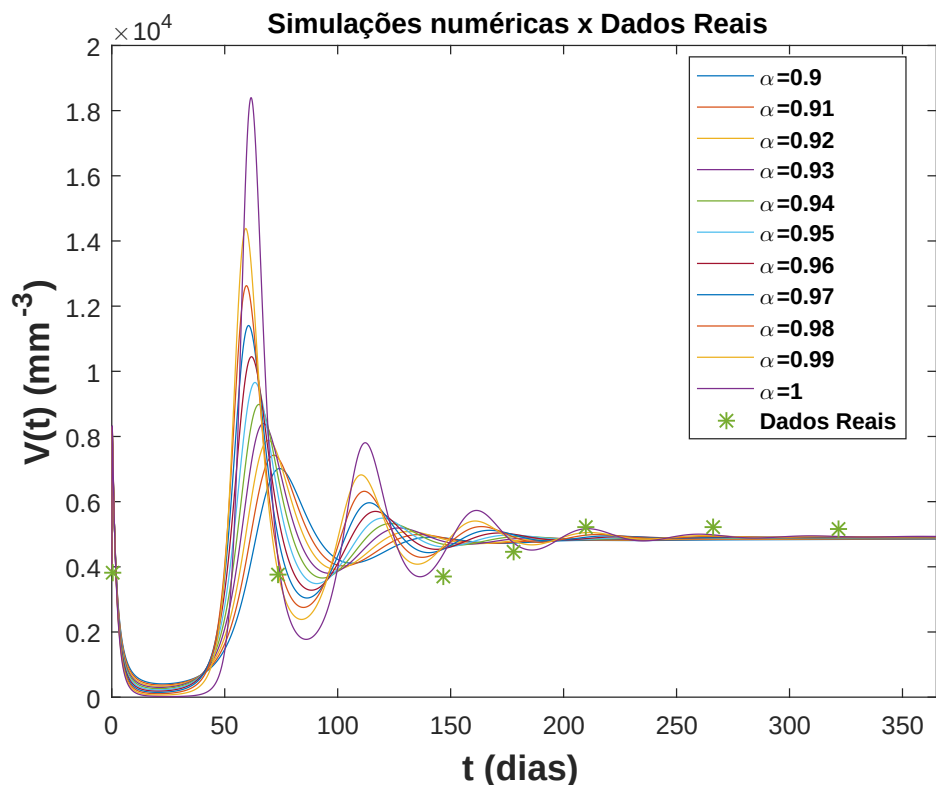


(a) Soluções fracionárias

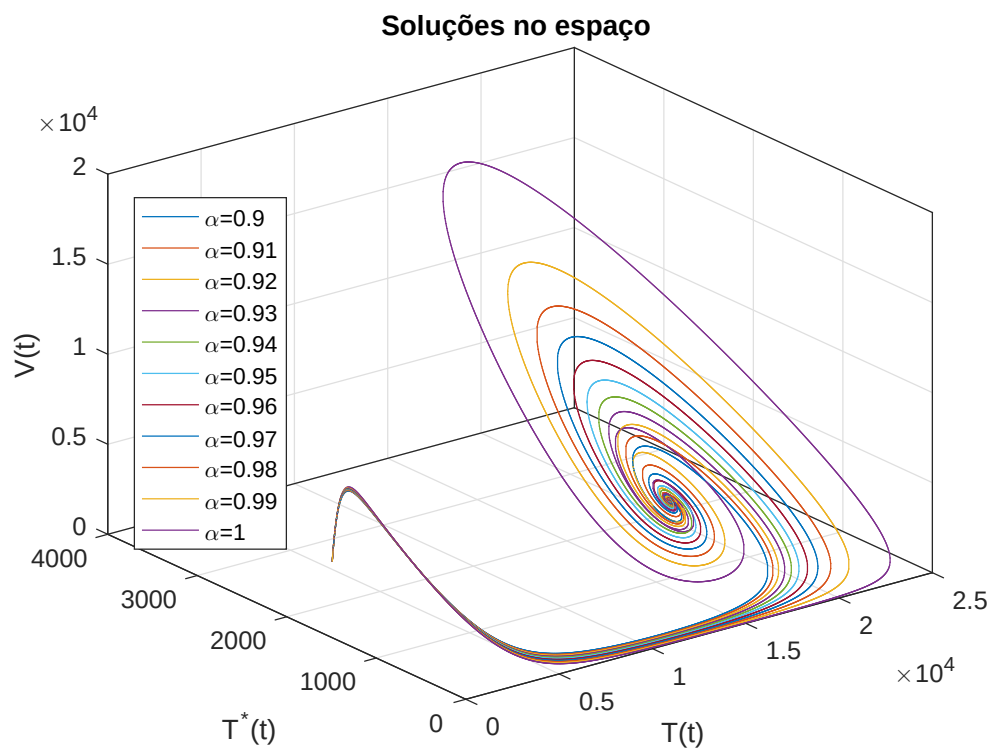


(b) Espaço de fase

Figura 15: Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{492}$

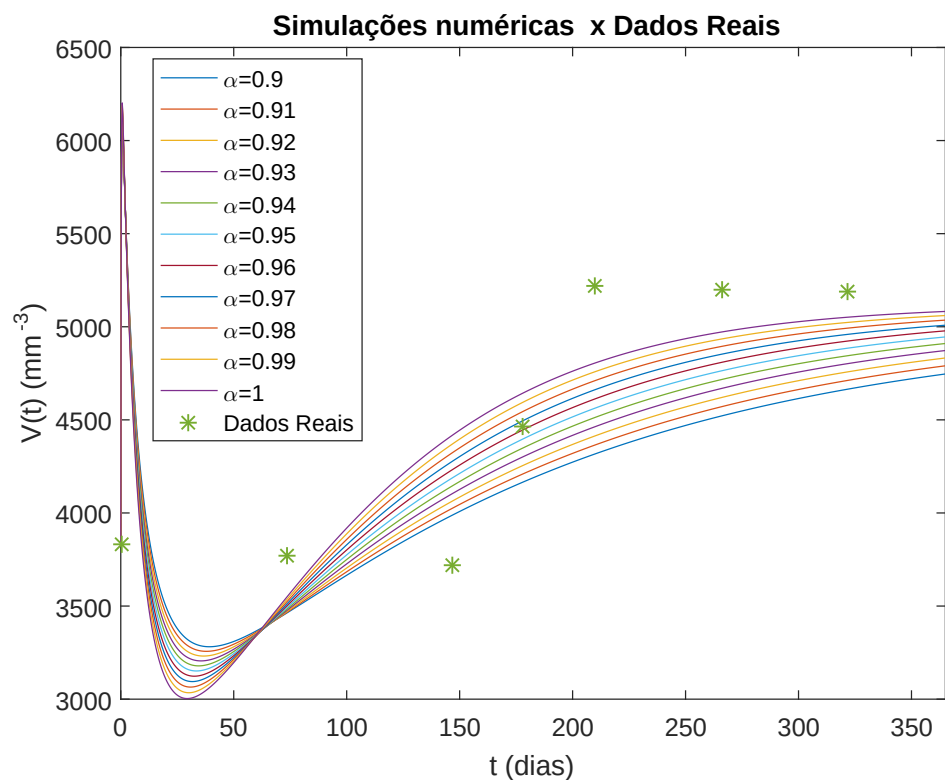


(a) Soluções fracionárias

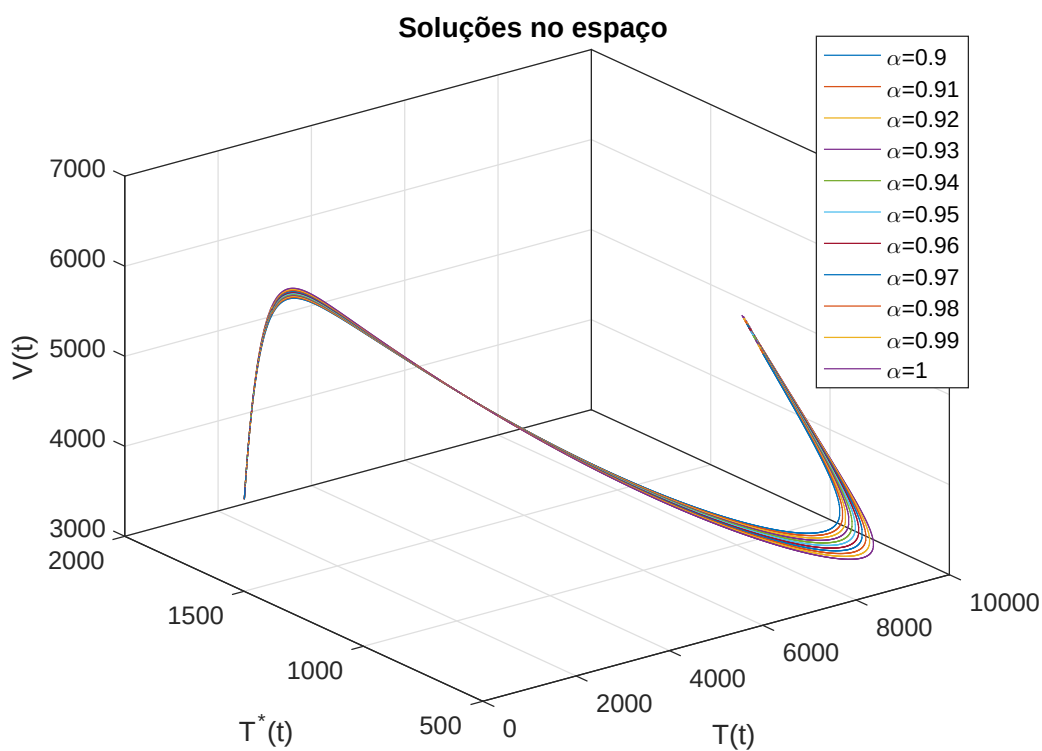


(b) Espaço de fase

Figura 16: Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{514}$



(a) Soluções fracionárias



(b) Espaço de fase

Figura 17: Resultados numéricos fracionários por $\mathbf{p}_{379}$

5.2 Para a estratégia B

A Tabela 6 exhibe os parâmetros ótimos estimados, nos casos dos pacientes A,B e C, seguindo o critério do ICC.

Tabela 6: Resultado dos parâmetros estimados seguindo a estratégia B.

Paciente	Rodada	λ	ρ	k	δ	N	c	α	ICC
A	494	643.0024	0.045252	5.00E-07	0.100001	2898.326	22.7724	0.977798	0.852987
B	433	963.0149	0.017655	3.31E-06	0.80778	188.4251	5.993578	0.998746	0.932649
C	568	999.8356	0.182537	9.45E-06	0.1	129.8345	8.292872	0.999971	0.998248

Em todos os casos, nota-se que os maiores índices de correlação intra-classe estimaram $\alpha \neq 1$ e são classificaos de bom a excelente (Cicchetti, 1994).

5.2.1 Caso paciente A

Nota-se que, no caso do Paciente A também estudado na estratégia A, houve diminuição do ICC: de 0.967937 para 0.852987, o que preserva a classificação de BOM segundo Cicchetti (1994). Este fato pode decorrer, principalmente, do modo pelo qual a estimação de parâmetros procede, já que a perturbação dos chutes iniciais parte de ortotopos diferentes (hexagonal e heptagonal), ainda que possuam componentes similares.

A partir da Figura 18a, nota-se que a curva obtida da simulação numérica pelo vetor ótimo $\mathbf{p}_{494}$ da atual estratégia preserva o aspecto qualitativo da curva obtida em $\mathbf{p}_{492}$ na estratégia A.

A partir da Figura 19a, nota-se que há uma certa disparidade do modelo em acompanhar a tendência da monotonicidade dos dados clínicos, pois dos 6 intervalos de crescimento/descrescimento apresentados, somente 2 acertos ocorreram.

5.2.2 Caso paciente B

Aqui, com o ICC de 0.93265 e $\alpha = 0.99874617$, como é possível notar nas Figuras 18b e 19b, as simulações indicam picos de alteração da carga viral em

intervalos espaçados no tempo. Nota-se que 6 das 9 monotonicidades dos dados reais são mantidas quando da obtenção da simulação numérica.

Além disso, nota-se que entre $21 < t < 34$ há um *outlier* significativo quando comparado aos demais pontos e, ainda assim, o modelo foi capaz de obter boa estimação neste ponto específico, quando o esperado, considerando o método utilizado, seria obter resultados insatisfatórios em virtude da magnitude do *outlier* mencionado.

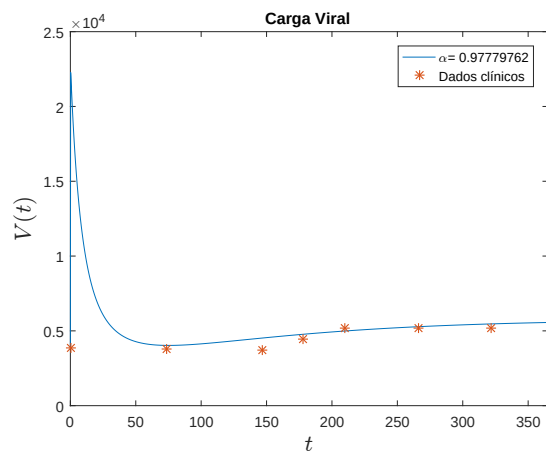
Quanto à boa estimativa dada para a respectiva carga viral sobre o ponto *outlier*, cabe aqui conjecturar mencionando que este resultado pode estar atrelado à escala temporal utilizada na estimação de parâmetros: optou-se por utilizar t em meses, observando a série de dados clínicos, bem como a intenção de investigar as fases mais futuras da infecção.

5.2.3 Caso paciente C

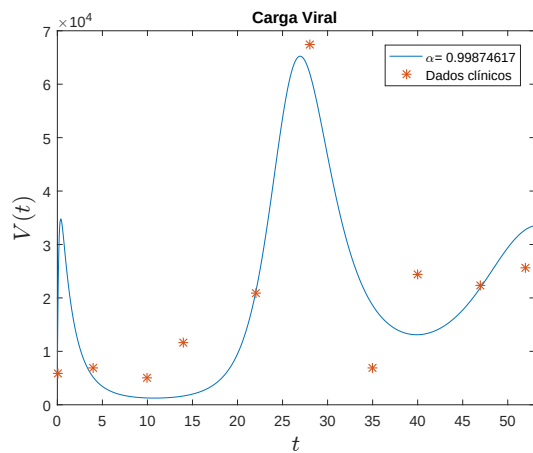
Neste caso, a metodologia empregada mostrou-se adequada para o acompanhamento da densidade de carga viral em pacientes submetidos à TARV, que atingem supressão viral, mesmo que em velocidade reduzida ao esperado do ponto de vista médico.

Com α próximo de 1 e ICC excelente, confirmamos a hipótese de obtenção de melhores desempenhos quali-quantitativos das simulações numéricas no caso de pacientes que atingiram níveis indetectáveis de carga viral, pois, neste caso, espera-se que o acompanhamento da carga viral demonstre decaimento não abrupto ou oscilatório e aproximadamente exponencial, corroborando com a eficácia do TARV.

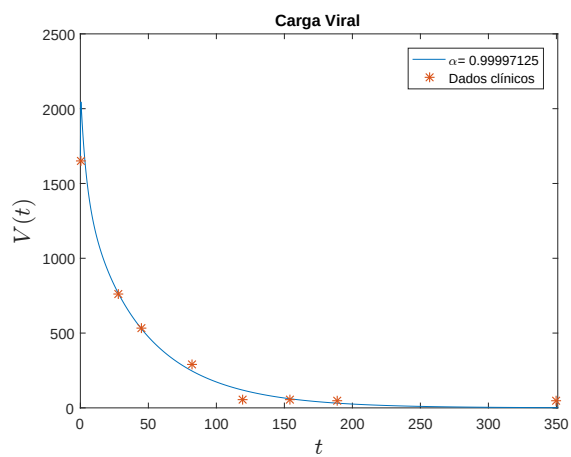
Quanto a tendência, nota-se que há 100% de acerto pelo modelo quanto a tendência observada entre quaisquer dois dados clínicos.



(a) Paciente A

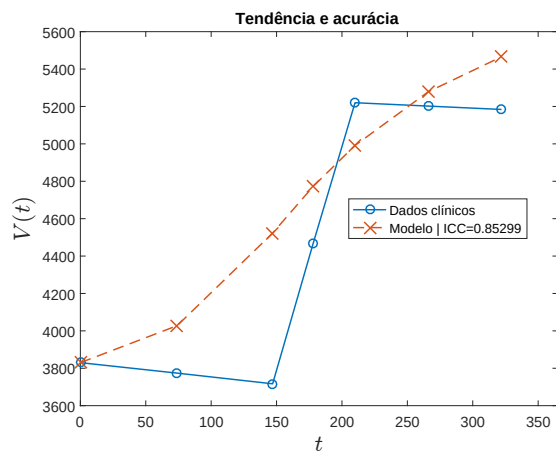


(b) Paciente B

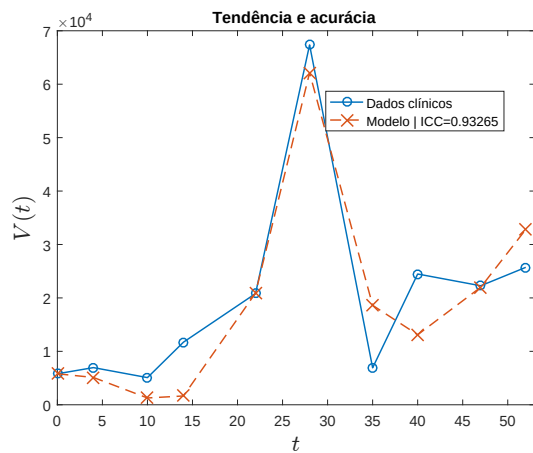


(c) Paciente C

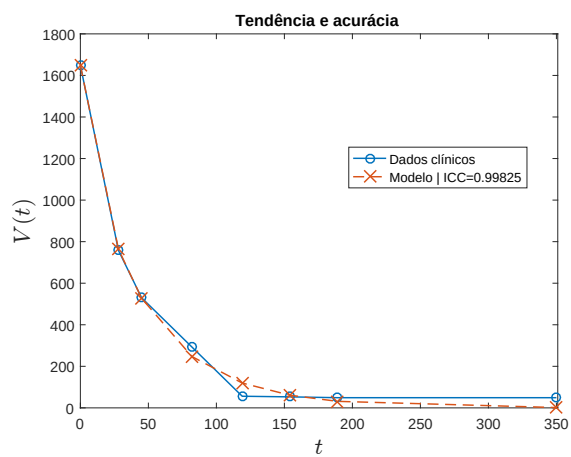
Figura 18: Simulações das soluções fracionárias $\times$ dados clínicos.



(a) Paciente A

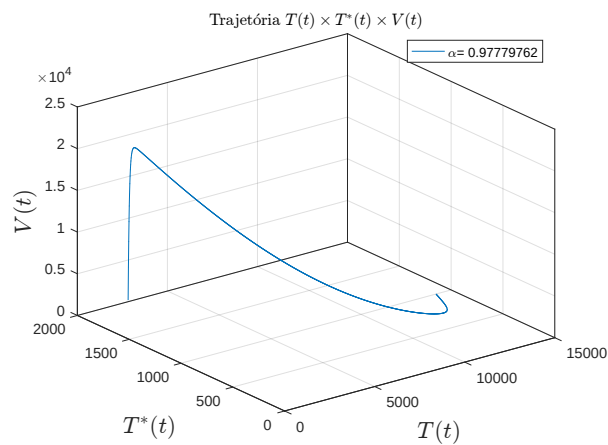


(b) Paciente B

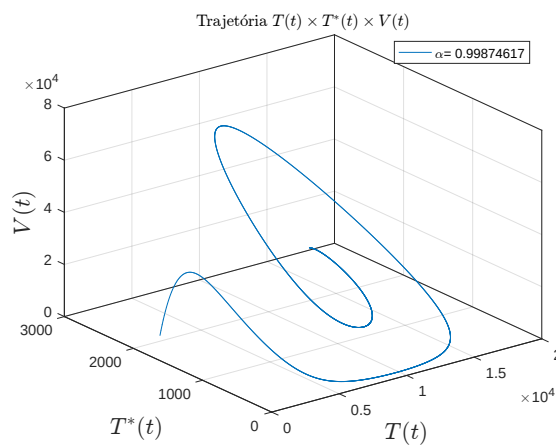


(c) Paciente C

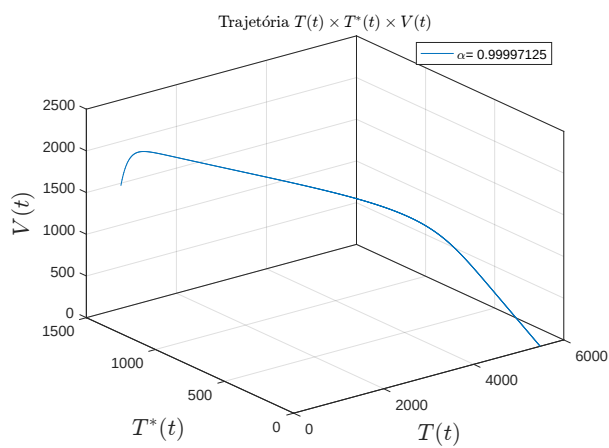
Figura 19: Tendência e acurácia: dados clínicos $\times$ modelo fracionário.



(a) Paciente A



(b) Paciente B



(c) Paciente C

Figura 20: Trajetórias das simulações numéricas fracionárias para $T(t)$, $T^*(t)$ e $V(t)$.

5.2.4 Estatística dos parâmetros estimados

Da literatura, sabe-se que a função de distribuição acumulada $F(\cdot)$ de uma variável aleatória X é definida por $F(X) = P(X \leq x)$, onde $P(\cdot)$ representa a função de probabilidade de ocorrência dos valores analisados, neste caso, os valores da variável aleatória que assumem resultados menores ou iguais a determinado valor x . Por meio de F , exibimos as distribuições de probabilidade dos parâmetros estimados, segundo a metodologia empregada, bem como do número de iterações realizadas pelo algoritmo estimador.

Na Figura 21 são exibidas as distribuições acumuladas e as respectivas probabilidades de ocorrência, registradas no caso do paciente A. Nota-se que:

1. para λ (Figura 21a), cerca de 80% dos valores estão concentrados no intervalo de $[100,600]$, com o maior acumulado observado no intervalo $[500,600]$. O valor ótimo $\lambda = 643.0024$ encontrado situa-se fora do intervalo em destaque, mas próximo a ele por um valor em quase meia amplitude do intervalo;
2. para ρ (Figura 21b), cerca de 70% dos valores estão concentrados no intervalo de $[0,0.5]$, com as maiores frequência de ocorrência no intervalo $[0.01,0.05]$, em torno de $\rho = 0.25$ e $\rho = 0.5$. O valor ótimo $\rho = 0.045252$ encontra-se no primeiro intervalo mencionado;
3. para k (Figura 21c), cerca de 75% dos valores estão concentrados até a vizinhança de $k = 2.5 \times 10^{-5}$. O valor ótimo $k = 5.00 \times 10^{-7}$ encontrado situa-se neste intervalo;
4. para δ (Figura 21d), cerca de 70% dos valores ocorrem até $\delta = 0.7$. O valor ótimo $k = 5.00 \times 10^{-7}$ encontrado situa-se neste intervalo. A região de maior ocorrência permanece em torno de $\delta = 0.9$;
5. para N (Figura 21e), cerca de 80% das ocorrências situam-se até $N = 2500$, tendo picos registrados nas vizinhanças dos intervalos de $[100,500]$ e $[2400,2500]$.

O valor ótimo $N = 2898.326$ encontra-se próximo a vizinhança do segundo intervalo;

6. para c (Figura 21f), observa-se picos de frequência em $[15,20]$ e c próximos a 30. O valor ótimo $c = 22.7724$ ocorre na vizinhança do intervalo, que corresponde a cerca de 40% de ocorrência dos valores estimados;
7. para α (Figura 21g), nota-se que cerca de 90% dos valores convergem para o intervalo $[0.9,0.92]$, com quase 40% de probabilidade para valores mais próximos de $\alpha = 0.9$;
8. O número de iterações não passou de 100 em quase 80% das simulações realizadas (Figura 21h).

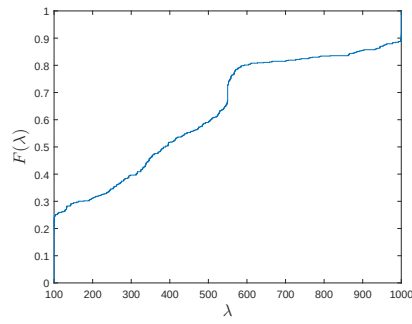
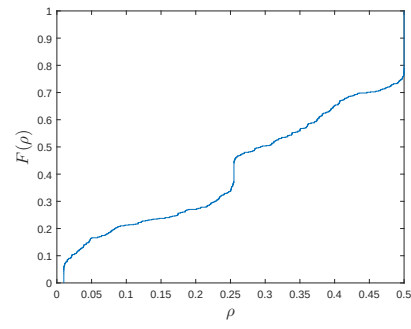
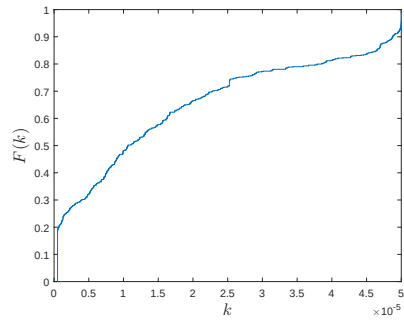
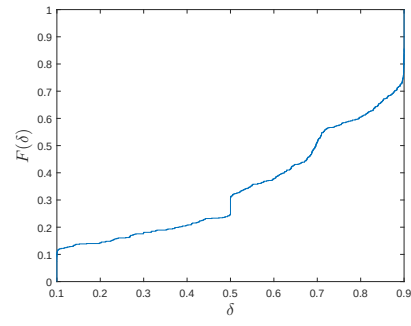
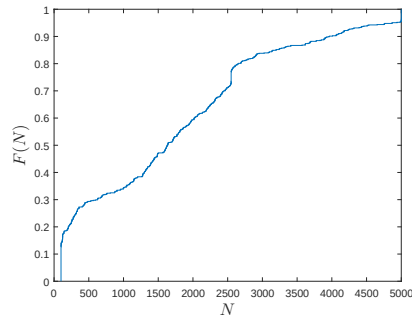
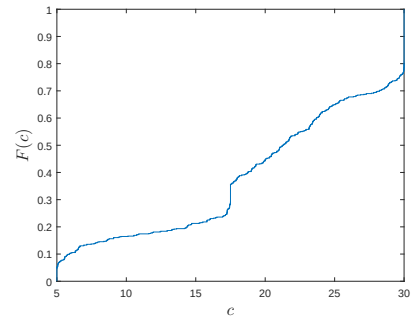
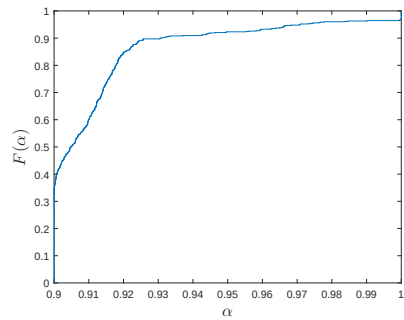
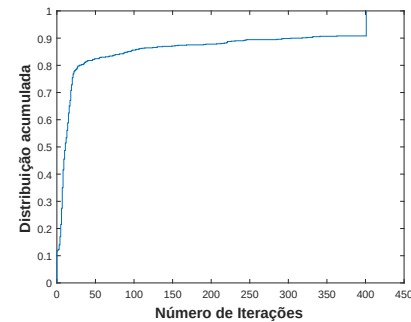
Na Figura 22 são exibidas as distribuições acumuladas e as respectivas probabilidades de ocorrência, registradas no caso do paciente B. Nota-se que:

1. para λ (Figura 22a), quase não há convergência para valores abaixo de 100. cerca de 50% dos dados encontram-se sob o intervalo $[100,600]$, onde nota-se concentração próximo de $\lambda = 550$;
2. para ρ (Figura 22b), a distribuição assemelha-se ao caso encontrado para o paciente A, tendo picos registrados abaixo de $\rho = 0.05$, próximo de $\rho = 0.25$ e em $\rho = 0.5$;
3. para k (Figura 22c), cerca de 70% dos valores estão concentrados até a vizinhança de $k = 3 \times 10^{-5}$, indicando leve deslocamento quando comparado ao caso do paciente A;
4. para δ (Figura 22d), destaca-se a concentração de quase 20% dos valores em $\delta = 0.1$ e cerca de 30% em torno de $\delta = 0.9$;
5. para N (Figura 22e), a distribuição assemelha-se ao caso do paciente A, observando-se que quase 70% dos dados encontram-se abaixo de $N = 2500$;

6. para c (Figura 22f), a faixa de intervalo $[8,16]$ concentra os maiores picos observados, bem como representa cerca de 30% dos dados;
7. para α (Figura 22g), há um destaque significativo para valores de α próximos de 1. Aqui é possível identificar que o método indica que o operador de ordem inteira e sua vizinhança são majoritariamente acionados quando da perturbação pelo algoritmo estimador de parâmetros;
8. O número de iterações (Figura 22h) indica que quase 90% das simulações não ultrapassaram 100 iterações.

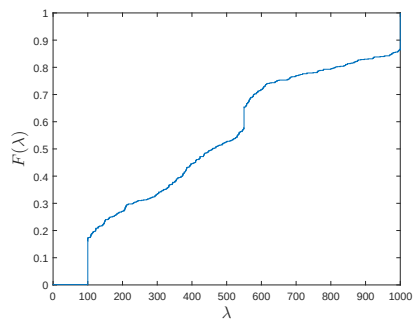
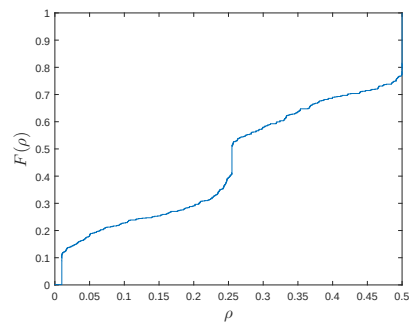
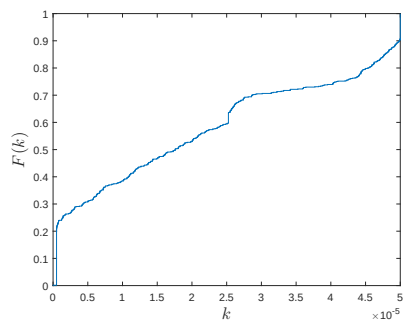
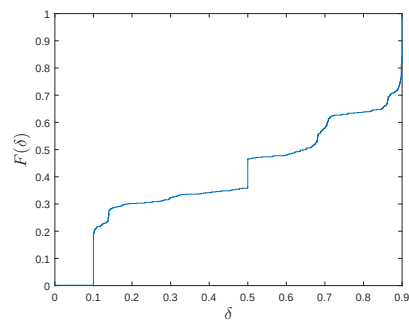
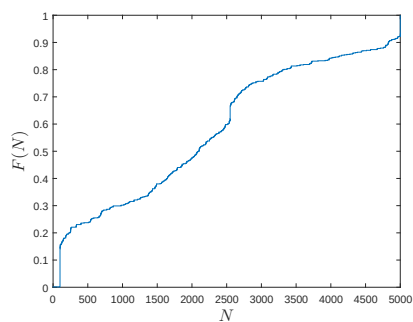
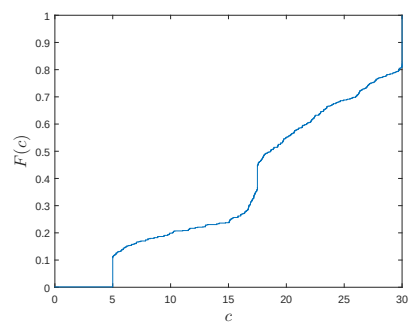
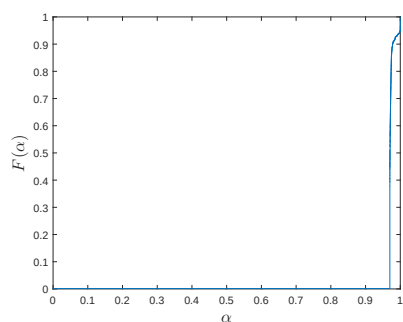
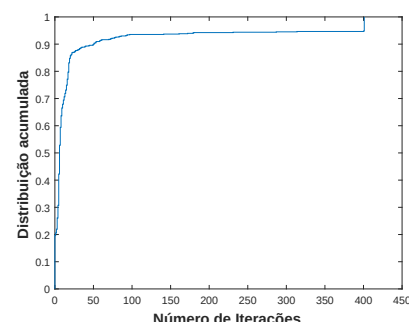
Por fim, na Figura 23 são apresentadas as probabilidades registradas no caso do paciente C. Nota-se que:

1. para λ (Figura 23a), nota-se que pouco mais de 10% dos dados estão concentrados em torno de $\lambda = 100$, tendo a região central $\lambda = 550$ novamente picos de concentração registrados;
2. para ρ (Figura 23b), nota-se que poucos picos probabilísticos foram registrados, sendo os principais observados em torno de $\rho = 0.9$;
3. para k (Figura 23c), cerca de 65% dos dados encontram-se abaixo de $k = 10^{-5}$;
4. para δ (Figura 23d), picos em torno de 25% e 30% são observados, respectivamente, na vizinhança de $\delta = 0.1$ e $\delta = 0.9$;
5. para N (Figura 23e), destaca-se que para $500 < N < 1250$ há concentração de quase 40% dos dados;
6. para c (Figura 23f), a faixa central continua registrando picos significativos;
7. para α (Figura 23g), o algoritmo concentrou as estimativas em torno de 20% em torno de $\alpha = 0.9$ e em torno de $\alpha = 1$;
8. O número de iterações (Figura 23h) indica que quase 85% das rodadas apresentaram menos de 200 iterações.

(a) λ (b) ρ (c) k (d) δ (e) N (f) c (g) α 

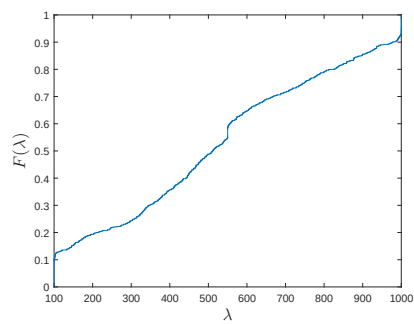
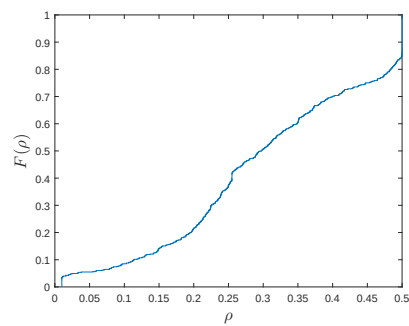
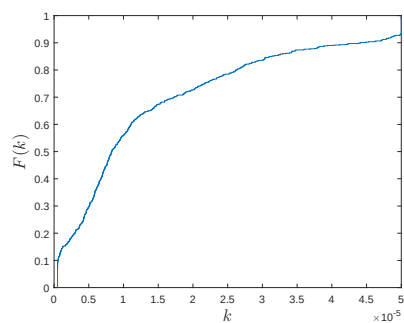
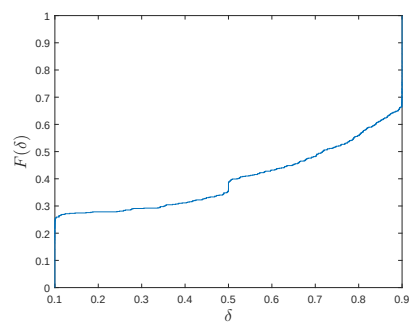
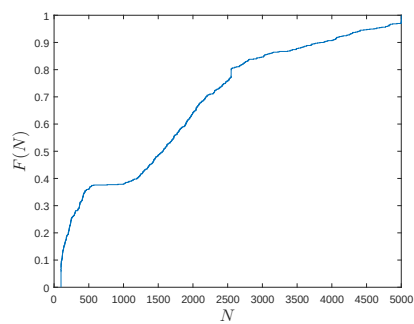
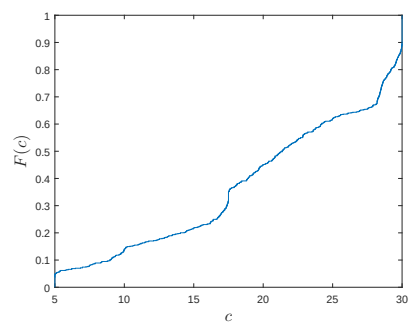
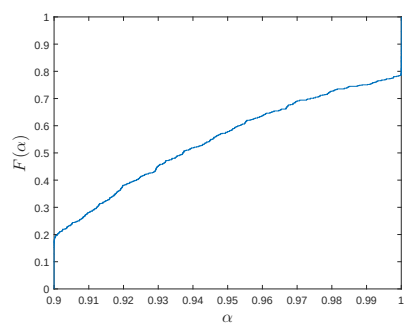
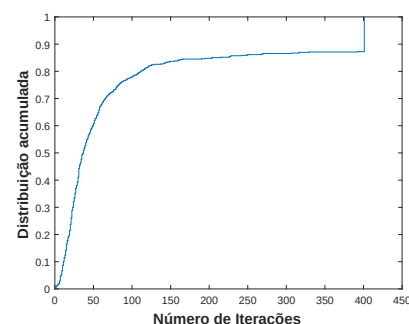
(h) Iterações

Figura 21: Funções de distribuição acumulada: Paciente A.

(a) λ (b) ρ (c) k (d) δ (e) N (f) c (g) α 

(h) Iterações

Figura 22: Funções de distribuição acumulada: Paciente B.

(a) λ (b) ρ (c) k (d) δ (e) N (f) c (g) α 

(h) Iterações

Figura 23: Funções de distribuição acumulada: Paciente C.

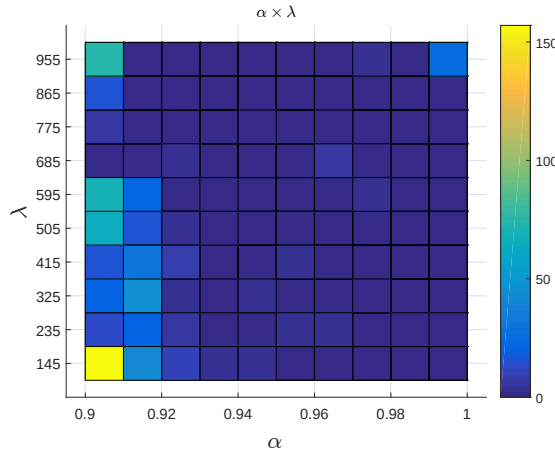
5.2.5 Mapas de calor

As funções de distribuição de probabilidade, exibidas anteriormente, constataam a forma como os valores ótimos dos parâmetros acumulam-se em determinados intervalos, segundo a estratégia computacional adotada. Contudo, é necessário destacar que tais resultados estão relacionados à ordem da derivada fracionária de Caputo adotada em cada processo iterativo. Deste modo, se faz necessária uma análise conjunta da distribuição de frequência dos valores ótimos em função de cada operador $0 < \alpha < 1$ estimado. Exibimos, assim, os mapas de calor $\alpha \times a$ com $a \in \{\lambda, \rho, k, \delta, N, c\}$.

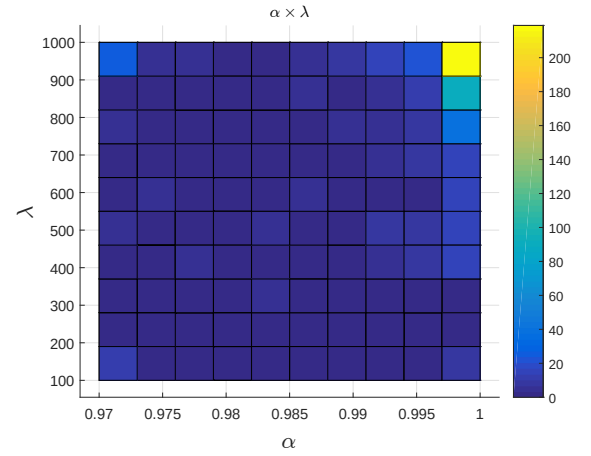
As Figuras 24, 25, 26, 27, 28 e 29 exibem os resultados da análise proposta. Nota-se que:

1. Para $a = \lambda$, o mapa de calor indica que no caso do Paciente A, o intervalo $[505, 595]$ e o valor 955 apresentam as maiores frequências, sempre associados a $\alpha \in [0.9, 0.91]$. Para o Paciente B, o intervalo $[900, 1000]$ apresenta maior frequência para α próximo de 1. Para o Paciente C, nota-se que diversos intervalos apresentam equilíbrio de distribuição e frequência, sendo $[900, 100]$ o intervalo de maior frequência, associado a $\alpha \in [0.9, 0.91]$.
2. Para $a = \rho$, os resultados dos Pacientes A e C apresentam o intervalo $[0.45, 0.5]$ com maiores frequências, relacionados a $\alpha \in [0.9, 0.91]$. Já o resultado dos Paciente B, sugere que o intervalo ótimo está em valores vizinhos à 0.05, sendo o operador de ordem inteira o mais frequente.
3. Para $a = k$ há a predominância de valores próximos a 0.5×10^{-5} , para os três casos, sendo A e C relacionados mais fortemente ao operador de ordem fracionária e B relacionado ao operador de ordem inteira.
4. Para $a = \delta$, destaca-se que os extremos do intervalo escolhido para o parâmetro apresentam picos de frequência, associados a α na vizinhança de 1.

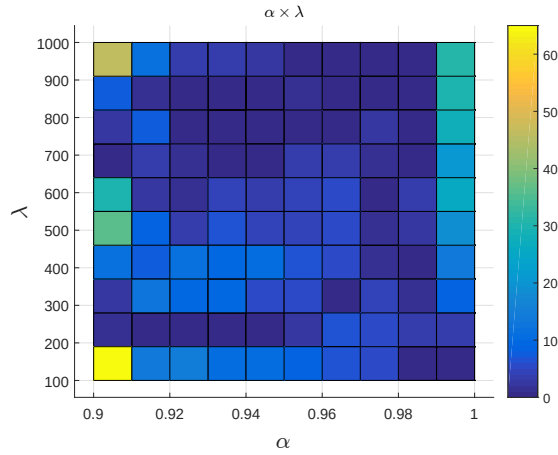
5. Para $a = N$ nota-se que, no caso em que há possíveis negligências no TARV (Paciente B), os valores de pico concentram-se em $[835, 1815]$.
6. Para $a = c$ destaca-se que o intervalo de maior frequência está relacionado aos extremos do intervalo escolhido para a ordem da derivada de Caputo, isto, tanto α mais próximo de 1 quanto mais próximo de 0.9 são valores possíveis para ocorrência de mínimos locais para o problema de mínimos quadrados.



(a) Paciente A

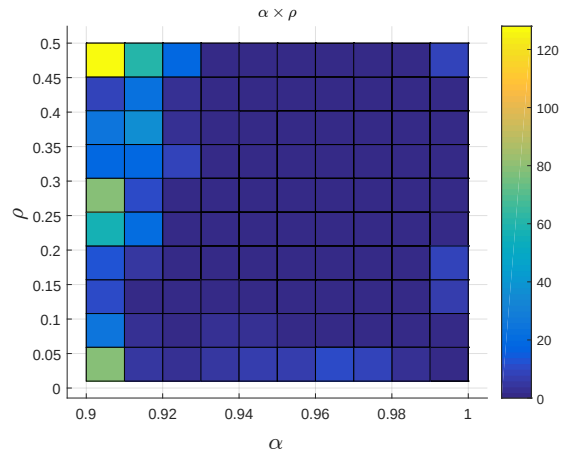


(b) Paciente B

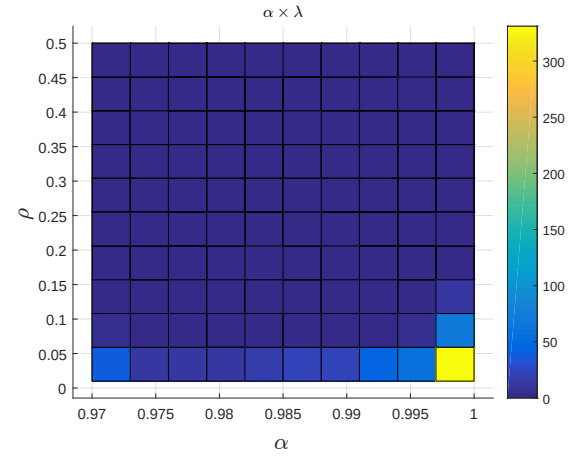


(c) Paciente C

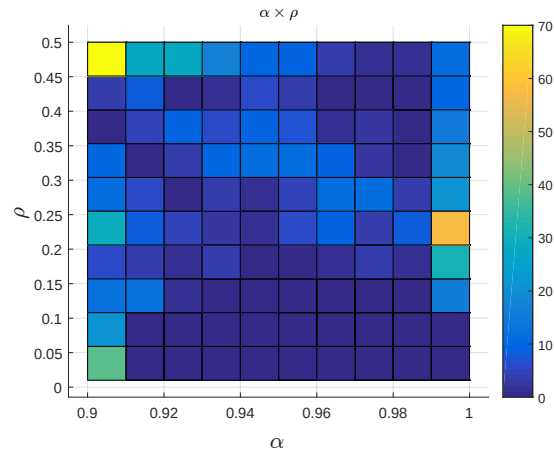
Figura 24: Mapas de calor para $\alpha \times \lambda$



(a) Paciente A

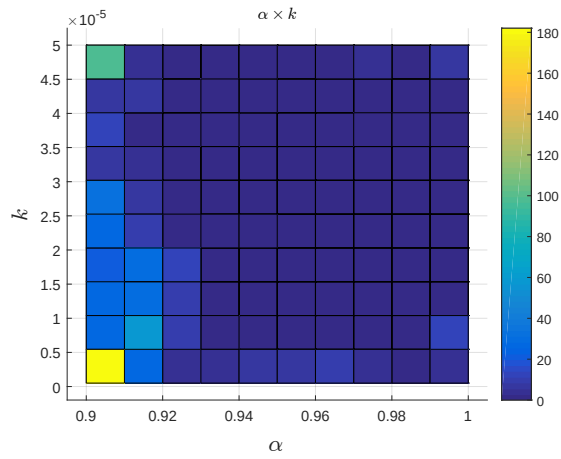


(b) Paciente B

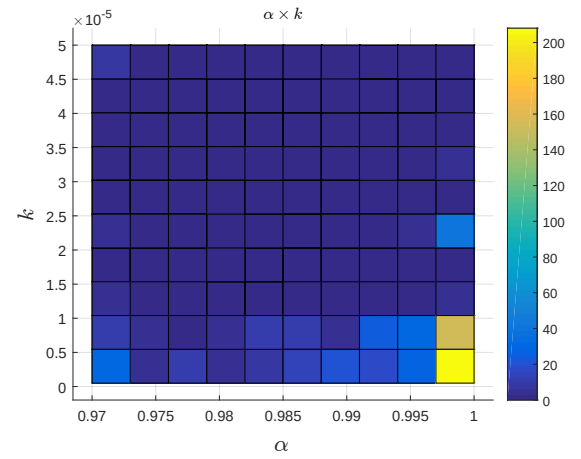


(c) Paciente C

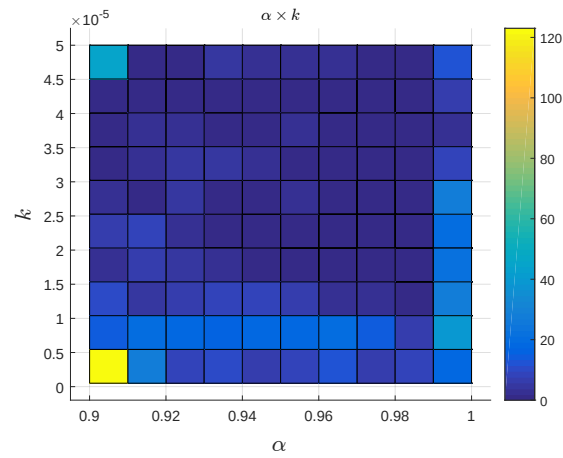
Figura 25: Mapas de calor para $\alpha \times \rho$.



(a) Paciente A

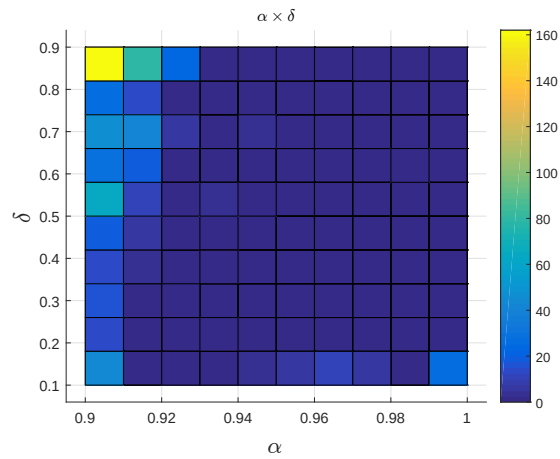


(b) Paciente B

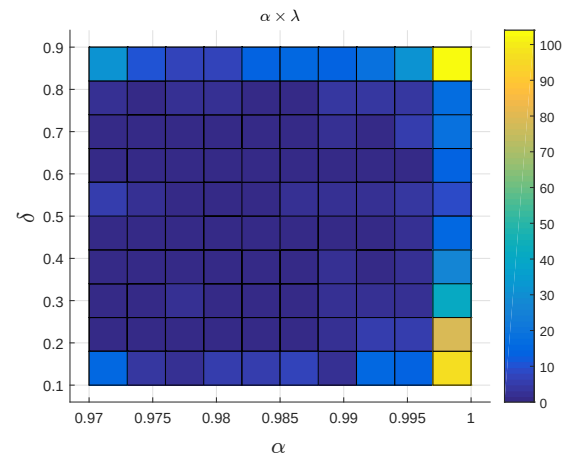


(c) Paciente C

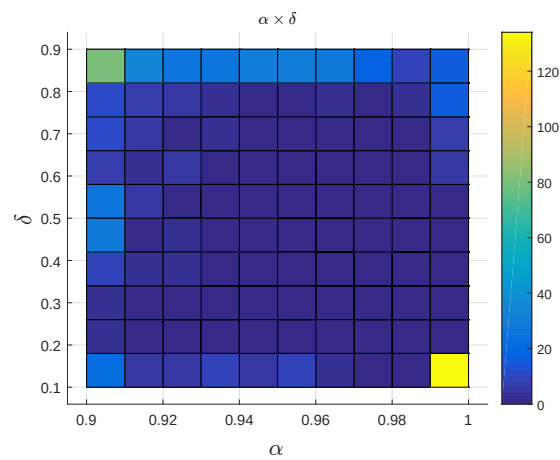
Figura 26: Mapas de calor para $\alpha \times k$.



(a) Paciente A

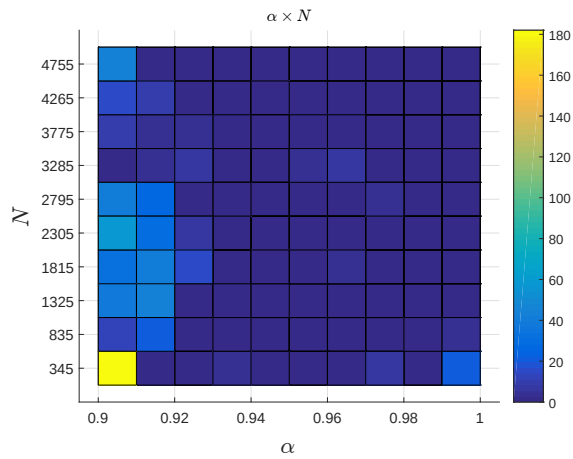


(b) Paciente B

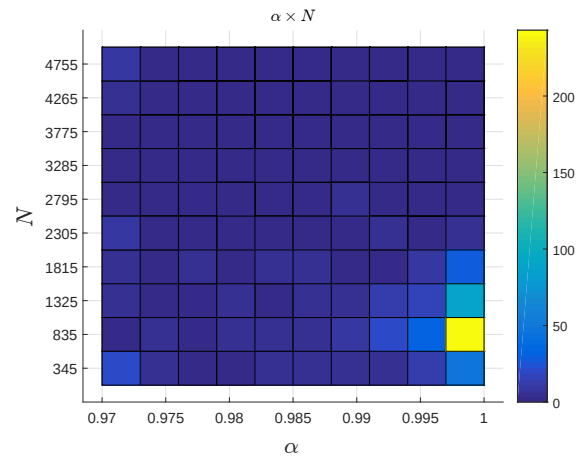


(c) Paciente C

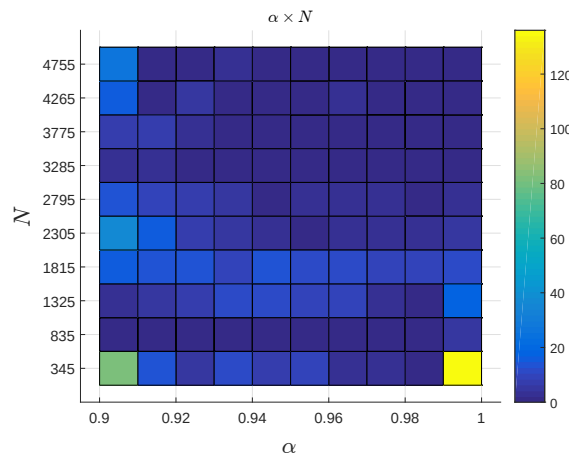
Figura 27: Mapas de calor para $\alpha \times \delta$.



(a) Paciente A



(b) Paciente B



(c) Paciente C

Figura 28: Mapas de calor para $\alpha \times N$.

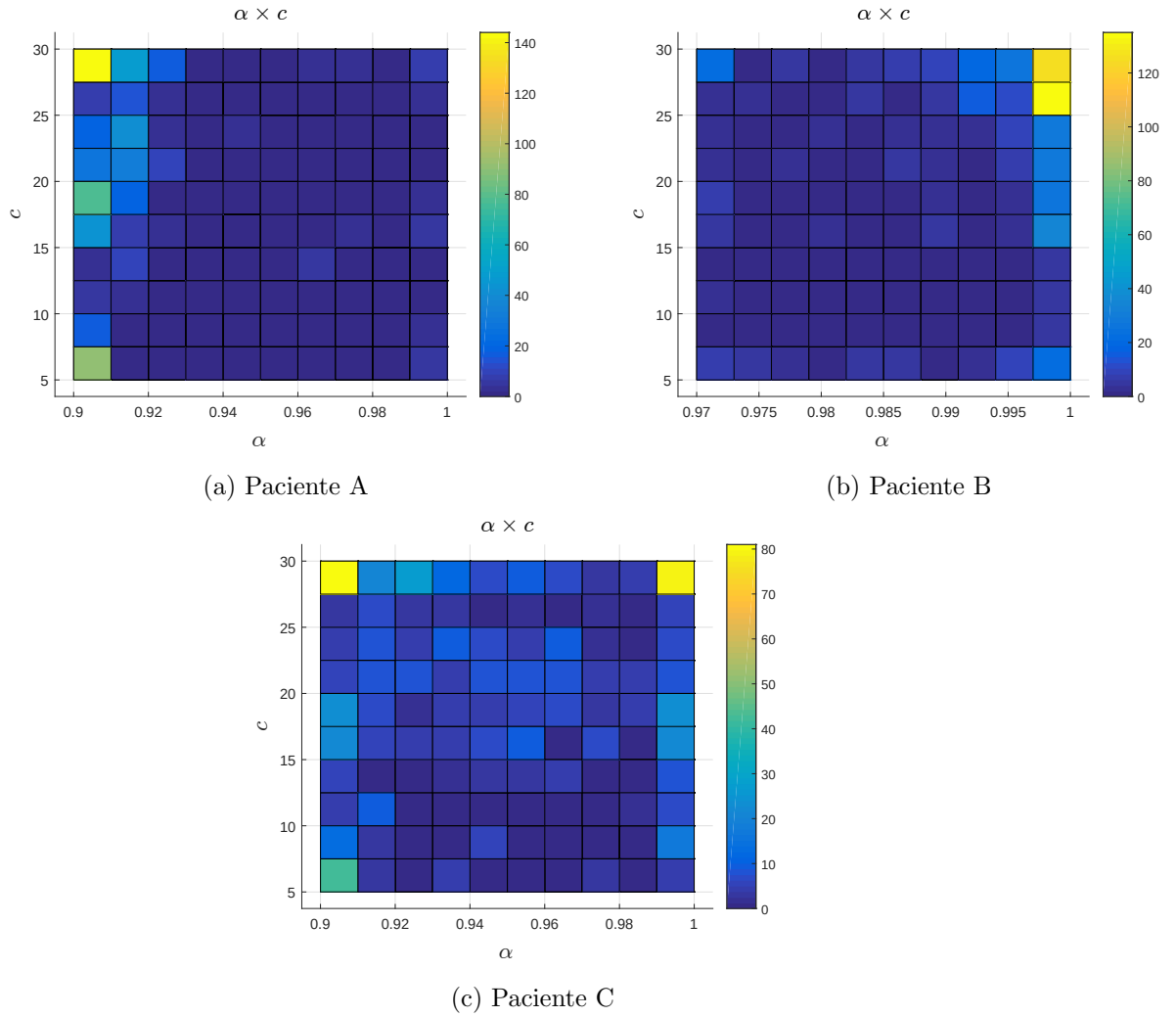


Figura 29: Mapas de calor para $\alpha \times c$.

Considerações finais

O presente estudo reviu a modelagem matemática do HIV na perspectiva da teoria clássica dos sistemas dinâmicos, bem como modelou e analisou matematicamente o problema sob a perspectiva do cálculo fracionário.

No modelo clássico escolhido, foram revisados importantes resultados acerca dos pontos de equilíbrio $E_0, \bar{E}$ do sistema, da análise de estabilidade, do número reprodutivo básico R_0 e as contribuições da modelagem compartimental do HIV ao longo das últimas décadas.

Os principais tópicos da teoria do Cálculo Fracionário foram apresentados e revisados como uma alternativa possível à modelagem clássica do HIV. Um modelo inédito que utiliza conceitos do cálculo fracionário, em especial a derivada fracionária de Caputo e a reparametrização do modelo clássico, foi proposto. Novos resultados acerca dos pontos de equilíbrio fracionários, o número reprodutivo básico fracionário, bem como a análise de estabilidade fracionária foram apresentados, tendo suas aplicações relacionadas à dinâmica do HIV.

A partir de dados reais de pacientes com e sem supressão viral, foram realizadas estimações de parâmetros com diferentes estratégias computacionais, a partir de ortotopos com 6 e 7 intervalos paramétricos, sem e com a presença da derivada fracionária de Caputo α , respectivamente.

Utilizou-se como critério de avaliação das simulações resultantes dos modelos o índice de correlação intraclasse. Uma proposta de discussão do ICC junto da análise de sinuosidades das simulações numéricas foi proposta, no contexto da dinâmica do HIV, considerando os ganhos qualitativos que podem ser observados juntamente ao desempenho quantitativo das simulações.

A partir da metodologia proposta, foi possível investigar as regiões de maior ocorrência de convergência para mínimos locais a partir do problema de mínimos quadrados não lineares, como uma estratégia de problema inverso.

Como indicam os resultados estatísticos, é possível dar continuidade ao presente estudo, considerando dados de paciente portadores do HIV coletados a partir de um estudo controlado, no sentido de propor a reformulação dos intervalos de existência para cada parâmetro biológico, segundo cada tipo de resposta imune ao tratamento antirretroviral, utilizando a metodologia proposta.

O presente estudo pode ser refinado pelo uso de modelos que consi-

derem o termo explícito da eficácia do TARV segundo os inibidores de transcriptase reversa, protease, integrase e suas combinações, a existência de compartimentos latentes, o *delay* característico da resposta imunológica, bem como termos biológicos relacionados a capacidade de suporte das populações, termos de cura viral, e o estudo da fase relacionada à erradicação do vírus quando da persistência da carga viral indetectável, sendo estas questões promissoras para o desenvolvimento de ferramentas de apoio ao médico infectologista no acompanhamento da infecção do HIV.

Por fim, esperamos que este trabalho abra novos caminhos por uma série de fatores, seja pelos dados reais que podem servir como base de outras análises, seja pelo uso original do Cálculo Fracionário como ferramenta para refinar a descrição de fenômenos diversos ou ainda pela pesquisa de estratégias computacionais eficazes no contexto da estimação de parâmetros biológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, E.; EL-SAYED, A.; EL-SAKA, H. A. On some Routh–Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems. **Physics Letters A**, v.358, n.1, p.1–4, 2006.

AL-QAHTANI, A.; ALY, S.; ELAIW, A.; ELNAHARY, E. K. Stability of a modified within-host HIV dynamics model with antibodies. **Journal of Computational Analysis and Applications**, p.110, 2019.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious diseases of humans: dynamics and control**. Oxford University Press, 1992.

ARAFA, A.; RIDA, S.; KHALIL, M. Fractional modeling dynamics of HIV and CD4+ T-cells during primary infection. **Nonlinear Biomedical Physics**, v.6, n.1, p.1, 2012.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; BU, W.; TANG, Y. Effects of HIV infection on CD4+ T-cell population based on a fractional-order model. **Advances in Difference Equations**, v.2017, n.1, p.92, 2017.

ATANGANA, A. Application of fractional calculus to epidemiology. In: **Fractional Dynamics**, Sciendo Migration, 2015.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.-C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ET AL. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, n.4599, p.868–871, 1983.

BARTLETT, J. M.; STIRLING, D. A short history of the polymerase chain reaction. In: **PCR Protocols**, Springer, 2003.

BONNER, K.; MEZOCHOW, A.; ROBERTS, T.; FORD, N.; COHN, J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.64, n.1, p.74–78, 2013.

BOUKHOUIMA, A.; HATTAF, K.; YOUSFI, N. Dynamics of a fractional order HIV infection model with specific functional response and cure rate. **International Journal of Differential Equations**, v.2017, 2017.

BRASIL, M. D. S. Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2018.

CALLAWAY, D. S.; PERELSON, A. S. HIV-1 infection and low steady state viral loads. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.64, n.1, p.29–64, 2002.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C. Cálculo fracionário, Editora Livraria da Física. **São Paulo, Brasil**, 2015.

CHANG, L. W.; SERWADDA, D.; QUINN, T. C.; WAWER, M. J.; GRAY, R. H.; REYNOLDS, S. J. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. **The Lancet Infectious Diseases**, v.13, n.1, p.65–76, 2013.

CHOPRA, N. K.; NI, H.; LIM, V. Past Present and Future Status of HIV-AIDS Pandemic Problem in World. **Microbiology e Infectious Diseases**, v.3, n.1, p.1–6, 2019.

CICCHETTI, D. V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. **Psychological Assessment**, v.6, n.4, p.284, 1994.

CULSHAW, R. V.; RUAN, S. A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells. **Mathematical Biosciences**, v.165, n.1, p.27–39, 2000.

DALY, L.; BOURKE, G. J. **Interpretation and uses of medical statistics**. John Wiley & Sons, 2008.

DHAR, M.; SAMADDAR, S.; BHATTACHARYA, P.; UPADHYAY, R. K. Viral dynamic model with cellular immune response: A case study of HIV-1 infected humanized mice. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, p.1–14, 2019.

DIETHELM, K. A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever. **Nonlinear Dynamics**, v.71, n.4, p.613–619, 2013.

DIETHELM, K.; FREED, A. D. The FracPECE subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order. **Forschung und Wissenschaftliches Rechnen**, v.1999, p.57–71, 1998.

DING, Y.; YE, H. A fractional-order differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells. **Mathematical and Computer Modelling**, v.50, n.3-4, p.386–392, 2009.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. SIAM, 2005.

FAHEY, J. L.; TAYLOR, J. M.; DETELS, R.; HOFMANN, B.; MELMED, R.; NISHANIAN, P.; GIORGI, J. V. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. **New England Journal of Medicine**, v.322, n.3, p.166–172, 1990.

FORD, N.; MEINTJES, G.; POZNIAK, A.; BYGRAVE, H.; HILL, A.; PETER, T.; DAVIES, M.-A.; GRINSZTEJN, B.; CALMY, A.; KUMARASAMY, N.; ET AL. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. **The Lancet Infectious Diseases**, v.15, n.2, p.241–247, 2015.

GALE, H. B.; GITTERMAN, S. R.; HOFFMAN, H. J.; GORDIN, F. M.; BENATOR, D. A.; LABRIOLA, A. M.; KAN, V. L. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count

monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μL and HIV-1 suppression? **Clinical Infectious Diseases**, v.56, n.9, p.1340–1343, 2013.

GALEONE, L.; GARRAPPA, R. Fractional Adams–Moulton methods. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.79, n.4, p.1358–1367, 2008.

GAO, G.-H.; SUN, H.-W.; SUN, Z.-Z. Stability and convergence of finite difference schemes for a class of time-fractional sub-diffusion equations based on certain superconvergence. **Journal of Computational Physics**, v.280, p.510–528, 2015.

GIRARD, P.-M.; NELSON, M.; MOHAMMED, P.; HILL, A.; VAN DELFT, Y.; MOECKLINGHOFF, C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? **Aids**, v.27, n.17, p.2759–2763, 2013.

GIRAUDEAU, B. Negative values of the intraclass correlation coefficient are not theoretically possible. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.49, n.10, p.1205, 1996.

GOEDERT, J. J.; BIGGAR, R. J.; MELBYE, M.; MANN, D. L.; WILSON, S.; GAIL, M. H.; GROSSMAN, R. J.; DIGIOIA, R. A.; SANCHEZ, W. C.; WEISS, S. H.; ET AL. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. **The Journal of The American Medical Association**, v.257, n.3, p.331–334, 1987.

GÓMEZ, F.; ROSALES, J.; GUÍA, M. RLC electrical circuit of non-integer order. **Open Physics**, v.11, n.10, p.1361–1365, 2013.

GÓMEZ-AGUILAR, J.; RAZO-HERNÁNDEZ, R.; GRANADOS-LIEBERMAN, D. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. **Revista Mexicana de Física**, v.60, n.1, p.32–38, 2014.

GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus. In: **Fractals and fractional calculus in continuum mechanics**, Springer, 1997.

GROSSMAN, Z.; POLIS, M.; FEINBERG, M. B.; GROSSMAN, Z.; LEVI, I.; JANKELEVICH, S.; YARCHOAN, R.; BOON, J.; DE WOLF, F.; LANGE, J. M.; ET AL. Ongoing HIV dissemination during HAART. **Nature Medicine**, v.5, n.10, p.1099, 1999.

GULICK, R. M.; MELLORS, J. W.; HAVLIR, D.; ERON, J. J.; GONZALEZ, C.; MCMAHON, D.; RICHMAN, D. D.; VALENTINE, F. T.; JONAS, L.; MEIBOHM, A.; ET AL. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, v.337, n.11, p.734–739, 1997.

HAN, J.; MU, W.; ZHAO, H.; HAO, Y.; SONG, C.; ZHOU, H.; SUN, X.; LI, G.; DAI, G.; ZHANG, Y.; ET AL. HIV-1 low-level viremia affects T-cell activation rather than T-cell development in school-age children, adolescents, and young adults during antiretroviral therapy. **International Journal of Infectious Diseases**, p.210–217, 2019.

HANSSON, D.; LEUNG, K.; BRITTON, T.; STRÖMDAHL, S. A dynamic network model to disentangle the roles of steady and casual partners for HIV transmission among MSM. **Epidemics**, 2019.

HARRIGAN, R. Measuring viral load in the clinical setting. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.10, p.S34–40, 1995.

HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the stage: host invasion by HIV. **Nature Reviews Immunology**, v.8, n.6, p.447, 2008.

HO, D. D. Viral counts count in HIV infection. **Science**, v.272, n.5265, p.1124–1125, 1996.

HO, D. D.; NEUMANN, A. U.; PERELSON, A. S.; CHEN, W.; LEONARD, J. M.; MARKOWITZ, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, v.373, n.6510, p.123, 1995.

HOCKETT, R. D.; KILBY, J. M.; DERDEYN, C. A.; SAAG, M. S.; SILLERS, M.; SQUIRES, K.; CHIZ, S.; NOWAK, M. A.; SHAW, G. M.; BUCY, R. P. Constant mean viral copy number per infected cell in tissues regardless of high, low, or undetectable plasma HIV RNA. **Journal of Experimental Medicine**, v.189, n.10, p.1545–1554, 1999.

HOLTE, S. E.; MELVIN, A. J.; MULLINS, J. I.; TOBIN, N. H.; FRENKEL, L. M. Density-dependent decay in HIV-1 dynamics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.41, n.3, p.266–276, 2006.

JAJARMI, A.; BALEANU, D. A new fractional analysis on the interaction of HIV with CD4+ T-cells. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.113, p.221–229, 2018.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME, U.; ET AL. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. **Geneva: Unaids**, 2014.

JONES, E.; ROEMER, P.; RAGHUPATHI, M.; PANKAVICH, S. Analysis and simulation of the three-component model of HIV dynamics. **arXiv:1312.3671**, 2013.

KIM, H. A Study on Modeling HIV Infection Dynamics., 2018. Tese (Doutorado) - Universidade Nacional de Seul.

KIRSCHNER, D.; LENHART, S.; SERBIN, S. Optimal control of the chemotherapy of HIV. **Journal of mathematical biology**, v.35, n.7, p.775–792, 1997.

KOENIG, S. P. Necessary but not Sufficient: The Need for Innovative Strategies to Enhance Retention and Viral Suppression after Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, p.1–3, 2019.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **Journal of Chiropractic Medicine**, v.15, n.2, p.155–163, 2016.

KOZINER, B.; DENNY, T.; MYSKOWSKI, P.; KRIS, M.; SAFAI, B. Opportunistic infections and Kaposi Sarcoma in homosexual men. **New England Journal Of Medicine**, v.306, n.15, p.933–934, 1982.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F.; CAMARGO, R. Análise do Método Multi-Passos com Transformada Diferencial Generalizada na Modelagem Fracionária. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v.20, n.1, p.133, 2019.

LI, C.; MA, Y. Fractional dynamical system and its linearization theorem. **Nonlinear Dynamics**, v.71, n.4, p.621–633, 2013.

LI, C.; TAO, C. On the fractional Adams method. **Computers & Mathematics with Applications**, v.58, n.8, p.1573–1588, 2009.

LI, Y.; CHEN, Y.; PODLUBNY, I. Mittag–Leffler stability of fractional order nonlinear dynamic systems. **Automatica**, v.45, n.8, p.1965–1969, 2009.

LIN, W. Global existence theory and chaos control of fractional differential equations. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.332, n.1, p.709–726, 2007.

MACHADO, J. T.; KIRYAKOVA, V.; MAINARDI, F. Recent history of fractional calculus. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.16, n.3, p.1140–1153, 2011.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. **Computational Engineering in Systems Applications**, v.2, p.963–968, 1996.

MATIGNON, D. . In: STABILITY PROPERTIES FOR GENERALIZED FRACTIONAL DIFFERENTIAL SYSTEMS, 1998. ; resumos. EDP Sciences, 1998. 145–158.

MCGRAW, K. O.; WONG, S. P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. **Psychological Methods**, v.1, n.1, p.30, 1996.

MERSON, M. H.; O'MALLEY, J.; SERWADDA, D.; APISUK, C. The history and challenge of HIV prevention. **The Lancet**, v.372, n.9637, p.475–488, 2008.

MITTLER, J. E.; MARKOWITZ, M.; HO, D. D.; PERELSON, A. S. Improved estimates for HIV-1 clearance rate and intracellular delay. **Aids**, v.13, n.11, p.1415, 1999.

NOWAK, M.; MAY, R. M. **Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology**. Oxford University Press, 2000.

ODIBAT, Z. M.; SHAWAGFEH, N. T. Generalized Taylor's formula. **Applied Mathematics and Computation**, v.186, n.1, p.286–293, 2007.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD 4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological Reviews**, v.254, n.1, p.54–64, 2013.

PERELSON, A. S. Modeling the interaction of the immune system with HIV. In: **Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology**, Springer, 1989.

PERELSON, A. S.; ESSUNGER, P.; CAO, Y.; VESANEN, M.; HURLEY, A.; SAKSELA, K.; MARKOWITZ, M.; HO, D. D. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. **Nature**, v.387, n.6629, p.188, 1997.

PERELSON, A. S.; KIRSCHNER, D. E.; DE BOER, R. Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells. **Mathematical Biosciences**, v.114, n.1, p.81–125, 1993.

PERELSON, A. S.; NEUMANN, A. U.; MARKOWITZ, M.; LEONARD, J. M.; HO, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**, v.271, n.5255, p.1582–1586, 1996.

PERKO, L. **Differential equations and dynamical systems**. Springer, 2013.

PHILLIPS, A. N.; STASZEWSKI, S.; WEBER, R.; KIRK, O.; FRANCIOLI, P.; MILLER, V.; VERNAZZA, P.; LUNDGREN, J. D.; LEDERGERBER, B.; STUDY, S. H. C.; ET AL. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. **The Journal of The American Medical Association**, v.286, n.20, p.2560–2567, 2001.

PIERSON, T.; MCARTHUR, J.; SILICIANO, R. F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. **Annual Review of Immunology**, v.18, n.1, p.665–708, 2000.

POLK, B. F.; FOX, R.; BROOKMEYER, R.; KANCHANARAKSA, S.; KASLOW, R.; VISSCHER, B.; RINALDO, C.; PHAIR, J. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. **New England Journal of Medicine**, v.316, n.2, p.61–66, 1987.

RATNER, L. HIV life cycle and genetic approaches. **Perspectives in drug discovery and design**, v.1, n.1, p.3–22, 1993.

ROBERTS, M. G.; HEESTERBEEK, J. Characterizing the next-generation matrix and basic reproduction number in ecological epidemiology. **Journal of Mathematical Biology**, v.66, n.4-5, p.1045–1064, 2013.

ROCHA, D.; GOUVEIA, S.; PINTO, C.; SCOTTO, M.; TAVARES, J. N.; VALADAS, E.; CALDEIRA, L. F. On the parameters estimation of HIV dynamic models. **REVSTAT–Statistical Journal**, v.17, n.2, p.209–222, 2019.

RONG, L.; GILCHRIST, M. A.; FENG, Z.; PERELSON, A. S. Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance: trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility. **Journal of Theoretical Biology**, v.247, n.4, p.804–818, 2007.

RONG, L.; PERELSON, A. S. Asymmetric division of activated latently infected cells may explain the decay kinetics of the HIV-1 latent reservoir and intermittent viral blips. **Mathematical Biosciences**, v.217, n.1, p.77–87, 2009a.

RONG, L.; PERELSON, A. S. Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips. **Journal of Theoretical Biology**, v.260, n.2, p.308–331, 2009b.

RUTHERFORD, G. W.; ANGLEMYER, A.; EASTERBROOK, P. J.; HORVATH, T.; VITORIA, M.; PENAZZATO, M.; DOHERTY, M. C. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. **Aids**, v.28, p.S161–S169, 2014.

SABATIER, J.; AGRAWAL, O. P.; MACHADO, J. T. **Advances in fractional calculus**. Springer, 2007. 4v.

SATTENTAU, Q. J.; MOORE, J. P. The role of CD4 in HIV binding and entry. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v.342, n.1299, p.59–66, 1993.

SHAMPINE, L. F.; REICHEL, M. W.; KIERZENKA, J. A. Solving index-1 DAEs in MATLAB and Simulink. **SIAM Review**, v.41, n.3, p.538–552, 1999.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.1, n.1, p.a006841, 2011.

SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. **Psychological Bulletin**, v.86, n.2, p.420, 1979.

SOTOMAYOR, J. Equações diferenciais ordinárias. **Editora Livraria da Física**, 2011.

SPUDICH, S.; CLEMENTS, J. E. HIV persistence in the central nervous system during antiretroviral therapy: evidence and implications. **Aids**, v.33, p.S103–S106, 2019.

STOER, J.; BULIRSCH, R. **Introduction to numerical analysis**. Springer, 2013.

SZYMCZYK, M.; SZYMCZYK, P. Matlab and parallel computing. **Image Processing & Communications**, v.17, n.4, p.207–216, 2012.

TEODORO, G. S. Derivadas fracionárias: tipos e critérios de validade. http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/333303/1/Teodoro_GrazianeSales_D.pdf, 2019. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.

UNAIDS, J. U. N. P. O. H. Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets. **Global AIDS update**, 2017.

WANG, X. A simple proof of Descartes's rule of signs. **The American Mathematical Monthly**, v.111, n.6, p.525, 2004.

WHO. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach**. World Health Organization, 2016.

ZAYERNOURI, M.; MATZAVINOS, A. Fractional Adams–Bashforth/Moulton methods: An application to the fractional Keller–Segel chemotaxis system. **Journal of Computational Physics**, v.317, p.1–14, 2016.

ZHOU, X.; SONG, X.; SHI, X. A differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells with cure rate. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.342, n.2, p.1342–1355, 2008.