



IME - Instituto de  
Matemática e Estatística



USP - Universidade  
de São Paulo

# Estudo dos Pontos de Equilíbrio em Modelos Determinísticos da Dinâmica do HIV

*Ligia Belarmino da Silva*

MONOGRAFIA APRESENTADA AO  
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA  
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
BACHAREL EM MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL  
COM HABILITAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Área de concentração: Matemática Aplicada

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Joyce da Silva Bevilacqua

São Paulo - SP

2005

## **Agradecimentos**

Agradeço aos meus pais, Maria do Carmo e Antonio Carlos, e meu irmão, Daniel, que me deram muito apoio para entrar na faculdade e deram mais apoio ainda durante esta fase final.

Aos meus amigos e colegas de curso que me ajudaram compartilhando conhecimento. Um agradecimento especial ao Thiago que me deu força e apoio em todas as horas e teve paciência nos momentos difíceis.

Aos professores do IME-USP que contribuíram na minha formação, especialmente à professora Sônia Garcia, que deu todo o suporte necessário, e à professora Joyce Bevilacqua pela sua orientação neste trabalho.

À Cláudia Guedes que ajudou sempre que foi necessário e forneceu informações (imagens, programas, dados) relevantes à elaboração deste trabalho.

Obrigada a todas da Seção de Alunos pela atenção e agilidade nos momentos necessários.

Aos meus colegas de trabalho pela compreensão e confiança.

Agradeço a todos que de alguma forma tenham contribuído na realização deste trabalho ou em todo o decorrer do curso.

## Resumo

A maioria dos modelos determinísticos representa a infecção por HIV em torno de um estado de equilíbrio, considerando a quantidade de células TCD4+ sadias constante no tempo. Isso significa que esses modelos tratam apenas das dinâmicas das populações de vírus e das células TCD4+ infectadas. Entretanto, a dinâmica observada para as células TCD4+ sadias mostra um decréscimo significativo durante as primeiras semanas após a infecção, seguida de uma recuperação devido à ação do sistema imunológico, um longo período de estabilidade em torno de valores normais e um decréscimo final irreversível. O fim do período de estabilidade depende das condições particulares de cada paciente e, até o momento, sua causa é desconhecida.

Neste trabalho os pontos de equilíbrio serão estudados incluindo a dinâmica das células TCD4+ sadias. Os pontos de equilíbrio serão calculados através de métodos numéricos para solução de sistemas não-lineares de equações e classificados em função dos valores dos parâmetros definidos no sistema de equações diferenciais ordinárias. Mapas das regiões de estabilidade serão construídos para dois modelos diferentes, um deles incluindo droga-terapia.

## **Abstract**

Most of deterministic models represent the HIV infection around a steady state by considering the quantity of T CD4+ cells constant in time. It means that these models only consider the dynamic of the populations of virus and TCD4+ infected cells. However, the observed dynamic of the health TCD4+ cells shows a significant decrease during the first weeks after infection, followed by a fast recovery by the action of the immune system, a long period of stabilization around normal values and a final irreversible decrease. The end of the stable period depends on particular conditions of the patient and, until this moment, the cause is still unknown.

In this work the equilibrium points will be studied including the dynamic of the health TCD4+ cells. The equilibrium points will be calculated using numerical methods to solve the non-linear systems and classified in function of the values of the parameters of the ordinary differential equations. Maps of stable regions are constructed by two different models, one including drug-therapy.

# Índice

Introdução .....	1
1. Histórico do HIV - AIDS .....	1
2. AIDS no Brasil .....	2
Capítulo 1 – Modelos determinísticos para o HIV .....	7
1. Construção do modelo básico.....	7
2. Modelos que incorporam mais detalhes.....	12
2.1 Modelo 1 .....	12
2.2 Modelo2 .....	14
3. Parâmetros e condições iniciais.....	15
4. Importância.....	16
Capítulo 2 – Pontos de equilíbrio .....	17
1. Definição e classificação de ponto de equilíbrio.....	17
2. Técnica de classificação de ponto de equilíbrio .....	18
2.1 Funções de Liapunov (método direto).....	19
2.2 Linearização (método indireto).....	20
3. Determinação da estabilidade dos pontos de equilíbrio para Modelos 1 e 2.....	20
Capítulo 3 – Resolução numérica .....	23
1. Introdução.....	23
2. Método do ponto fixo .....	23
2.1 Método de Newton para uma variável.....	25
2.2 Método de Newton para sistemas.....	26
3. Implementação .....	27
4. Ajustes para outros modelos.....	30
Capítulo 4 – Resultados e simulações .....	31
1. Modelos estudados.....	31
2. Construção dos mapas .....	31
3. Variação dos parâmetros para o modelo 1 .....	34
3.1 Parâmetros $T_{\max}$ e $d_I$ .....	34
3.2 Parâmetros $T_{\max}$ e $k_1$ .....	35
3.3 Parâmetros $T_{\max}$ e $k_2$ .....	35
3.4 Parâmetros $T_{\max}$ e $N$ .....	36
3.5 Parâmetros $T_{\max}$ e $c$ .....	36
3.6 Parâmetros $d_I$ e $k_1$ .....	37

3.7 Parâmetros $d_T$ e $k_2$ .....	37
3.8 Parâmetros $d_T$ e $N$ .....	38
3.9 Parâmetros $d_T$ e $c$ .....	38
3.10 Parâmetros $k_1$ e $k_2$ .....	39
3.11 Parâmetros $k_1$ e $N$ .....	39
3.12 Parâmetros $k_1$ e $c$ .....	40
3.13 Parâmetros $N$ e $k_2$ .....	40
3.14 Parâmetros $k_2$ e $c$ .....	41
3.15 Parâmetros $N$ e $c$ .....	41
4. Variação dos parâmetros para o modelo 2 .....	42
4.1 Parâmetros $T_{\max}$ e $d_T$ .....	42
4.2 Parâmetros $T_{\max}$ e $k$ .....	43
4.3 Parâmetros $T_{\max}$ e $\eta_{TR}$ .....	43
4.4 Parâmetros $T_{\max}$ e $N$ .....	44
4.5 Parâmetros $T_{\max}$ e $c$ .....	44
4.6 Parâmetros $d_T$ e $k$ .....	45
4.7 Parâmetros $d_T$ e $\eta_{TR}$ .....	45
4.8 Parâmetros $d_T$ e $N$ .....	46
4.9 Parâmetros $d_T$ e $c$ .....	46
4.10 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $k$ .....	47
4.11 Parâmetros $N$ e $k$ .....	47
4.12 Parâmetros $k$ e $c$ .....	48
4.13 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $N$ .....	48
4.14 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $c$ .....	49
4.15 Parâmetros $N$ e $c$ .....	49
Conclusões e sugestões para a continuidade do trabalho .....	50
Apêndice 1 – Tabelas .....	51
Apêndice 2 – Teoremas e definições .....	52
1. Método de Newton para uma variável .....	52
2. Método do ponto fixo para várias variáveis .....	53
3. Método do Newton para várias variáveis .....	55
Referências bibliográficas .....	57

## Índice de figuras

Figura I.1: Esboço do ciclo de vida do HIV .....	2
Figura I.2: Casos de AIDS por ano de diagnóstico. Brasil, 1980-2004.....	3
Figura I.3: Óbitos por AIDS (número e taxa por 100.000 hab.) segundo ano do óbito e região de residência. Brasil, 1983-2003.....	4
Figura 1.1: Variação de células $T$ .....	7
Figura 1.2: Variação de células $T^*$ .....	8
Figura 1.3: Variação de vírus livres.....	9
Figura 1.4: Esboço do funcionamento do sistema imunológico.....	11
Figura 2.1: Classificação de Pontos de Equilíbrio .....	18
Figura 3.1: Método do Ponto fixo .....	24
Figura 3.2: Método de Newton.....	26
Figura 4.1: Variação do parâmetro $N$ para o modelo 1 .....	31
Figura 4.2: Variação de $T_{\max}$ e $dr$ .....	34
Figura 4.3 Variação de $T_{\max}$ e $k_1$ .....	35
Figura 4.4: Variação de $T_{\max}$ e $k_2$ .....	35
Ilustração 4.5: Variação de $T_{\max}$ e $N$ .....	36
Figura 4.6: Variação de $T_{\max}$ e $c$ .....	36
Figura 4.7: Variação de $dr$ e $k_1$ .....	37
Figura 4.8: Variação de $dr$ e $k_2$ .....	37
Figura 4.9: Variação de $dr$ e $N$ .....	38
Figura 4.10: Variação de $dr$ e $c$ .....	38
Figura 4.11: Variação de $k_1$ e $k_2$ .....	39
Figura 4.12: Variação de $k_1$ e $N$ .....	39
Figura 4.13: Variação de $k_1$ e $c$ .....	40
Figura 4.14: Variação de $N$ e $k_2$ .....	40
Figura 4.15: Variação de $k_2$ e $c$ .....	41
Figura 4.16: Variação de $N$ e $c$ .....	41
Figura 4.17: Variação de $T_{\max}$ e $dr$ .....	42
Figura 4.18: Variação de $T_{\max}$ e $k_1$ .....	43
Figura 4.19: Variação de $T_{\max}$ e $\eta_{TR}$ .....	43

Figura 4.20: Variação de $T_{\max}$ e $N$ .....	44
Figura 4.21: Variação de $T_{\max}$ e $c$ .....	44
Figura 4.22: Variação de $dr$ e $k$ .....	45
Figura 4.23: Variação de $dr$ e $\eta_{TR}$ .....	45
Figura 4.24: Variação de $dr$ e $N$ .....	46
Figura 4.25: Variação de $dr$ e $c$ .....	46
Figura 4.26: Variação de $\eta_{TR}$ e $k$ .....	47
Figura 4.27: Variação de $N$ e $k$ .....	47
Figura 4.28: Variação de $k$ e $c$ .....	48
Figura 4.29: Variação de $\eta_{TR}$ e $N$ .....	48
Figura 4.30: Variação de $\eta_{TR}$ e $c$ .....	49
Figura 4.31: Variação de $N$ e $c$ .....	49

## Índice de tabelas

Tabela 1.1: Parâmetros e constantes – modelo1 .....	13
Tabela 1.2: Parâmetros e constantes – modelo 2.....	15
Tabela 1.3: Condições iniciais – modelo 1.....	15
Tabela 1.4: Condições iniciais – modelo 2.....	16
Tabela 4.1: Pares de parâmetros para o modelo 1 .....	32
Tabela 4.2: Pares de parâmetros para o modelo 2 .....	32
Tabela A1.1: Variação nos parâmetros – modelo 1 .....	51
Tabela A2.2: Variação nos parâmetros – modelo 2 .....	51

# Introdução

## 1. Histórico do HIV - AIDS

Os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram reconhecidos no início da década de 80 devido ao surgimento de uma grande quantidade de diagnósticos de Sarcoma de Kaposi (SK), tipo de câncer que afeta a pele e os vasos sanguíneos e, de Pneumonia pelo *Pneumocystis carinii* (PPC) em pacientes com características em comum: sexo masculino, jovens e homossexuais precedentes de grandes cidades norte-americanas. Todos apresentavam uma deficiência severa no sistema imunológico. O *Centers for Disease control and Prevention* (CDC), o órgão da vigilância epidemiológica norte-americano, passou então a estudar a doença e definir o seu perfil clínico e epidemiológico.

Uma evidencia epidemiológica, em 1982, apontava para uma rota de transmissão sexual. Neste mesmo ano, alguns casos da doença foram observados entre hemofílicos, pessoas que receberam transfusão de sangue, viciados em drogas endovenosas e crianças nascidas de mães que tinham alto risco da doença, apontando ser o sangue também uma rota de transmissão e confirmando a suspeita de que havia um agente infeccioso envolvido. Em 1983, no *Instituto Pasteur*, na França, e nos *Institutos Nacionais de Saúde*, nos Estados Unidos, um retrovírus foi isolado e cultivado. O *Comitê para Taxonomia de Vírus* chamou o vírus da imunodeficiência adquirida humana (*Human Immunodeficiency Vírus – HIV*), o agente etiológico desta nova doença denominada de AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*.

O HIV é um retrovírus, ou seja, um vírus com ácido nucléico RNA de cadeia dupla. Possui em seu interior a enzima transcriptase reversa, necessária para a replicação e, em seu envoltório, são encontradas espículas que servem para afixação do vírus na célula hospedeira. Os principais alvos da infecção por HIV são os receptores CD4 encontrados nas células T auxiliares, nos macrófagos e nas células dendríticas. Após ter se fixado a esse receptor o vírus produz cópias do DNA a partir do seu RNA utilizando sua enzima transcriptase reversa. Este DNA é transportado ao núcleo celular onde, com a ajuda da enzima integrase, incorpora o DNA viral, denominado provírus, ao material genético do hospedeiro, como mostrado na Figura I.1 retirada de [1].

Este provírus pode permanecer inativo por longo tempo, caracterizando a infecção latente, e dessa forma o sistema imunológico não consegue detectá-lo. A infecção ativa é caracterizada quando o DNA viral controla a produção de novos vírus que brotam da célula do hospedeiro.

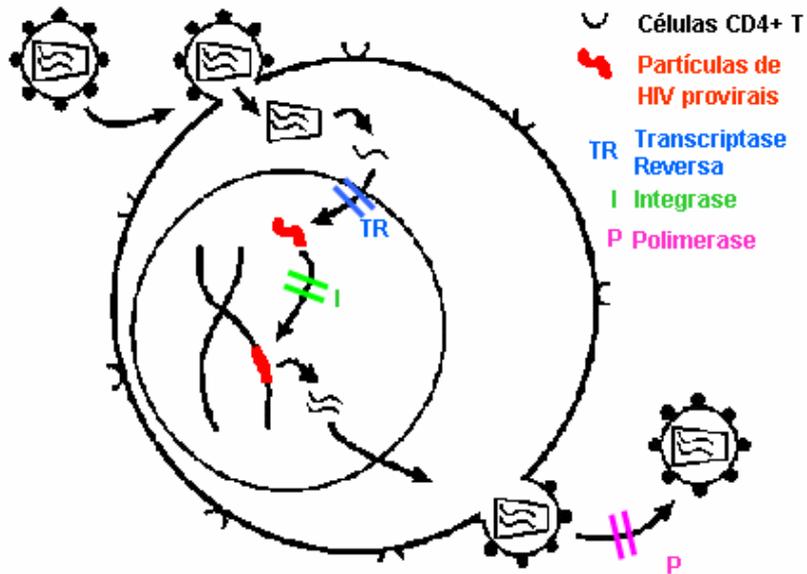


Figura 0.1: Esboço do ciclo de vida do HIV

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), órgão do Serviço de Saúde Pública americano, classifica o progresso das infecções por HIV baseado na contagem da população de células T CD4+. Quando a contagem destas células, que é normalmente em torno de  $1000 \text{ mm}^{-3}$ , atinge  $200 \text{ mm}^{-3}$  ou fica abaixo deste valor em um paciente infectado por HIV, então esta pessoa é diagnosticada como tendo AIDS.

Hoje em dia, diversos medicamentos são amplamente utilizados no tratamento da AIDS com resultados excelentes, tanto na sobrevida quanto na qualidade de vida. Drogas como os anti-retrovirais, impedem a multiplicação do vírus e fazem parte do coquetel Anti-AIDS. Alguns exemplos são o zidovudina (AZT), o didanosina (ddl), o abacavir (ABC) e o lamivudina (3TC) e os mais recentes que impedem a ação da enzima protease (inibidores de protease). No entanto, até o momento, não é possível eliminar o HIV do organismo e a prevenção ainda é a melhor proteção.

## 2. AIDS no Brasil

Desde 1980, o Ministério da Saúde contabilizou 310.310 casos de AIDS em todo o país [15]. A transmissão por via sexual representa 58% dos casos de AIDS. Estima-se que no Brasil existam 600.000 pessoas portadoras de HIV que ainda não sabem que estão infectados pelo vírus da AIDS, mas que estão transmitindo. Em relação ao ano de 2002, o Brasil registra agora 22 mil 295 novos casos da doença – uma redução de 26% no número de casos registrados. Em 1998 foram notificados mais de 30 mil novos casos; nesta época

começou a se verificar uma desaceleração nas novas ocorrências que, pela primeira vez, ficou abaixo de 25 mil casos.

Essa estabilização decorre da política de prevenção e tratamento universal do Ministério da Saúde, mas ainda apontam para a necessidade dos investimentos em diagnóstico preventivo. Do total geral de casos registrados desde 1980, os homens têm a maior prevalência: são 220.783 com a doença (71,1% do total) contra 89.527 mulheres (28,8% do total). Para cada 1.8 homens doentes existe uma mulher com diagnóstico de Aids (veja Figura I.2 [15]).

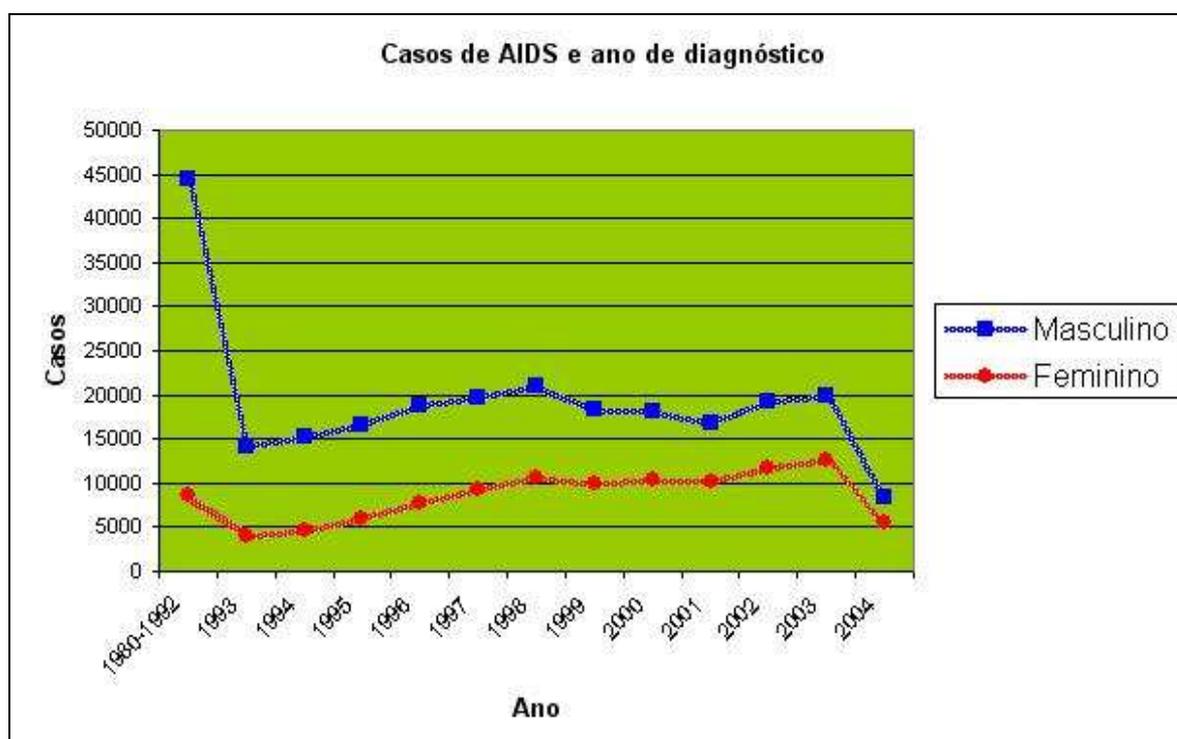


Figura 0.2: Casos de AIDS por ano de diagnóstico. Brasil, 1980-2004

A taxa de mortalidade por AIDS no País vem mostrando uma tendência de estabilização desde 1999, com média de 6,3 óbitos por 100 mil habitantes nos últimos três anos. Essa tendência começou a apresentar uma queda significativa a partir de 1996 (veja Figura I.3 [15]), quando o governo brasileiro introduziu a política de distribuição de medicamentos anti-retrovirais pelo Sistema Único de Saúde, mas a queda na mortalidade é duas vezes maior entre os homens. Entre as mulheres a mortalidade cai em apenas duas regiões (Sudeste e Centro – Oeste). No Norte, Nordeste e Sul a mortalidade entre elas continua aumentando, com destaque para a região Norte, um aumento de 45,2%. O que pode ser explicado, dentre outros pontos, pela demora em fazer o teste, mesmo tendo disponibilizado no sistema de saúde os medicamentos anti-retrovirais. O diagnóstico tardio dificulta o tratamento.

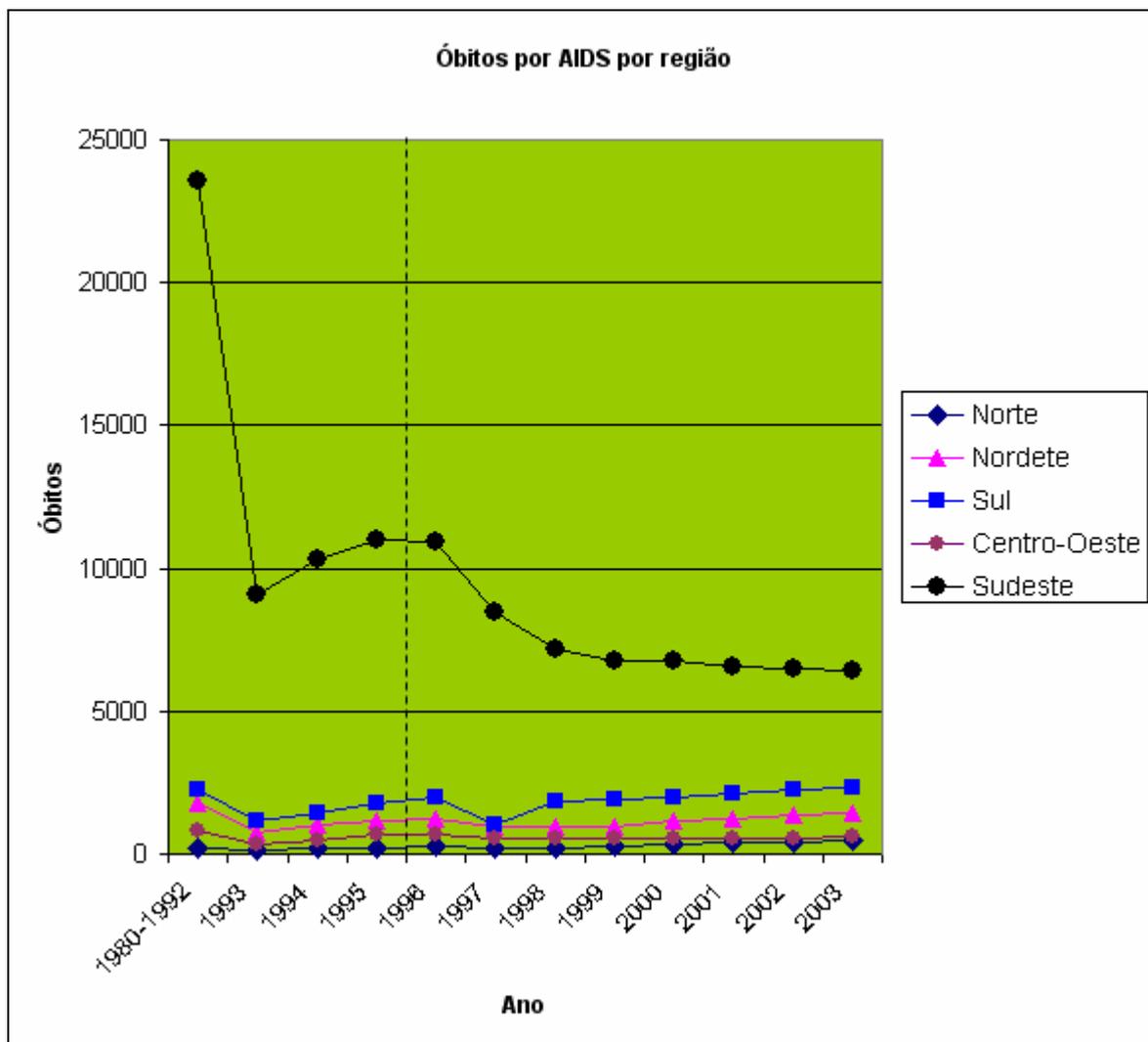


Figura 0.3: Óbitos por AIDS (número e taxa por 100.000 hab.) segundo ano do óbito e região de residência. Brasil, 1983-2003

Verifica-se também uma manutenção do perfil social dos doentes por AIDS no país. No Brasil há uma maior expansão do número de casos entre mulheres, principalmente aquelas na faixa etária de 20 a 49 anos, pobres e residentes nas periferias urbanas e cidades do interior com menos de 100 mil habitantes. A baixa escolaridade também ajuda na disseminação do vírus, notando-se uma maior incidência da doença em pessoas com menos de sete anos de estudo (essa população representa 46,3% dos casos da doença num total de 5386 casos no ano de 2004).

A principal via de transmissão da doença é a relação sexual heterossexual desprotegida, respondendo por 86,8% dos casos notificados em mulheres (1954 casos em 2004) e por 25,7% dos casos em homens (3432 casos em 2004). A segunda via de transmissão tem sido o compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis,

que responde por 11,7% dos casos registrados no grupo feminino e por 22,8% entre os homens.

Entre homens e mulheres há uma diferença de cinco anos em relação ao tempo em que a doença se manifesta. Enquanto nas mulheres a maior incidência ocorre na faixa entre 20 e 49 anos – com 83,4% dos casos de AIDS notificados -, nos homens a faixa etária que mais concentra casos da doença é entre 25 e 49 anos – 79% do total de casos em homens.

É nesse quadro amplo de preocupações que a iniciativa de combate à AIDS ganha notoriedade. Cada vez mais, centros de pesquisas investem nesse assunto. Conforme visto, dados estatísticos, como os apresentados nas tabelas acima, são importantes para poder acompanhar a evolução e a tendência da disseminação da doença na população e servem como auxílio para definir políticas de prevenção e tratamento do âmbito populacional.

Uma análise da dinâmica do vírus no hospedeiro, a análise da ação das drogas, dos esquemas de tratamento, seus benefícios e efeitos colaterais indicam como as pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas ou vacinas devem ser realizadas.

As duas abordagens, epidemiológica ou individual, podem ser modeladas matematicamente com o objetivo de simular o comportamento da doença em diferentes cenários.

Na literatura são encontrados vários modelos matemáticos, com o intuito de se compreender fenômenos associados à infecção por HIV, seus impactos no sistema imunológico e o decaimento da contagem de células T CD4+. Os modelos são construídos com base no conhecimento específico da área e em função do objetivo do estudo. Dependendo do tipo de modelagem, podem ser classificados em estocásticos ou determinísticos.

Os modelos estocásticos podem ser usados para descrever uma contagem para estágios iniciais da doença, quando existem poucos vírus e poucas células infectadas, ou em situações onde a variabilidade é relevante. Os modelos determinísticos são mais representativos do comportamento nos estágios intermediários da doença onde se observa uma grande estabilidade da carga viral e da contagem das células T CD4+.

Neste trabalho vamos estudar apenas os modelos determinísticos, mais especificamente, estamos interessados em identificar se o modelo aponta para um ponto de equilíbrio estável, ou seja, para um ponto onde a infecção permanece sob controle, com baixa quantidade de vírus e alta quantidade de células T CD4+, quando pequenas perturbações são introduzidas nos parâmetros do modelo. Este estudo será feito usando modelos que incluem ou não droga-terapia. Neste caso é possível identificar se a droga está sendo efetiva e, portanto, sendo capaz de manter o paciente em um estágio controlado, ou seja, em equilíbrio estável.

Ainda que não seja possível construir um modelo completo, diferentes conjunturas podem ser tratadas de forma barata e sem risco. Em algumas situações as predições dos modelos podem indicar argumentos, como por exemplo, para o desenvolvimento de novos medicamentos ou novas estratégias de tratamento.

Um exemplo foi a busca de um “coquetel” de três antivirais onde foram empregados modelos matemáticos para a decisão sobre o uso simultâneo ou não dos medicamentos pelos pacientes [14].

Inicialmente no Capítulo 1, apresentamos uma descrição do fenômeno envolvido e situação atual da doença no Brasil. No Capítulo 2 apresentamos a construção de modelos matemáticos constituídos por sistemas de equações diferenciais ordinárias não lineares. Cada modelo enfatiza um aspecto da doença e uso de droga terapias.

A definição de pontos de equilíbrio é apresentada no Capítulo 3 e o Capítulo 4 traz a implementação de métodos numéricos para cálculos e classificação desses pontos de equilíbrio. No Capítulo 5 é analisado o efeito de perturbações nos parâmetros sobre a classificação dos pontos de equilíbrio. Assim é possível identificar parâmetros mais sensíveis e quais as conseqüências destas variações sob o ponto de vista biológico.

# Capítulo 1 – Modelos determinísticos para o HIV

Os modelos determinísticos da dinâmica do HIV representam de forma satisfatória o período de estabilidade da infecção. A análise que será feita será sobre dois modelos, que representam de forma satisfatória dois casos: com e sem a utilização de droga-terapia.

Neste capítulo o processo de construção do modelo básico será detalhado. Após introduzirmos aspectos gerais para uma melhor compreensão dos fenômenos envolvidos durante a infecção por HIV, dois modelos determinísticos, para os quais serão analisados os pontos de equilíbrio, serão apresentados.

## 1. Construção do modelo básico

Em todos os modelos apresentados neste trabalho teremos sempre presente três populações: a das células T CD4+ não infectadas, a das células T CD4+ infectadas e a de vírus livres. Essas três populações serão representadas, respectivamente, pelas variáveis  $T$ ,  $T^*$  e  $V$ , no modelo a seguir, que denominaremos por modelo básico.

Varição de  $T$  :  $\frac{dT}{dt}$

A dinâmica da variação da população de células não infectadas T CD4+ ( $T$ ) pode ser representada pelo seguinte diagrama:

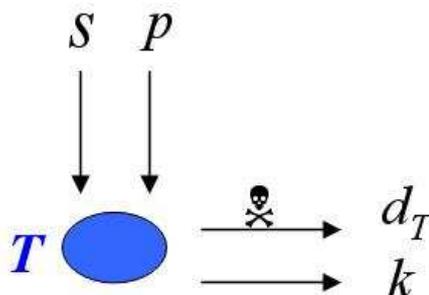


Figura 1.1: Variação de células  $T$

onde:

- $s$  é um fator positivo pois representa a taxa de suprimento de células T CD4+ a partir do timo ou da medula óssea. Se uma célula T CD4+ encontra um antígeno ao qual é específica, ela pode ser estimulada a proliferar. Para este modelo assume-se que todas as células  $T$  são específicas ao HIV;
- $p$  é uma simplificação da taxa de crescimento para a população de células T CD4+, é considerado que uma fração constante está proliferando. Deve ser multiplicado pelo tamanho da população e interfere positivamente na variação de  $T$  ;
- $d_T$  representa a taxa de morte natural da população de células T CD4+ não infectadas. É multiplicada pelo tamanho da população e é um fator negativo;
- $k$  representa a taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas produtivamente por vírus livres e deve ser multiplicada por  $T$  e  $V$  pois o tamanho de ambas as populações influenciam nessa perda.

Considerando as observações anteriores, a equação matemática que representa a dinâmica de T CD4+ não infectadas é dada pela equação:

$$\frac{dT}{dt} = s + pT - d_T T - kVT \quad (1.1)$$

Varição de  $T^*$ :  $\frac{dT^*}{dt}$

A dinâmica da variação da população de células infectadas T CD4+ ( $T^*$ ) pode ser representada pelo seguinte diagrama:

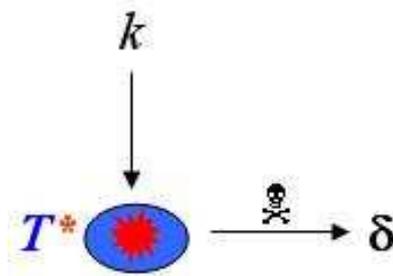


Figura 1.2: Variação de células  $T^*$

onde:

- $\delta$  representa a taxa de mortalidade das células  $T^*$ , através da replicação viral ativa e do brotamento destas células, pois novos vírus são introduzidos no sistema com a lise da célula  $T^*$ ;
- $k$  representa a taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas produtivamente por vírus livres e deve ser multiplicado pelo tamanho da população  $T$  e  $V$  pois o tamanho de ambas as populações influenciam nesse ganho.

A equação matemática que representa a dinâmica de T CD4+ infectadas é dada pela equação:

$$\frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^* \quad (1.2)$$

Varição de  $V$ :  $\frac{dV}{dt}$

A dinâmica da variação da população de vírus livres ( $V$ ) pode ser representada pelo seguinte diagrama:

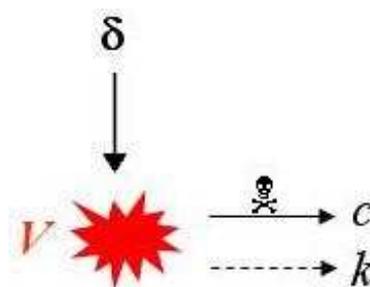


Figura 1.3: Variação de vírus livres

onde:

- $c$  representa a taxa de morte de vírus livres e deve ser multiplicado pelo tamanho da população de  $V$ ;
- $N$  representa a quantidade de vírus introduzidos no sistema a partir da lise de células  $T^*$ .

A equação matemática que representa a dinâmica de vírus é dada pela equação:

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \quad (1.3)$$

Portanto, o modelo básico que está esquematizado na Figura 1.4 pode ser representado pelo sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= s + pT - d_T T - kVT \\ \frac{dT^*}{dt} &= kVT - \delta T^* \\ \frac{dV}{dt} &= N\delta T^* - cV \end{aligned} \quad (1.4)$$

As condições iniciais,  $T(0)$ ,  $T^*(0)$  e  $V(0)$ , são usualmente tomadas próximas ao ponto de equilíbrio.

Os modelos que apresentaremos em seguida utilizam este modelo como base incluindo algumas complementações, que podem ser observadas na Figura 1.4.

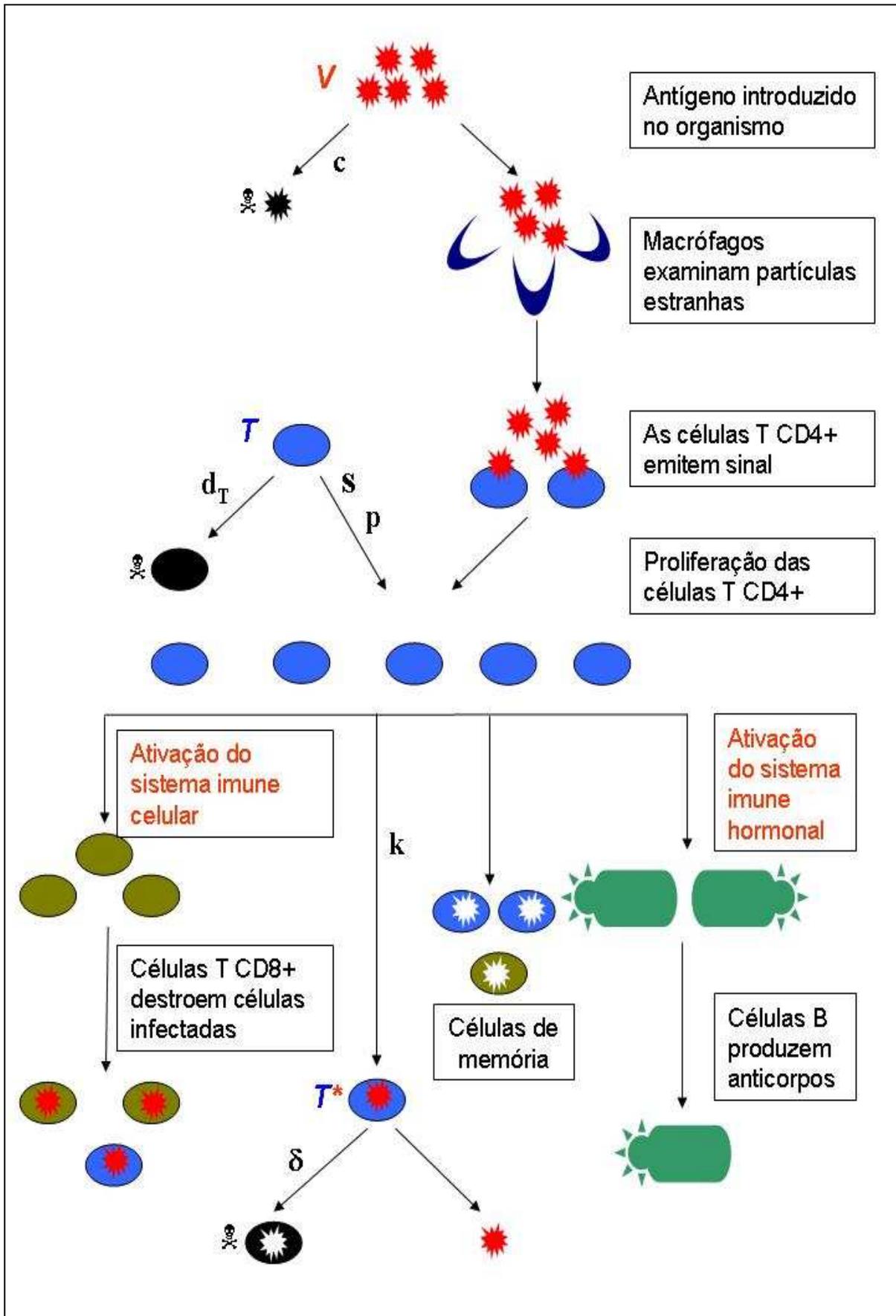


Figura 1.4: Esboço do funcionamento do sistema imunológico. (Imagem cedida por Cláudia Guedes).

## 2. Modelos que incorporam mais detalhes

Algumas características básicas da dinâmica do HIV que podem ser incorporadas no modelo básico são: presença de células T CD4+ infectadas latentemente, resposta imune do organismo incluindo populações de células T CD8+, atividade do anti-HIV do sistema imunológico, os efeitos da droga terapia, linhagem de vírus provenientes de mutação genética, entre outros. A seguir iremos apresentar dois modelos com os quais iremos trabalhar.

### 2.1 Modelo 1

*Alan S. Perelson, Denise E. Kirshner e Rob de Boer – 1993*

O HIV quando infecta uma célula T CD4+ pode permanecer latente não dando sinal algum de sua presença ou pode ocorrer o brotamento de novas partículas virais a partir da superfície das células T CD4+ infectadas. Este modelo subdivide a população de células T CD4+ infectadas em latentemente e em produtivamente, representadas por  $T^*$  e  $T^{**}$  respectivamente.

Nesse modelo a proliferação da população de células T CD4+ é modelada pela função logística:

$$pT \left( 1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{\max}} \right) \quad (1.5)$$

O modelo é representado pelo sistema:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - d_T T + pT \left( 1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{\max}} \right) - k_1 VT \\ \frac{dT^*}{dt} = k_1 VT - d_T T^* - k_2 T^* \\ \frac{dT^{**}}{dt} = k_2 T^* - \delta T^{**} \\ \frac{dV}{dt} = N \delta T^{**} - k_1 VT - cV \end{cases} \quad (1.6)$$

com as condições iniciais são  $T(0)$ ,  $T^*(0)$ ,  $T^{**}(0)$  e  $V(0)$ .

Quando a célula é infectada ela se torna latentemente infectada e então o termo  $k_1VT$  é subtraído das equações 1 e 4 e adicionado à equação 2 do sistema (1.6). As células infectadas produtivamente são geradas a partir das células infectadas latentemente, portanto o termo  $k_2VT$  é subtraído da equação 2 e somado na equação 3.

A equação 4 do sistema representa a dinâmica da população de vírus livres infectantes. Assume-se que uma célula T CD4+ infectada produtivamente produz  $N$  partículas virais.

Além dos parâmetros  $s$ ,  $p$  e  $c$ , que têm as mesmas definições já apresentadas, temos os seguintes parâmetros:

- $d_T$ : taxa de morte da população de células T CD4+ não infectadas e infectadas latentemente
- $T_{max}$ : nível máximo da população de células T CD4+
- $\delta$ : taxa de morte da população de células T CD4+ infectadas produtivamente
- $k_1$ : taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas por vírus livres
- $k_2$ : taxa pela qual as células T CD4+ infectadas latentemente tornam-se ativamente infectadas

Valores dos parâmetros e constantes usadas são dados em *Perelson et al.* [3] na Tabela 1.1.

<b>PARÂMETROS E CONSTANTES</b>	
$s$	$10 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$
$p$	$0.03 \text{ dia}^{-1}$
$T_{max}$	$1500 \text{ mm}^{-3}$
$d_T$	$0.02 \text{ dia}^{-1}$
$\delta$	$0.24 \text{ dia}^{-1}$
$c$	$2.4 \text{ dia}^{-1}$
$k_1$	$2.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$
$k_2$	$3.0 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$
$N$	Varia

Tabela 1.1: Parâmetros e constantes – Modelo1

## 2.2 Modelo2

Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson – 1999

Para modelar a ação de uma droga terapia inibidora da transcriptase reversa, apresentamos o modelo a seguir:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) - d_T T - (1 - \eta_{TR})kVT \\ \frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{TR})kVT - \delta T^* \\ \frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases} \quad (1.7)$$

onde  $\eta_{TR}$  denota a eficiência do inibidor. Quando  $\eta_{TR}$  é tomado igual a 1, significa que o inibidor tem 100% de eficiência e que bloqueia totalmente a transcriptase reversa.

Para esse modelo as condições iniciais são tomadas como sendo o ponto de equilíbrio do sistema de equações diferenciais ordinárias considerando  $\eta_{TR}$  igual a 1.

$$\begin{aligned} T(0) &= T_0 = \frac{c}{Nk} \\ T^*(0) &= T_0^* = \frac{kV_0 T_0}{\delta} \\ V_I(0) &= V_0 = \frac{sN}{c} + \frac{p - d_T}{k} + \frac{pc}{Nk^2 T_{\max}} \end{aligned} \quad (1.8)$$

A justificativa para esta escolha está no fato de que se deseja demonstrar que, aplicando-se uma perturbação no parâmetro  $k$ , e isto é feito utilizando-se uma droga terapia do tipo inibidor de transcriptase reversa, é possível se analisar o comportamento da dinâmica da infecção em um paciente que está em equilíbrio, ou aproximadamente em equilíbrio, antes do tratamento ser iniciado e, além disso, pode-se ainda observar aspectos de erradicação da população de vírus a longo prazo.

Os valores dos parâmetros e constantes foram retirados a partir de *Perelson et al.* [3] e descritos na Tabela 1.2.

Dentre os modelos presentes em [1], os escolhidos foram os apresentados acima. O Modelo1, por apresentar uma simplicidade em relação aos demais, podendo ser

considerado para esta análise como um modelo básico e o Modelo 2, porque apresenta a idéia de droga terapia.

<b>PARÂMETROS E CONSTANTES</b>	
$s$	$10 \text{ dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$
$p$	$0.03 \text{ dia}^{-1}$
$T_{max}$	$1500 \text{ mm}^{-3}$
$d_T$	$0.02 \text{ dia}^{-1}$
$\delta$	$0.24 \text{ dia}^{-1}$
$c$	$2.4 \text{ dia}^{-1}$
$k$	$2.4 \times 10^{-5} \text{ mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$
$N$	Varia

Tabela 1.2: Parâmetros e constantes – modelo 2.

### **3. Parâmetros e condições iniciais**

Nem todos os parâmetros utilizados nos modelo podem ser medidos diretamente. Alguns são inferidos a partir de outros ou mesmo ajustados de forma empírica para que a dinâmica observada seja reproduzida pelo modelo. É possível definir intervalo de validade para cada um dos parâmetros, que contemplam condições fisiologicamente pertinentes e para que o estado de equilíbrio seja mantido, não podem ocorrer variações grandes e repentinas nesses parâmetros.

Neste estudo, estamos interessados em calcular e classificar os pontos de equilíbrio. Iniciaremos com os valores usualmente encontrados na literatura para o período de estabilidade da infecção, como mostrados na Tabela 1.3 e Tabela 1.4.

<b>CONDIÇÕES INICIAIS PRÓXIMAS AO EQUILÍBRIO</b>	
$T(0)$	$10^3 \text{ mm}^{-3}$
$T^*(0)$	$0 \text{ mm}^{-3}$
$T^{**}(0)$	$0 \text{ mm}^{-3}$
$V(0)$	$10^{-3} \text{ mm}^{-3}$

Tabela 1.3: Condições iniciais – modelo 1

CONDIÇÕES INICIAIS PRÓXIMAS AO EQUILÍBRIO	
$T(0)$	$10^3 \text{ mm}^{-3}$
$T^*(0)$	$0 \text{ mm}^{-3}$
$V(0)$	$10^{-3} \text{ mm}^{-3}$

Tabela 1.4: Condições iniciais – Modelo 2

Após o cálculo e classificação do ponto de equilíbrio com os parâmetros acima, variações desses valores serão introduzidas e analisadas os efeitos dessas perturbações na classificação dos pontos de equilíbrio. Assim poderemos analisar quais parâmetros são capazes de alterar a natureza de um ponto de equilíbrio, por exemplo, de estável para instável.

#### **4. Importância**

A AIDS é uma doença ainda sem cura. O que se busca com as terapias é retardar o progresso da doença e reduzir a velocidade do dano ao seu sistema imunológico. Esses medicamentos, porém não conseguem eliminar todo o vírus do organismo.

O ponto de equilíbrio é uma condição em que o paciente permanece estabilizado em torno dela durante certo período de tempo. Esse ponto pode ser estável ou instável. Essa classificação é feita com base no modelo matemático e para valores fixos dos parâmetros. Partindo das condições iniciais que definem um equilíbrio estável e identificando quais parâmetros que, quando perturbados, são capazes de produzir um equilíbrio instável, é possível indicar tipos de droga-terapia que teriam maior probabilidade de serem efetivas. Ressaltamos, no entanto, que este é um estudo absolutamente teórico, que não leva em consideração questões de bioquímica e fisiológicas envolvidas no desenvolvimento de uma terapia.

No próximo capítulo veremos como calcular e classificar matematicamente esses pontos de equilíbrio para os dois modelos apresentados.

## Capítulo 2 – Pontos de equilíbrio

Neste capítulo, após a apresentação de alguns resultados teóricos sobre definição e classificação de pontos de equilíbrio, será apresentado o método de Newton para sistemas de equações não lineares e sua aplicação no cálculo de pontos de equilíbrio.

### 1. Definição e classificação de ponto de equilíbrio

Como já vimos, um ponto de equilíbrio pode ser interpretado biologicamente como o estado em que o paciente está com a doença controlada por um determinado período de tempo. Vamos apresentar agora o conceito matemático de ponto de equilíbrio.

Seja  $F : \Omega = \Omega^\circ \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ , de classe  $C^1$  e considere

$$\dot{y} = F(y) \tag{2.1}$$

**Definição 2.1:** Um ponto  $y_0 \in \Omega$  é um ponto de equilíbrio de (2.1) se a função constante  $\phi(t) = y_0$ ,  $t \in \mathbb{R}$  é solução dessa equação.

**Proposição 2.1:**  $y_0 \in \Omega$  é um ponto de equilíbrio de (2.1) se e somente se  $F(y_0) = 0$ .

**Notação 2.1:** Dado  $y \in \Omega$  denotaremos por  $\phi(t, y)$ ,  $t \in I_y$ , a solução maximal de (2.1) que em  $t_0 = 0$  passa pelo ponto  $y$ . Assim,  $I_y$  denota o intervalo maximal dessa solução.

**Definição 2.2:** Um ponto de equilíbrio  $y_0 \in \Omega$  de (2.1) é estável segundo Liapunov se:

- (i) existe  $\delta_0 > 0$  tal que se  $y \in \Omega$  e  $\|y - y_0\| < \delta_0$  então  $[0, \infty[ \subset I_y$
- (ii) para cada  $\xi > 0$ , existe  $\delta > 0$  ( $\delta < \delta_0$ ) tal que se  $y \in \Omega$  e  $\|y - y_0\| < \delta$  então

$$\|\phi(t, y) - \phi(t, y_0)\| < \xi, \forall t \in [0, \infty[.$$

Caso contrário, dizemos que  $y_0$  é instável segundo Liapunov

**Definição 2.3:** Um ponto de equilíbrio  $y_0 \in \Omega$  de (2.1) é dito atrator se existe  $\delta_1 > 0$  tal que se  $y \in \Omega$  e  $\|y - y_0\| < \delta_0$  então

- (i)  $[0, \infty[ \subset I_y$ ,
- (ii)  $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t, y) = y_0$ .

**Definição 2.4:** Um ponto de equilíbrio  $y_0 \in \Omega$  de (2.1) é assintoticamente estável segundo Liapunov se for estável segundo Liapunov e atrator.

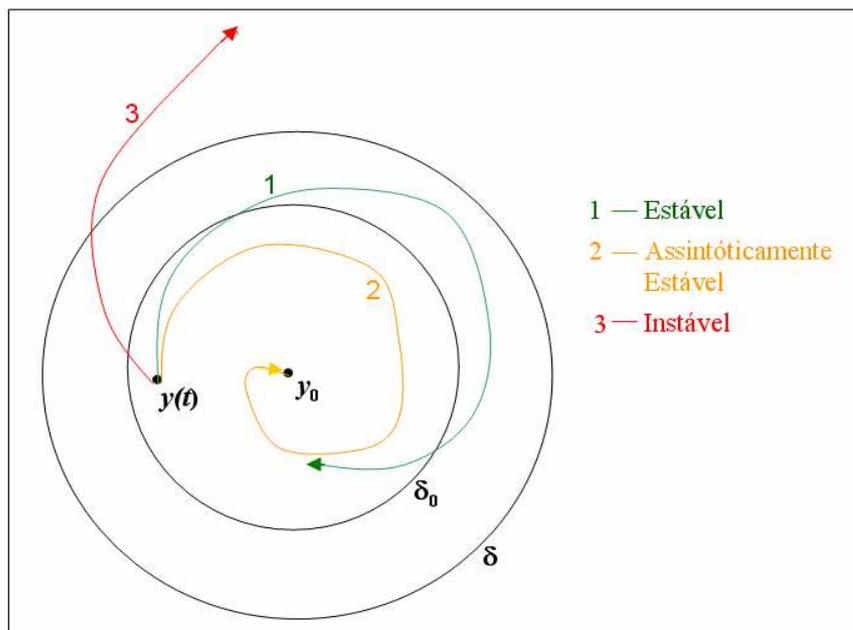


Figura 2.1: Classificação de Pontos de Equilíbrio

## 2. Técnica de classificação de ponto de equilíbrio

Duas técnicas são bastante utilizadas para o estudo da estabilidade de Liapunov de pontos de equilíbrio. Uma delas é o uso de funções auxiliares convenientes, outra é o uso da linearização da equação perto do ponto de equilíbrio em questão.

Antes de apresentarmos as técnicas daremos duas definições:

**Definição 2.5:** Sejam  $\mathbf{x}_0 = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  e  $\mathbf{F}(\mathbf{x}) = (f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_n(\mathbf{x}))$ , diz-se matriz jacobiana de  $\mathbf{F}(\mathbf{x}_0)$ :

$$J\mathbf{F}(\mathbf{x}_0) = \begin{pmatrix} \frac{df_1}{dx_1}(\mathbf{x}_0) & \frac{df_1}{dx_2}(\mathbf{x}_0) & \dots & \frac{df_1}{dx_n}(\mathbf{x}_0) \\ \frac{df_2}{dx_1}(\mathbf{x}_0) & \frac{df_2}{dx_2}(\mathbf{x}_0) & \dots & \frac{df_2}{dx_n}(\mathbf{x}_0) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{df_n}{dx_1}(\mathbf{x}_0) & \frac{df_n}{dx_2}(\mathbf{x}_0) & \dots & \frac{df_n}{dx_n}(\mathbf{x}_0) \end{pmatrix}$$

**Definição 2.6:** Seja  $A$  uma matriz  $m \times m$  com  $m \in \mathbb{N}$ . O número  $\lambda$  é um autovalor de  $A$  se e somente se  $\det(A - \lambda I) = 0$ , sendo  $I$  a matriz identidade.

## 2.1 Funções de Liapunov (método direto)

Este método é baseado em um conceito análogo ao de energia. É dado pelas seguintes proposições:

**Proposição 2.1:** Seja  $y_0$  um ponto de equilíbrio de (3.1).

Sejam  $U \subset \Omega$  aberto tal que  $y_0 \in U$  e  $V : U \longrightarrow \mathbb{R}$  de classe  $C^1$ .

Suponha que  $V$  satisfaz:

(i)  $V(y) > V(y_0), \forall y \in U, y \neq y_0,$

(ii)  $\dot{V}(y) := JV(y)F(y) \leq 0, \forall y \in U$

Então  $y_0$  é estável segundo Liapunov.

**Proposição 2.2:** Seja  $y_0$  um ponto de equilíbrio de (3.1).

Sejam  $U \subset \Omega$  aberto tal que  $y_0 \in U$  e  $V : U \longrightarrow \mathbb{R}$  de classe  $C^1$ .

Suponha que  $V$  satisfaz:

(i)  $V(y) > V(y_0), \forall y \in U, y \neq y_0,$

(ii)  $\dot{V}(y) := JV(y)F(y) < 0, \forall y \in U, y \neq y_0$

Então  $y_0$  é assintoticamente estável segundo Liapunov.

**Proposição 2.3:** Seja  $y_0$  um ponto de equilíbrio de (3.1).

Sejam  $U \subset \Omega$  aberto tal que  $y_0 \in U$  e  $V : U \longrightarrow \mathbb{R}$  de classe  $C^1$ .

Suponha que  $V$  satisfaz:

(i)  $V(y) > V(y_0), \forall y \in U, y \neq y_0,$

(ii)  $\dot{V}(y) := JV(y)F(y) > 0, \forall y \in U, y \neq y_0$

Então  $y_0$  é instável segundo Liapunov.

## 2.2 Linearização (método indireto)

Este método permite investigar a estabilidade local de um sistema não linear através de seu modelo linearizado. Os sistemas não lineares são aproximados por truncamento da representação em série de Taylor em torno dos pontos de equilíbrio e a sua estabilidade é estudada através dos auto-valores.

Este método é dado pela seguinte proposição:

**Proposição 2.4:** Seja  $y_0$  um ponto de equilíbrio de (3.1).

(i) Se todos os autovalores de  $JF(y_0)$  têm parte real menor do que 0 então  $y_0$  é assintoticamente estável segundo Liapunov.

(ii) Se  $JF(y_0)$  tem um auto valor com parte real maior que 0 então  $y_0$  é instável segundo Liapunov.

Para a classificação dos pontos de equilíbrio que iremos calcular, usaremos a técnica de linearização.

## 3. Determinação da estabilidade dos pontos de equilíbrio para Modelos 1 e 2

Como visto no Capítulo 1, o modelo 1 é dado pelo seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - d_T T + pT \left( 1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{\max}} \right) - k_1 VT \\ \frac{dT^*}{dt} = k_1 VT - d_T T^* - k_2 T^* \\ \frac{dT^{**}}{dt} = k_2 T^* - \delta T^{**} \\ \frac{dV}{dt} = N \delta T^{**} - k_1 VT - cV \end{cases} \quad (1.6)$$

Sendo  $\mathbf{F}_1(T, T^*, T^{**}, V) = (f_1(T, T^*, T^{**}, V), f_2(T, T^*, T^{**}, V), f_3(T, T^*, T^{**}, V), f_4(T, T^*, T^{**}, V))$

este sistema pode ser representado, em notação vetorial, por:

$$\begin{aligned} f_1(T, T^*, T^{**}, V) &= \frac{dT}{dt} \\ f_2(T, T^*, T^{**}, V) &= \frac{dT^*}{dt} \\ f_3(T, T^*, T^{**}, V) &= \frac{dT^{**}}{dt} \\ f_4(T, T^*, T^{**}, V) &= \frac{dV}{dt} \end{aligned}$$

a função que representa o sistema do modelo 1 vetorialmente, temos que:

$$\mathbf{JF}_1(T, T^*, T^{**}, V) = \begin{pmatrix} -d_T + p - \frac{p}{T_{\max}}(2T + T^* + T^{**}) - k_1 V & -\frac{pT}{T_{\max}} & -\frac{pT}{T_{\max}} & -k_1 T \\ k_1 V & -d_T - k_2 & 0 & k_1 T \\ 0 & k_2 & -\delta & 0 \\ -k_1 V & 0 & N\delta & -k_1 T - c \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

Já o modelo 2 é dado pelo seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = s + pT\left(1 - \frac{T}{T_{\max}}\right) - d_T T - (1 - \eta_{TR})kVT \\ \frac{dT^*}{dt} = (1 - \eta_{TR})kVT - \delta T^* \\ \frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV \end{cases} \quad (1.7)$$

$$\text{Sendo } \mathbf{F}_2(T, T^*, V) = (f_1(T, T^*, V), f_2(T, T^*, V), f_3(T, T^*, V))$$

analogamente ao modelo 1, este sistema pode ser representado por:

$$\begin{aligned} f_1(T, T^*, V) &= \frac{dT}{dt} \\ f_2(T, T^*, V) &= \frac{dT^*}{dt} \\ f_3(T, T^*, V) &= \frac{dV}{dt} \end{aligned}$$

Então temos que:

$$\mathbf{JF}_2(T, T^*, V) = \begin{pmatrix} p - \frac{2pT}{T_{\max}} - d_T - (1 - \eta_{TR})kV & 0 & -(1 - \eta_{TR})kT \\ (1 - \eta_{TR})kV & -\delta & (1 - \eta_{TR})kT \\ 0 & N\delta & -c \end{pmatrix} \quad (2.3)$$

As matrizes  $\mathbf{JF}_1(T, T^*, T^{**}, V)$  e  $\mathbf{JF}_2(T, T^*, V)$  serão as matrizes utilizadas no método de linearização de Liapunov.

Para cada um dos modelos apresentados neste capítulo é possível realizar uma série de simulações, pois os parâmetros, constantes e condições iniciais estão livres para serem modificados. É possível observar o comportamento do modelo para cada conjunto novo de dados a partir de métodos numéricos que serão apresentados no próximo capítulo.

# Capítulo 3 – Resolução numérica

## 1. Introdução

Dentre os métodos de resolução numérica de sistemas de equações não-lineares existentes o método de Newton é bastante utilizado, pois a convergência é rápida se uma aproximação suficientemente próxima da raiz é fornecida. Entretanto, este método requer o cálculo aproximado de  $n^2$  derivadas parciais e a resolução de um sistema linear  $n$  por  $n$  a cada passo, implicando em uma ordem de  $n^3$  cálculos.

Outros métodos, como o método de Broyden, que é uma generalização do método da Secante para sistemas de equações não lineares, reduz os cálculos aritméticos para ordem de  $n^2$  cálculos, entretanto, também requer uma boa aproximação inicial. Como o foco desse trabalho não é a otimização de métodos numéricos ou mesmo comparação de soluções obtidas a partir de vários métodos numéricos, mas sim avaliar os pontos de equilíbrio, optamos por implementar apenas o método de Newton. Os sistemas com os quais iremos trabalhar não possuem muitas variáveis, portanto é viável a utilização deste método.

## 2. Método do ponto fixo

O problema de se encontrar raízes de uma função  $f(p)$  e o problema de uma função de ponto fixo  $g(p)$  são equivalentes no seguinte sentido: Dado um problema de se encontrar a raiz  $f(p)=0$ , através de manipulações podemos definir funções  $g$  com um ponto fixo em  $p$ .

**Proposição 3.1:** Um número  $p$  é ponto fixo para um função dada  $g(p)=p$ .

O seguinte teorema fornece condições suficientes para a existência e a singularidade de um ponto fixo.

**Teorema 3.1:**

Se  $g \in C[a,b]$  e  $g(x) \in [a,b]$ , para todo  $x \in [a,b]$ , então tem um ponto fixo  $g$  em  $[a,b]$ .

Se, adicionalmente,  $g'(x)$  existe em  $(a,b)$  e uma constante positiva  $k < 1$  existe, tal que

$$|g'(x)| \leq k, \text{ para todo } x \in (a,b),$$

então o ponto fixo em  $[a,b]$  é o único (veja Figura 3.1: Método do Ponto fixo).

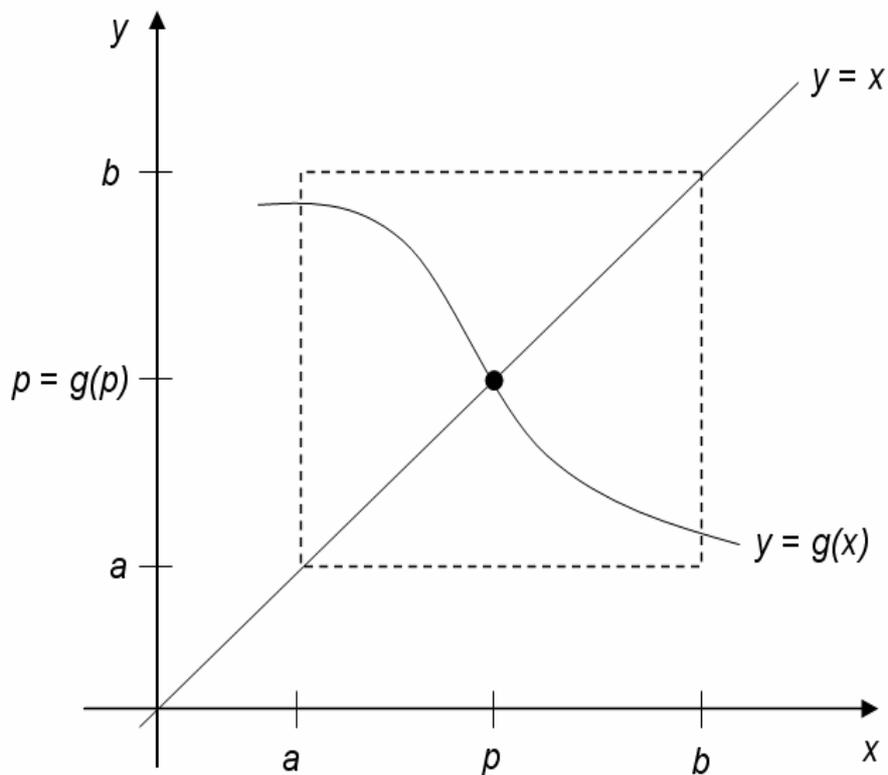


Figura 3.1: Método do Ponto fixo

Para obter o valor aproximado do ponto fixo de uma função  $g$ , escolhemos uma aproximação inicial  $p_0$  e geramos a seqüência  $\{p_n\}_{n=0}^{\infty}$  fazendo  $p_n = g(p_{n-1})$  para cada  $n \geq 1$ . Se a seqüência converge para  $p$  e  $g$  é contínua, então

$$p = \lim_{m \rightarrow \infty} p_n = \lim_{m \rightarrow \infty} g(p_{n-1}) = g(\lim_{m \rightarrow \infty} p_{n-1}) = g(p),$$

e obtemos uma solução para  $x = g(x)$ . Essa técnica é chamada de método de iteração do ponto fixo.

O seguinte teorema e seu corolário dão indicações sobre os passos que devemos adotar.

**Teorema 3.2:** Teorema do Ponto Fixo

Se  $g \in C[a, b]$  tal que  $g(x) \in [a, b]$  para todo  $x \in [a, b]$ . Suponha que  $g'$  existe em  $(a, b)$  e que uma constante  $0 < k < 1$  exista, com

$$|g'(x)| \leq k, \text{ para todo } x \in (a, b).$$

Então, para qualquer número  $p_0$ , em  $[a, b]$ , a seqüência definida por

$$p_n = g(p_{n-1}), \quad n \geq 1,$$

converge para o ponto fixo único  $p$  em  $[a, b]$ .

**Corolário 3.1:** Se  $g$  satisfaz a hipótese do Teorema 4.2, então os limites para o erro envolvido na utilização de  $p_n$  para se obter uma aproximação do valor  $p$  são dados por

$$|p_n - p| \leq k^n \max\{p_0 - a, b - p_0\}$$

e

$$|p_n - p| \leq \frac{k^n}{1-k} |p_1 - p_0|, \quad \text{para todo } n \geq 1.$$

## 2.1 Método de Newton para uma variável

Este método é um caso particular do método do ponto fixo.

Geometricamente este método consiste em estender a reta tangente ao ponto  $p_n$  até seccionar o eixo x. O ponto  $p_{n+1}$  será tomado como o valor da função calculada no ponto de secção com o eixo x (veja Figura 3.2).

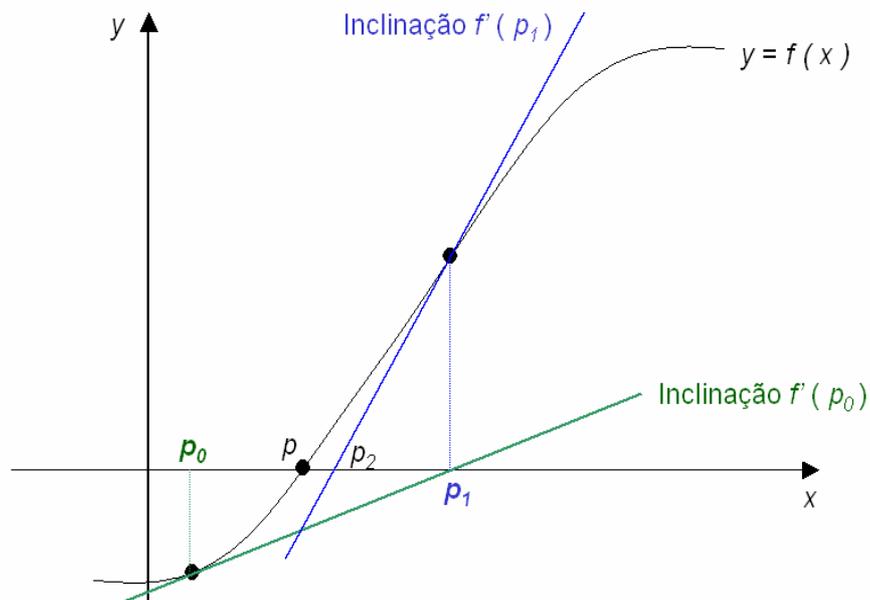


Figura 3.2: Método de Newton

Algebricamente o método baseia-se no polinômio de Taylor (veja desenvolvimento no Apêndice 2). O método de Newton é um caso particular do método do ponto fixo onde a função  $g(x)$  é tomada como:

$$g(p_{n-1}) = p_{n-1} - \frac{f(p_{n-1})}{f'(p_{n-1})}, \text{ para } n \geq 1.$$

## 2.2 Método de Newton para sistemas

Do mesmo modo que para uma variável, o problema de se encontrar as raízes de uma função  $\mathbf{F}(\mathbf{x})$  e de uma função de ponto fixo  $\mathbf{G}(\mathbf{x})$  são equivalentes.

O método de Newton para sistemas é um caso particular do método de ponto fixo para função de várias variáveis. Para esse método a  $\mathbf{G}$  é definida como sendo:

$$\mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{x} - \mathbf{A}(\mathbf{x})^{-1} \mathbf{F}(\mathbf{x})$$

onde a matriz  $\mathbf{A}(x)$  é

$$A(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} a_{11}(\mathbf{x}) & a_{12}(\mathbf{x}) & \cdots & a_{1n}(\mathbf{x}) \\ a_{21}(\mathbf{x}) & a_{22}(\mathbf{x}) & \cdots & a_{2n}(\mathbf{x}) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ a_{n1}(\mathbf{x}) & a_{n2}(\mathbf{x}) & \cdots & a_{nn}(\mathbf{x}) \end{pmatrix}$$

com cada entrada  $a_{ij}(x)$  sendo uma função  $\mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}$ .

Para dar convergência quadrática para a solução  $\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ , precisamos encontrar  $A(x)$  e assumi-la não singular no ponto p fixo de G. Para isso temos que

$$A(\mathbf{p}) = J(\mathbf{p}),$$

onde  $J(\mathbf{x})$  é a matriz jacobiana de  $F(x)$  (veja Apêndice 2 – Teoremas e definições).

A função G é então definida por:

$$\mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{x} - J(\mathbf{x})^{-1} \mathbf{F}(\mathbf{x}),$$

e o método de iterações funcional desenvolve-se selecionando  $\mathbf{x}^{(0)}$  e gerando, para  $k \geq 1$

$$\mathbf{x}^{(k)} = \mathbf{G}(\mathbf{x}^{(k-1)}) = \mathbf{x}^{(k-1)} - J(\mathbf{x}^{(k-1)})^{-1} \mathbf{F}(\mathbf{x}^{(k-1)}).$$

Este é o método de Newton para sistemas não lineares, e geralmente é esperado que gere a convergência quadrática, estabelecido que um valor inicial suficientemente correto é conhecido e  $J(p)^{-1}$  existe.

O método de Newton tem a fragilidade na necessidade de se calcular e inverter a matriz  $J(x)$  em cada passo. Na prática, o cálculo explícito de  $J(x)^{-1}$  é evitado pela realização da seguinte operação: primeiro, é encontrado um vetor  $\mathbf{y}$  que satisfaz  $J(\mathbf{x}^{(k-1)})\mathbf{y} = -\mathbf{F}(\mathbf{x}^{(k-1)})$ . Então, a nova aproximação,  $\mathbf{x}^{(k)}$ , é obtida adicionando-se  $\mathbf{y}$  a  $\mathbf{x}^{(k-1)}$ . O Algoritmo 3.1 utiliza esse método.

### 3. Implementação

O método de Newton para sistemas foi implementado em linguagem C como o Algoritmo 3.1 a seguir [2]:

### Método de Newton para Sistemas

**Entradas:** número de equações e incógnitas  $n$ ;

aproximação inicial  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^t$ ;

tolerância TOL;

número máximo de iterações  $N$ .

**Saídas:** solução aproximada  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)^t$  ou

mensagem de que se ultrapassou  $N$  iterações.

*Passo 1* Faça  $k = 1$

*Passo 2* Enquanto ( $k \leq N$ ) siga os Passos 3 – 7

*Passo 3* Calcule  $F(\mathbf{x})$  e  $J(\mathbf{x})$ , onde  $J(\mathbf{x})_{i,j} = \frac{df_i}{dx_j}(\mathbf{x})$

para  $1 \leq i, j \leq n$

*Passo 4* Resolva o sistema linear  $n \times n$   $J(\mathbf{x}) \mathbf{y} = -F(\mathbf{x})$

*Passo 5* Faça  $\mathbf{x} = \mathbf{x} + \mathbf{y}$

*Passo 6* Se  $\|\mathbf{y}\| < \text{TOL}$  então SAIDA ( $\mathbf{x}$ );

(O processo foi bem-sucedido)

PARE.

*Passo 7* Faça  $k = k + 1$ .

*Passo 8* SAIDA ('Número máximo de iterações excedido');

(O processo foi bem-sucedido)

PARE.

#### Algoritmo 3.1: Método de Newton para sistemas

A resolução do sistema linear no *Passo 4* foi feita utilizando o método de decomposição LU.

**Definição 3.5:** Uma matriz  $n \times n$  triangular superior  $U = (u_{ij})$  tem, para cada  $j = 1, 2, \dots, n$ , as entradas

$$u_{ij} = 0, \text{ para todo } i = j+1, j+2, \dots, n;$$

E uma matriz triangular inferior  $L = (l_{ij})$  tem, para todo  $j = 1, 2, \dots, n$ , as entradas

$$l_{ij} = 0, \text{ para todo } i = 1, 2, \dots, j-1.$$

O Algoritmo 3.2 representa o método implementado para fatorar a matriz  $n \times n$   $A = (a_{ij})$  [2].

### Decomposição LU

Entradas: dimensão  $n$ ;

entradas  $a_{ij}$ ,  $1 \leq i, j \leq n$  da matriz  $A$ ;

diagonal  $l_{11} = \dots = l_{nn} = 1$  de  $L$ , ou

diagonal  $u_{11} = \dots = u_{nn} = 1$  de  $U$ .

Saídas: entradas de  $l_{ij}$ ,  $1 \leq j < i, 1 \leq i \leq n$  de  $L$ ;

entradas de  $u_{ij}$ ,  $i < j \leq n, 1 \leq i \leq n$  de  $U$ .

*Passo 1* Selecione  $l_{11}$  e  $u_{11}$  satisfazendo  $l_{11}u_{11} = a_{11}$ .

Se  $l_{11}u_{11} = 0$  então SAÍDA ('Fatoração impossível');

PARE.

*Passo 2* Para  $j = 2, \dots, n$  faça  $u_{1j} = \frac{a_{1j}}{l_{11}}$ ; (primeira linha de  $U$ )

$$l_{j1} = \frac{a_{j1}}{u_{11}}; \text{ (primeira linha de } L)$$

*Passo 3* Para  $i = 2, \dots, n-1$  siga os Passos 4 e 5

*Passo 4* Selecione  $l_{ii}$  e  $u_{ii}$  satisfazendo  $l_{ii}u_{ii} = a_{ii} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{ik}u_{ki}$ ,

Se  $l_{ii}u_{ii} = 0$  então SAÍDA ('Fatoração impossível');

PARE.

*Passo 5* Para  $j = i+1, \dots, n$  faça  $u_{ij} = \frac{1}{l_{ii}} \left[ a_{ij} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{ik}u_{kj} \right]$ ; ( $i$ -ésima linha de  $U$ )

$$l_{ji} = \frac{1}{u_{ii}} \left[ a_{ji} - \sum_{k=1}^{i-1} l_{jk}u_{ki} \right]; \text{ (} i\text{-ésima linha de } L)$$

*Passo 6* Selecione  $l_{nn}$  e  $u_{nn}$  satisfazendo  $l_{nn}u_{nn} = a_{nn} - \sum_{k=1}^{n-1} l_{nk}u_{kn}$ .

(Nota: se  $l_{nn}u_{nn} = 0$ , então  $A=LU$ , mas  $A$  é singular)

*Passo 7* SAÍDA ( $l_{ij}$  para  $j = i, \dots, i$  e  $i = 1, \dots, n$ );

SAÍDA ( $u_{ij}$  para  $j = i, \dots, i$  e  $i = 1, \dots, n$ );

PARE.

**Algoritmo 3.2:** Decomposição LU

#### ***4. Ajustes para outros modelos***

O método pode ser utilizado para qualquer modelo apresentado em [1] bastando fazer as alterações necessárias no arquivo de entrada do programa e nas expressões determinadas à partir das equações diferenciais ordinárias que estão no código fonte.

## Capítulo 4 – Resultados e simulações

### 1. Modelos estudados

Através do cálculo e classificação dos pontos de equilíbrio, iremos identificar regiões de estabilidade e instabilidade em função de valores fixados dos parâmetros. Será estudado o efeito de perturbações nos valores originais dos parâmetros sobre as regiões de estabilidade. Este estudo, que será feito apenas para os dois modelos já descritos em detalhe no Capítulo 1, um com droga-terapia e outro sem, pode ser repetido para qualquer modelo da literatura, bastando modificar as equações no código fonte.

### 2. Construção dos mapas

Segundo o estudo realizado em [1] sobre a dinâmica do HIV durante um período de tempo superior a dois meses, a variação de alguns parâmetros pode provocar grandes alterações na dinâmica. Na literatura alguns valores são inferidos indiretamente e outros ajustados de forma a reproduzir dinâmicas observadas, portanto o consenso está apenas nos valores efetivamente medidos através de testes laboratoriais. Na Figura 4.1 exemplificamos as possíveis alterações de uma dinâmica quando o parâmetro  $N$  varia em torno do valor definido pela Tabela A1.1.

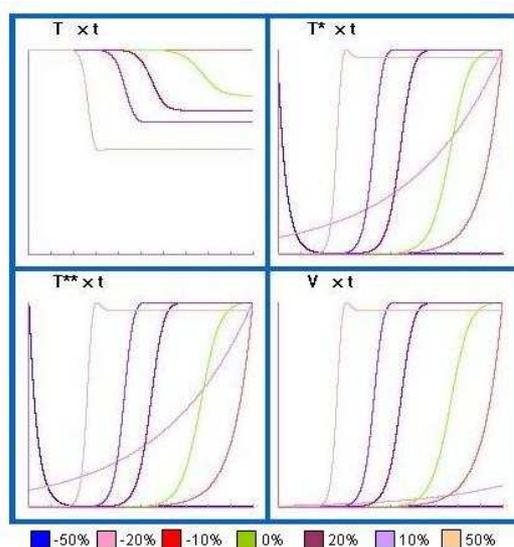


Figura 4.1: Variação do parâmetro  $N$  para o modelo 1

Os parâmetros que quando modificados alteram significativamente a dinâmica são:

- $T_{max}$  : nível máximo da população de células T CD4+;
- $d_T$  : taxa de morte da população de células T CD4+ não infectadas;
- $k_1$  : taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas por vírus livres;
- $k_2$  : taxa pela qual as células T CD4+ infectadas latentemente tornam-se ativamente infectadas (somente para o Modelo 1);
- $N$  : número de partículas virais produzidas por lise das células infectadas;
- $c$  : taxa de morte de vírus livres e,
- $\eta_{TR}$  : a eficiência do inibidor da transcriptase reversa (somente Modelo 2).

Seguindo os mesmos intervalos de variação analisados em [1], que estão definidos na Tabela A1.1 para o Modelo 1 e Tabela A1.2 para o Modelo 2, serão construídos mapas variando os valores dos pares de parâmetros representados na Tabela 4.1 para o Modelo 1 e Tabela 4.2 para o Modelo 2. Os parâmetros que não serão variados permanecem no valor representado em 0% na Tabela A1.1 e Tabela A1.2.

	$d_T$	$k_1$	$k_2$	$N$	$c$
$T_{max}$					
$d_T$					
$k_1$					
$k_2$					
$N$					

Tabela 4.1: Pares de parâmetros para o modelo 1

	$d_T$	$k$	$\eta_{TR}$	$N$	$c$
$T_{max}$					
$d_T$					
$k$					
$\eta_{TR}$					
$N$					

Tabela 4.2: Pares de parâmetros para o modelo 2

Para cada par de parâmetros, os valores das condições iniciais são obtidos executando os programas desenvolvidos em [1] *Modelo1.exe* ou *Modelo2.exe*, para o Modelo 1 ou Modelo 2, respectivamente. Esses executáveis geram um arquivo de saída contendo as seguintes informações: valores das condições iniciais utilizadas na simulação

da dinâmica, valores dos parâmetros utilizados e valores das variáveis no tempo *t<sub>final</sub>* definido. As condições iniciais da simulação foram utilizadas também em nossas análises, mas além delas utilizamos os dados temporais obtidos em *t<sub>final</sub>*. Isso permite incluímos na análise valores referentes ao período de estabilidade como também dos primeiros 20 dias onde a dinâmica irá se estabilizar.

Para que o método de Newton para sistemas não lineares seja executado um arquivo de entrada deve ser gerado para cada par. Este arquivo contém:

- identificação do modelo a ser utilizado;
- número de variáveis e funções;
- condições iniciais;
- valor de tolerância;
- número máximo de iterações
- valor da primeira variável do par;
- valor da segunda variável do par.

Na análise de um determinado par de parâmetros, assumimos que os demais permanecem inalterados e o processo, de obtenção e classificação dos pontos de equilíbrio, segue os seguintes passos:

*Passo 1* Escolha dos pares de parâmetros e definição de uma grade de variação para cada um deles.

*Passo 2* Definição das condições iniciais e dos valores de todos os parâmetros;

*Passo 3* Para cada par definido pela grade de variação do *Passo 1* faça:

*Passo 4* Criação dos arquivos de entrada;

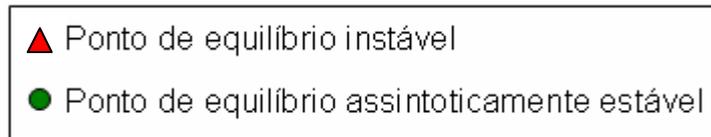
*Passo 5* Execução do método de Newton para sistemas não-lineares.

*Passo 6* Classificação do ponto de equilíbrio.

### 3. Variação dos parâmetros para o modelo 1

Os parâmetros que causaram maior modificação nas dinâmicas originais  $T$ ,  $T^*$ ,  $T^{**}$  e  $V$ , quando ocorria alguma variação foram:  $T_{\max}$ ,  $d_r$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $N$  e  $c$ .

A seguir apresentaremos os resultados obtidos com cada um dos pares analisadas, onde os pontos nos gráficos representam:



#### 3.1 Parâmetros $T_{\max}$ e $d_r$

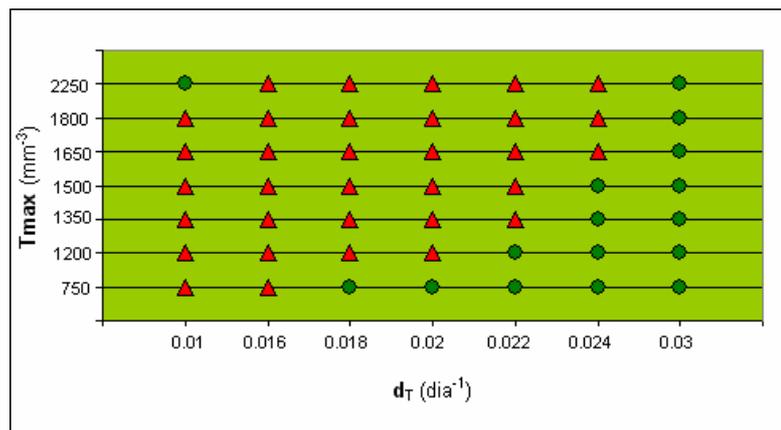


Figura 4.2: Variação de  $T_{\max}$  e  $d_r$

Para esse par de parâmetros podemos perceber que o ponto de equilíbrio é estável quando os valores de  $T_{\max}$  e de  $d_r$  são altos, ou seja, quando o nível máximo da população de células T CD4+ e a taxa de morte da população de células T CD4+ não infectadas são altos.

Quando a taxa de morte da população de T CD4+ é de 0.03 dia<sup>-1</sup>, independente do valor do nível máximo da população de T CD4+, o ponto de equilíbrio se mantém estável. Conforme diminuimos a taxa de morte o ponto de equilíbrio passa a ser instável para valores de  $T_{\max}$  menores, até chegar ao valor de  $d_r = 0.016$  dia<sup>-1</sup> quando os pontos de equilíbrios são instáveis para qualquer valor de  $T_{\max}$ . A exceção é quando a taxa de morte é mínima (0.01 dia<sup>-1</sup>) e o nível máximo da população é máximo (2250 mm<sup>-3</sup>), nesse caso o ponto de equilíbrio é estável.

### 3.2 Parâmetros $T_{\max}$ e $k_1$

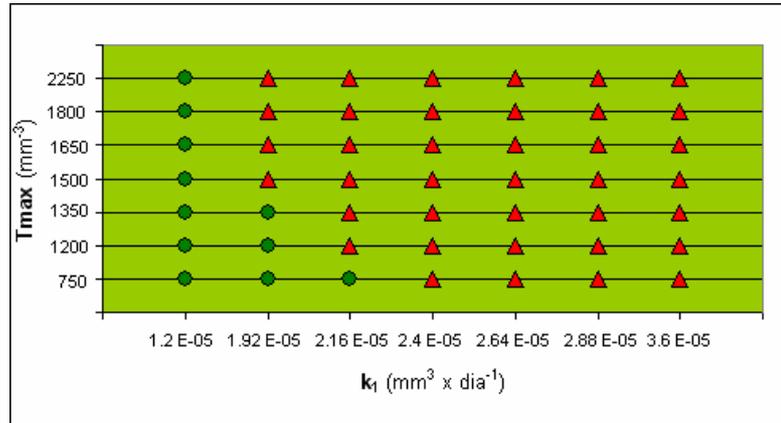


Figura 4.3 Variação de  $T_{\max}$  e  $k_1$

Quando a taxa de infecção latente das células TCD4+,  $k_1$ , é mínima ( $1.2 \text{ E-}05 \text{ mm}^3 \text{ x dia}^{-1}$ ), para qualquer valor de  $T_{\max}$ , os pontos de equilíbrio são classificados em assintoticamente estáveis, pois nesse caso a infecção é pequena. Conforme aumentamos o valor da taxa de infecção latente os pontos de equilíbrio passam a ser classificados como instáveis.

### 3.3 Parâmetros $T_{\max}$ e $k_2$

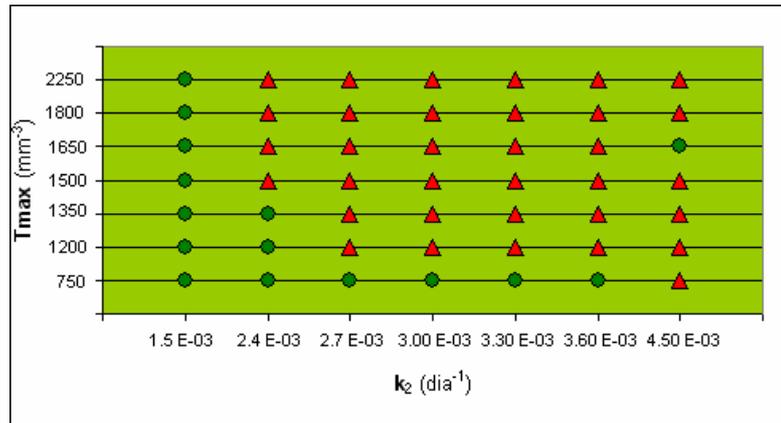


Figura 4.4: Variação de  $T_{\max}$  e  $k_2$

Do mesmo modo que o mapa anterior se a taxa pela qual as células T CD4+ infectadas latentemente tornam-se ativamente infectadas,  $k_2$ , for baixa o equilíbrio é classificado como estável, pois a infecção é pequena. Conforme aumentamos o valor dessa taxa, o ponto de equilíbrio passa a ser classificado como instável, a menos que o nível máximo de células T CD4+ for pequeno ( $750 \text{ mm}^3$ ), nesse caso o equilíbrio é estável exceto quando  $k_2$  é máximo ( $4.50 \text{ E-}3 \text{ dia}^{-1}$ ).

### 3.4 Parâmetros $T_{\max}$ e $N$

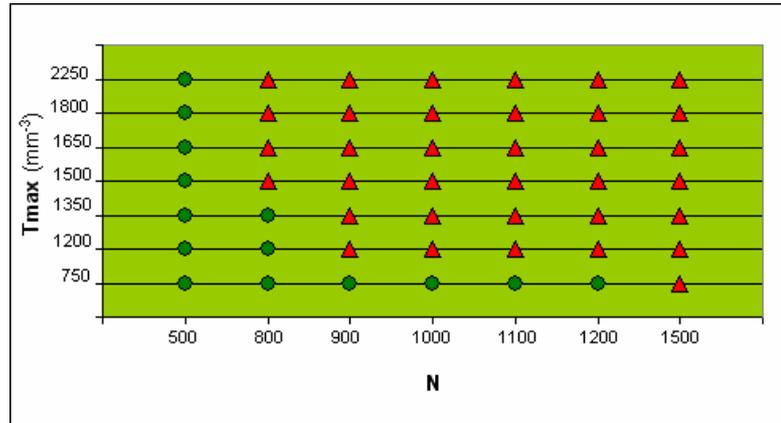


Ilustração 4.5: Variação de  $T_{\max}$  e  $N$

Se o número de partículas virais produzidas por lise,  $N$ , é pequeno (500), os pontos de equilíbrio são classificados como assintoticamente estável para qualquer valor de  $T_{\max}$ , pois a quantidade de vírus produzido é pequena. Conforme aumentamos o valor de  $N$  o ponto de equilíbrio passa a ser instável para  $T_{\max}$  maiores até o caso em que  $N = 1500$  e os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis para qualquer valor de  $T_{\max}$ , pois a quantidade de vírus produzida é muito grande.

### 3.5 Parâmetros $T_{\max}$ e $c$

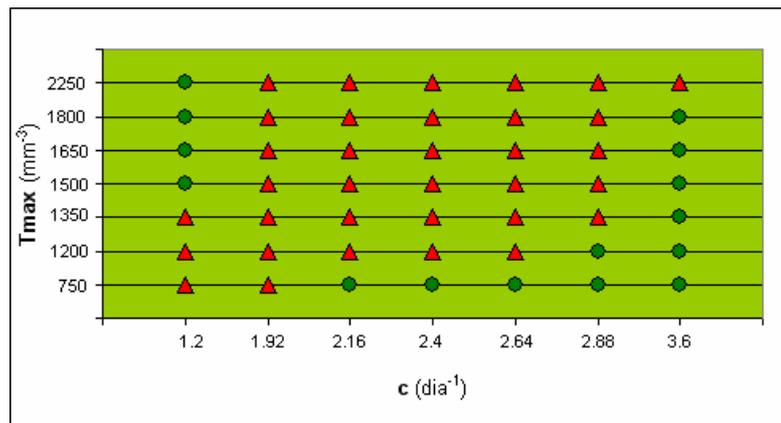


Figura 4.6: Variação de  $T_{\max}$  e  $c$

Se a taxa de morte dos vírus livres é grande (3,6 dia<sup>-1</sup>), então os pontos de equilíbrio se mantêm assintoticamente estáveis para qualquer valor de  $T_{\max}$ , exceto para o valor máximo de  $T_{\max}$ . Para valores intermediários de  $c$  o equilíbrio só é estável se  $T_{\max}$  for mínimo.

### 3.6 Parâmetros $dr$ e $k_1$

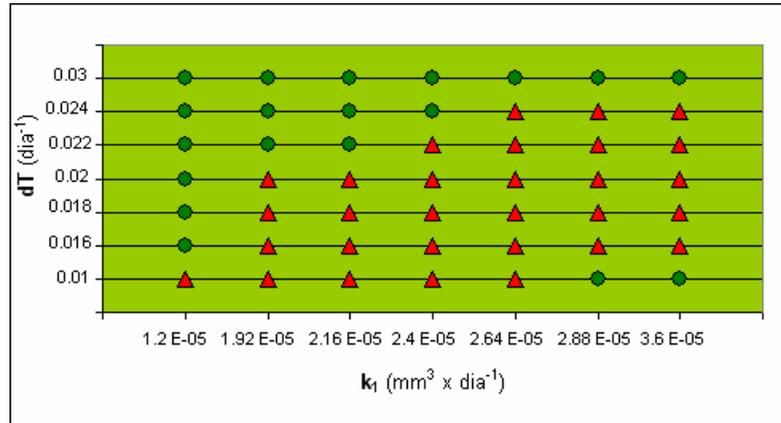


Figura 4.7: Variação de  $dr$  e  $k_1$

Quando a taxa de morte natural das células T CD4+ é alta ( $0,03 \text{ dia}^{-1}$ ), independente do valor de  $k_1$  o equilíbrio é assintoticamente estável. Quando a taxa de infecção latente é pequena poucos pontos de equilíbrio são classificados como instáveis. Quando esta taxa é grande, a quantidade de pontos de equilíbrio aumenta, pois há uma maior quantidade de vírus no sistema.

### 3.7 Parâmetros $dr$ e $k_2$

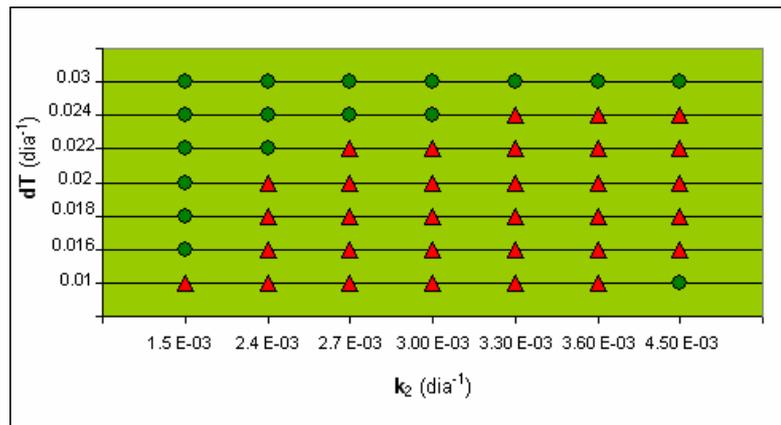


Figura 4.8: Variação de  $dr$  e  $k_2$

Da mesma forma que o mapa anterior, quando  $dr$  é alto ( $0,03 \text{ dia}^{-1}$ ), independente do valor de  $k_2$  o equilíbrio é assintoticamente estável. Quando  $dr$  é mínimo ( $0,01 \text{ dia}^{-1}$ ) o ponto de equilíbrio é classificado como assintoticamente estável somente para  $k_2 = 4,50 \text{ E-03 dia}^{-1}$ .

### 3.8 Parâmetros $d_T$ e $N$

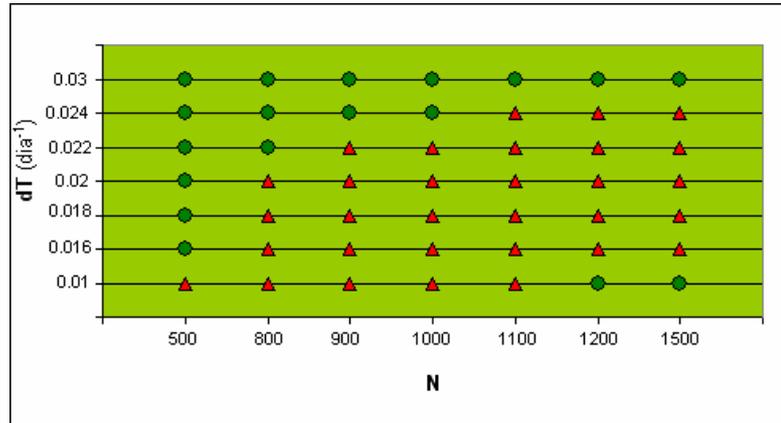


Figura 4.9: Variação de  $d_T$  e  $N$

Se a taxa de morte natural das células T CD4+ é grande ( $0,03 \text{ dia}^{-1}$ ) os pontos de equilíbrio são classificados como assintoticamente estáveis para qualquer valor de  $N$ . Quando a quantidade de vírus produzida por lise é mínima (500) os pontos de equilíbrio também são classificados como assintoticamente estáveis, exceto quando  $d_T$  é mínimo, pois nesse caso a quantidade de vírus no sistema é pequena.

### 3.9 Parâmetros $d_T$ e $c$

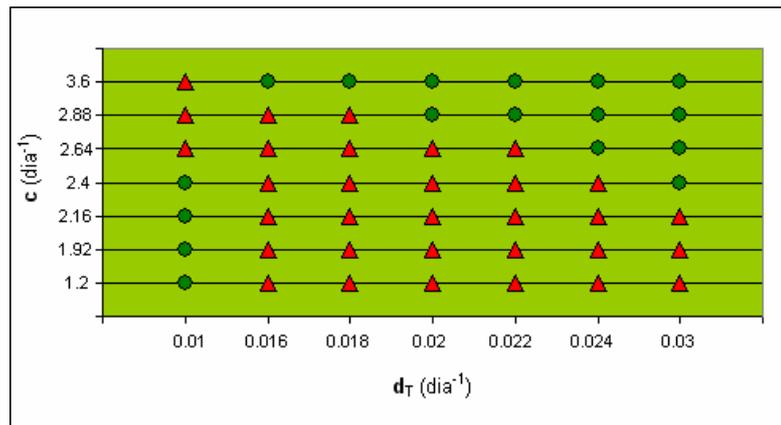


Figura 4.10: Variação de  $d_T$  e  $c$

Existe uma região de estabilidade quando ambas as variáveis possuem valores maiores do que o encontrado na literatura (veja Tabela 1.1). Quando  $d_T$  é mínimo e o valor de  $c$  é baixo há uma outra região de estabilidade.

Quando o valor da taxa de morte dos vírus livres é máximo os pontos de equilíbrio são estáveis, pois a quantidade de vírus não é suficiente para desestabilizar o sistema.

### 3.10 Parâmetros $k_1$ e $k_2$

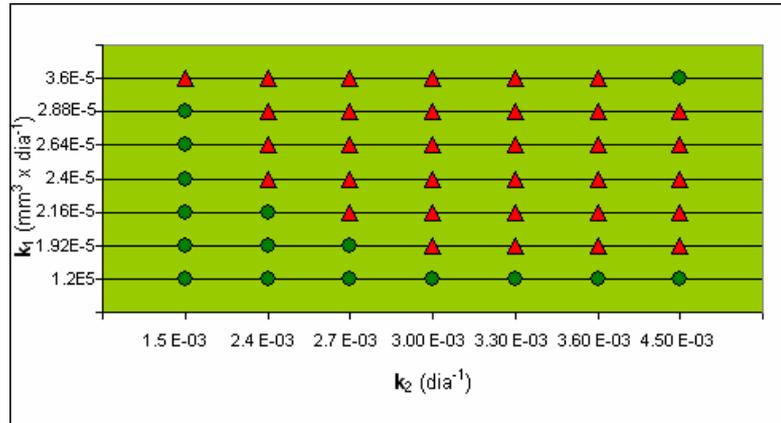


Figura 4.11: Variação de  $k_1$  e  $k_2$

Se a taxa de infecção latente for pequena, não importa o valor da taxa de infecção ativa, o ponto de equilíbrio é classificado como assintoticamente estável, pois havendo poucas células infectadas latente poucas serão infectadas ativamente e assim poucos vírus serão produzidos. Conforme aumentamos os valores das taxas, o ponto de equilíbrio passa a ser classificado como instável, exceto quando ambas as taxas possuem valor máximo.

### 3.11 Parâmetros $k_1$ e $N$

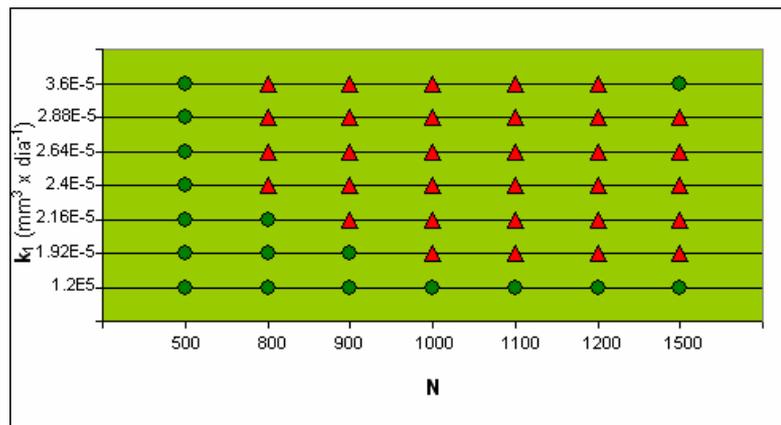


Figura 4.12: Variação de  $k_1$  e  $N$

Para valores pequenos de  $k_1$  e  $N$  os pontos de equilíbrio são assintoticamente estáveis, pois a quantidade de vírus no sistema não é suficiente para desestabilizar o sistema. Existe ainda um ponto assintoticamente estável quando ambas as variáveis possuem valores máximos.

### 3.12 Parâmetros $k_1$ e $c$

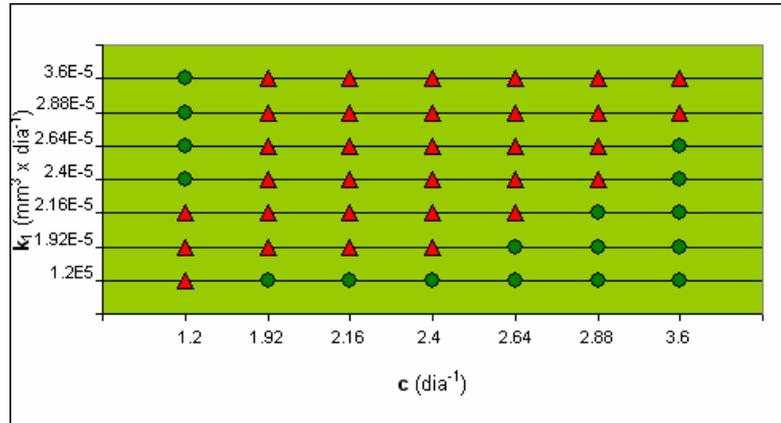


Figura 4.13: Variação de  $k_1$  e  $c$

Se a taxa de infecção latente é pequena, os pontos de equilíbrio se mantêm assintoticamente estáveis para quase todos os valores de  $c$ . O mesmo acontece quando a taxa de morte dos vírus livres é grande.

Há uma região de estabilidade quando o valor de  $c$  é mínimo e o valor de  $k_1$  é grande.

### 3.13 Parâmetros $N$ e $k_2$

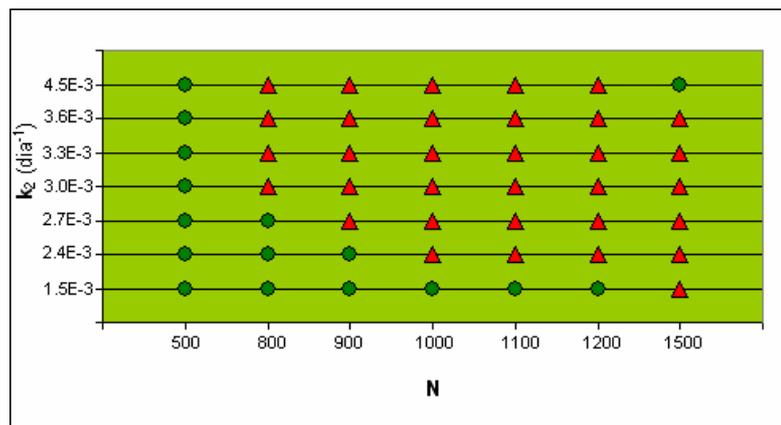


Figura 4.14: Variação de  $N$  e  $k_2$

Se a quantidade de vírus produzidos por lise é pequena os pontos de equilíbrio são classificados como assintoticamente estáveis. Para valores intermediários de  $N$  o ponto de equilíbrio só é estável quando a taxa de infecção ativa é pequena. Nesses casos a quantidade de vírus no sistema é baixa.

Existe um ponto de equilíbrio quando ambas as variáveis possuem valores máximos.

### 3.14 Parâmetros $k_2$ e $c$

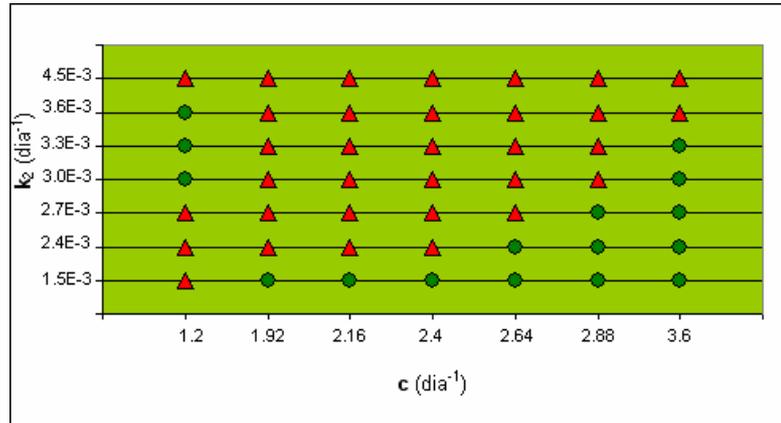


Figura 4.15: Variação de  $k_2$  e  $c$

Para valores pequenos da taxa de infecção ativa os pontos de equilíbrio são classificados como assintoticamente estáveis, exceto quando  $c$  é mínimo.

Existe uma região de estabilidade assintótica quando a taxa de morte do vírus é pequena e a taxa de infecção ativa é grande.

### 3.15 Parâmetros $N$ e $c$

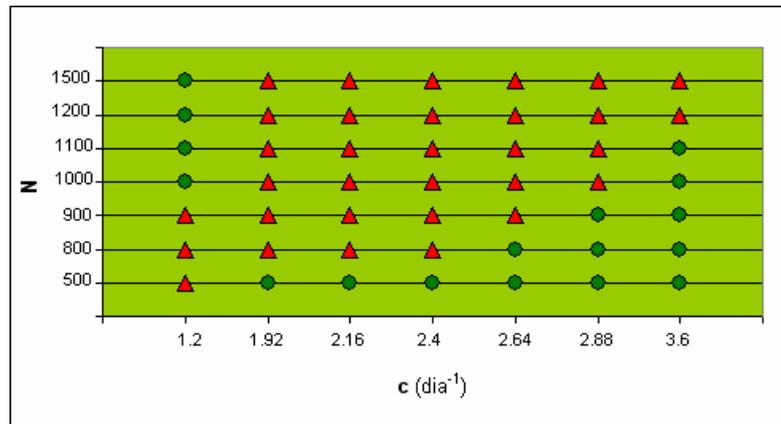


Figura 4.16: Variação de  $N$  e  $c$

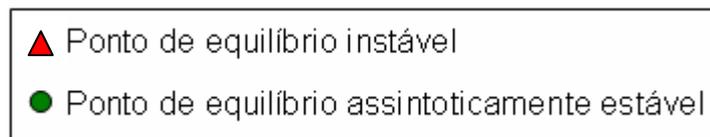
Para valores grandes da taxa de morte do vírus e valores pequenos da quantidade de vírus produzido por lise temos pontos de equilíbrio classificados como assintoticamente estáveis, pois a quantidade de vírus no sistema não é suficiente para desestabilizá-lo.

Existe uma outra região de estabilidade quando o valor de  $c$  é mínimo e  $N$  grande.

## 4. Variação dos parâmetros para o modelo 2

Em [1] não é feita a variação de parâmetros para o Modelo 2 portanto iremos trabalhar com os mesmos parâmetros que trabalhamos para o modelo 1 ( $T_{\max}$ ,  $d_T$ ,  $k$ ,  $N$  e  $c$ ) além do parâmetro que denota a eficiência do inibidor de transcriptase reversa  $\eta_{TR}$ .

Do mesmo modo que para o modelo 1, os pontos nos gráficos representam:



### 4.1 Parâmetros $T_{\max}$ e $d_T$

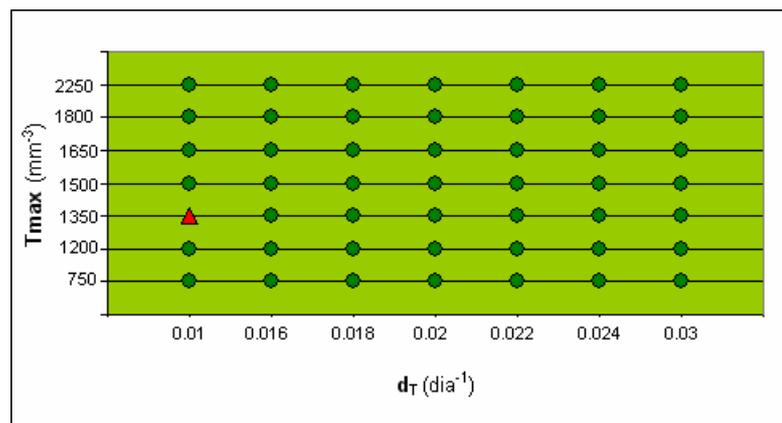


Figura 4.17: Variação de  $T_{\max}$  e  $d_T$

Pelo mapa gerado percebemos que o valor das variáveis não influencia na classificação dos pontos de equilíbrio, exceto por um ponto, quando o valor da taxa de morte das células T CD4+ não infectadas vale  $0,01 \text{ dia}^{-1}$  e o nível máximo de células T CD4+ vale  $1350 \text{ mm}^{-3}$ .

#### 4.2 Parâmetros $T_{\max}$ e $k$

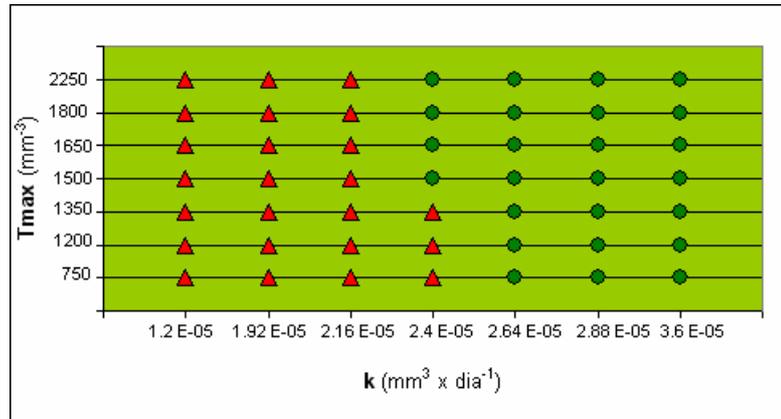


Figura 4.18: Variação de  $T_{\max}$  e  $k$

Valores abaixo dos encontrados na literatura para o parâmetro  $k$  geram ponto de equilíbrio classificados como instáveis, já os valores maiores geram pontos de equilíbrio classificados como assintoticamente estáveis.

A única região onde o valor da variável  $T_{\max}$  influencia na classificação é quando a taxa de infecção das células T CD4+ por vírus é a mesma encontrada na literatura ( $k = 2,4 \text{ E-}05 \text{ mm}^3 \text{ x dia}^{-1}$ ).

#### 4.3 Parâmetros $T_{\max}$ e $\eta_{TR}$

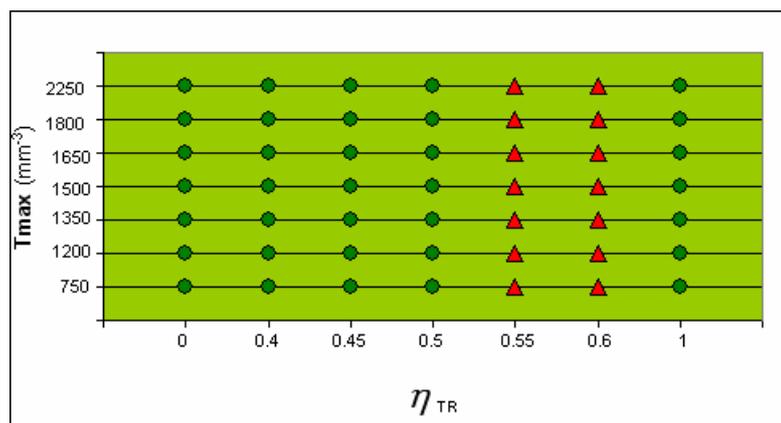


Figura 4.19: Variação de  $T_{\max}$  e  $\eta_{TR}$

Quando variamos o valor da eficiência do inibidor percebemos que, para qualquer valor de  $T_{\max}$ , o ponto de equilíbrio só será classificado como instável se o  $\eta_{TR}$  valer 0,55 ou 0,6. Para os outros casos o ponto de equilíbrio é classificado como assintoticamente estável.

#### 4.4 Parâmetros $T_{\max}$ e $N$

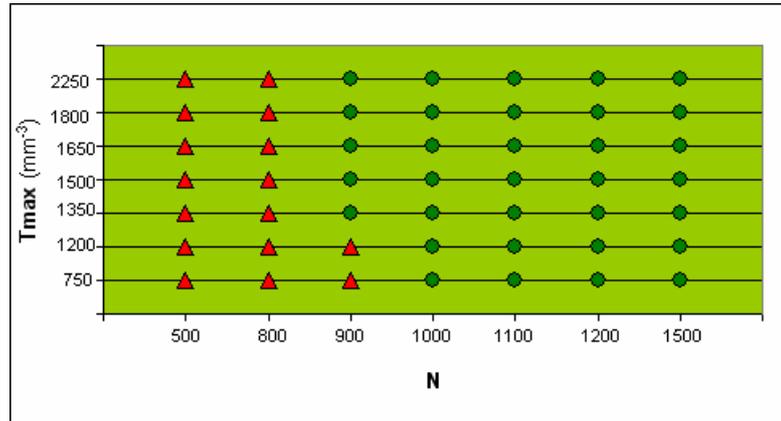


Figura 4.20: Variação de  $T_{\max}$  e  $N$

Ao contrário do que aconteceu no Modelo 1, quando a quantidade de partículas virais produzidas por lise é pequena ( $N = 500$  ou  $N = 800$ ), os pontos de equilíbrio se mantêm instáveis independente do valor de  $T_{\max}$ . O nível máximo da população de células T CD4+ só influencia na classificação quando  $N = 900$ .

#### 4.5 Parâmetros $T_{\max}$ e $c$

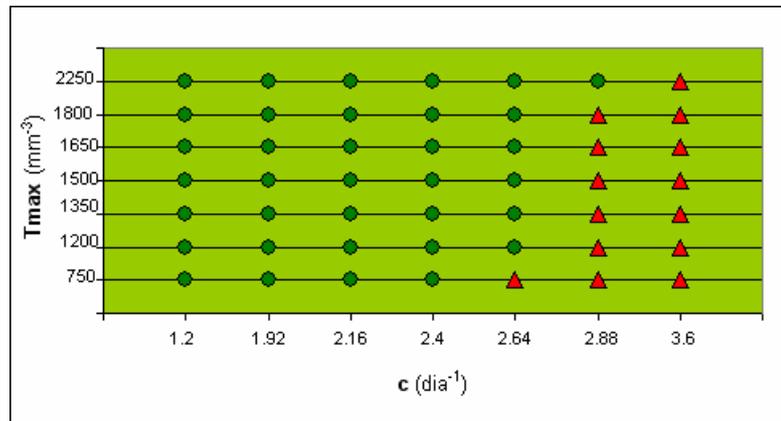


Figura 4.21: Variação de  $T_{\max}$  e  $c$

Como o mapa anterior, o comportamento desta variação está contrário ao ocorrido no Modelo 1. Somente para valores altos da taxa de morte de vírus livres os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis, independente do valor do parâmetro  $T_{\max}$ .

#### 4.6 Parâmetros $d_T$ e $k$

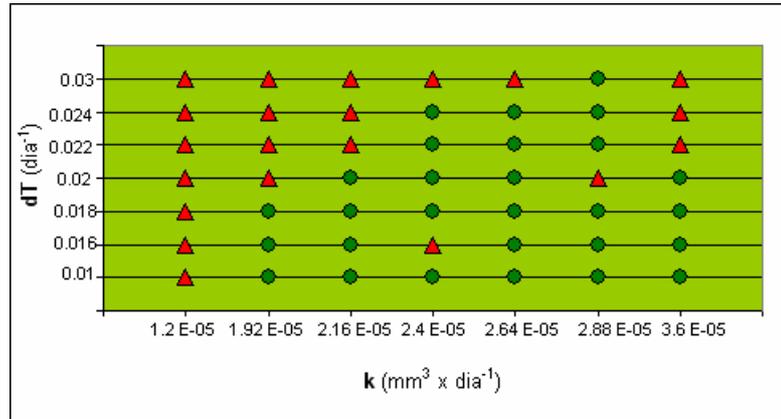


Figura 4.22: Variação de  $d_T$  e  $k$

Também contrário ao Modelo 1, quando o valor de  $k$  é mínimo os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis para qualquer valor da taxa de morte natural das células T CD4+.

Quando o valor de  $d_T$  é máximo os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis, pois há grande perda de células T CD4+.

#### 4.7 Parâmetros $d_T$ e $\eta_{TR}$

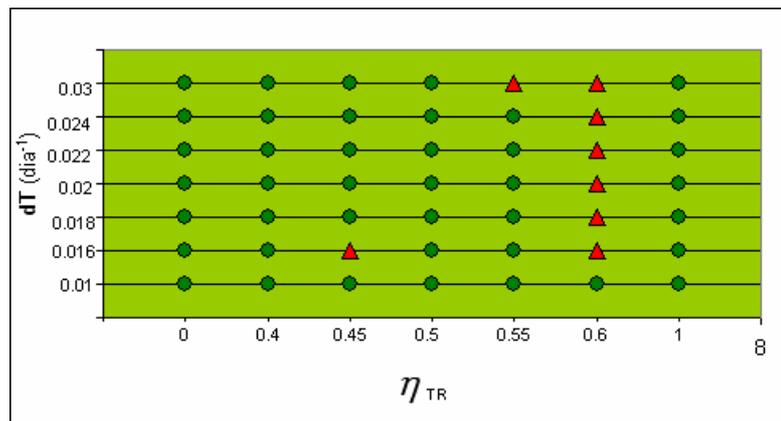


Figura 4.23: Variação de  $d_T$  e  $\eta_{TR}$

Novamente, para  $\eta_{TR} = 0,6$  os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis para qualquer valor de  $d_T$ , exceto para  $d_T$  mínimo. Os demais pontos de equilíbrio são quase todos classificados como assintoticamente estáveis.

#### 4.8 Parâmetros $dT$ e $N$

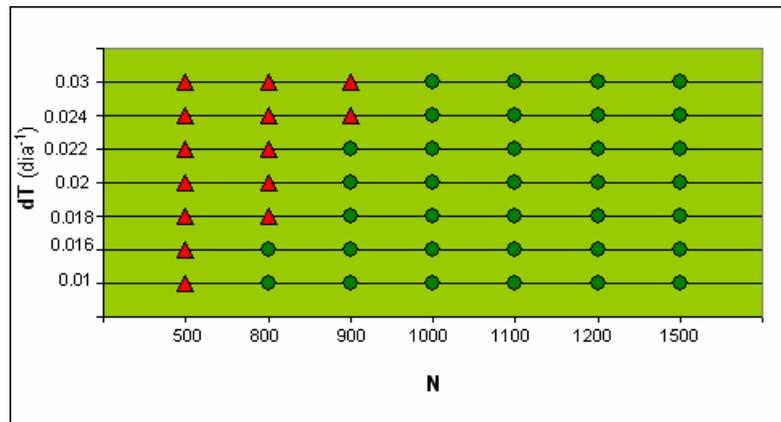


Figura 4.24: Variação de  $dT$  e  $N$

Ao contrário do Modelo 1, a região de instabilidade ocorre quando a quantidade de partículas produzidas por lise é pequena.

Quando a taxa de morte das células T CD4+ é grande, os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis quando o valor de  $N$  é baixo.

#### 4.9 Parâmetros $dT$ e $c$

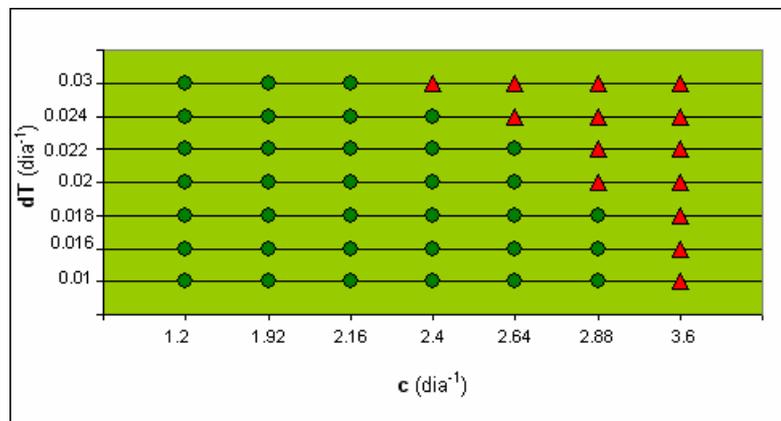


Figura 4.25: Variação de  $dT$  e  $c$

Neste caso também ocorre o contrário do Modelo 1. Quando a taxa de morte dos vírus livres é máxima ( $c = 3,6 \text{ dia}^{-1}$ ) os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis.

Para  $dT = 0,03 \text{ dia}^{-1}$  os pontos de equilíbrio são assintoticamente estáveis apenas quando o valor de  $c$  é pequeno.

#### 4.10 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $k$

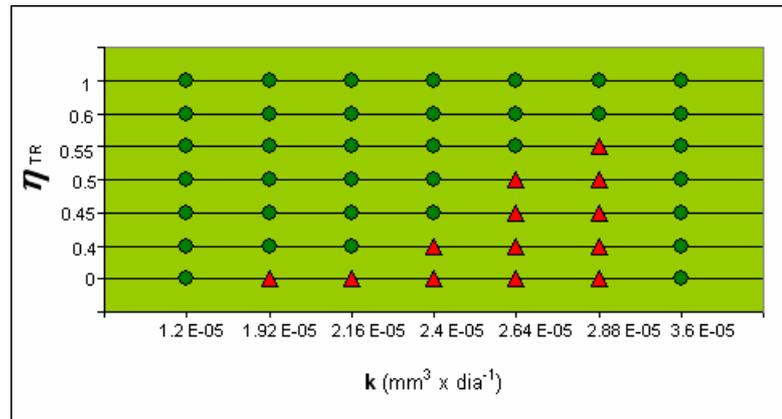


Figura 4.26: Variação de  $\eta_{TR}$  e  $k$

Quando a eficiência do inibidor é nula, os pontos de equilíbrio são assintoticamente estáveis apenas quando a taxa de infecção das células T CD4+ é mínima ( $k = 1,2 \text{ E-}05 \text{ mm}^3 \text{ x dia}^{-1}$ ) ou máxima ( $k = 3,6 \text{ E-}05 \text{ mm}^3 \text{ x dia}^{-1}$ ).

Quando a eficiência do inibidor é 0,6 ou 1 os pontos de equilíbrio são classificados como estáveis para qualquer valor de  $k$ .

#### 4.11 Parâmetros $N$ e $k$

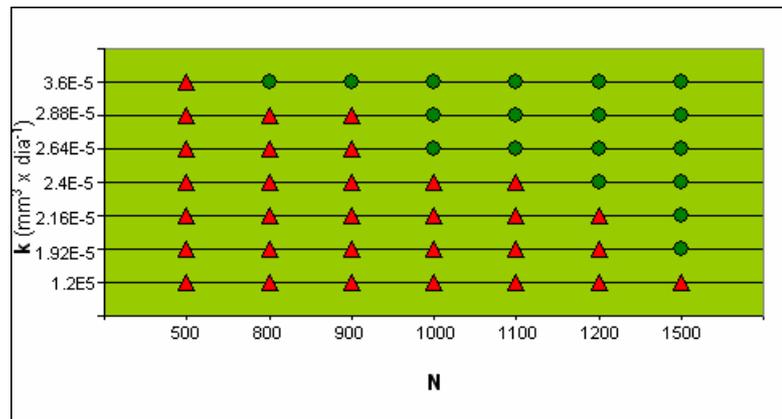


Figura 4.27: Variação de  $N$  e  $k$

Ao contrário do Modelo 1, quando a taxa de infecção é mínima ( $k = 1,2 \text{ E-}05 \text{ mm}^3 \text{ x dia}^{-1}$ ) todos os pontos de equilíbrio são classificados como instáveis. O mesmo ocorre quando  $N$  é mínimo ( $N = 500$ ).

#### 4.12 Parâmetros $k$ e $c$

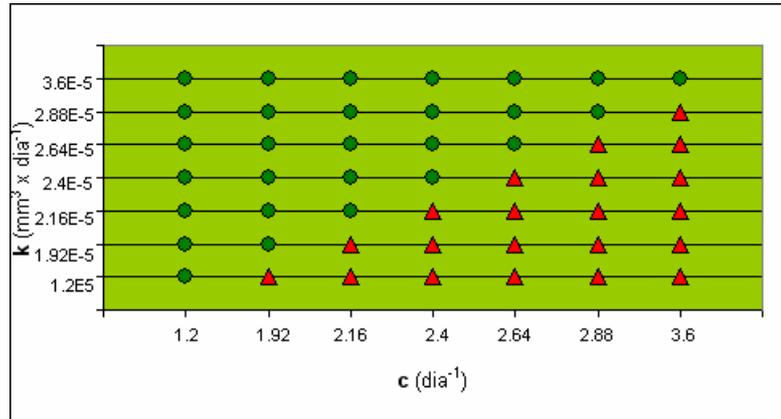


Figura 4.28:Variação de  $k$  e  $c$

Também contrariando o Modelo 1, quando o valor de  $c$  é máximo ( $c = 3,6 \text{ dia}^{-1}$ ) os pontos de equilíbrio são instáveis, exceto quando  $k = 3,65 \text{ E-05 mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$ .

Quando  $k$  é mínimo ( $1,2 \text{ E-05 mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$ ) os pontos são classificados como instáveis, exceto quando  $c$  é mínimo ( $c = 1,2 \text{ dia}^{-1}$ ).

#### 4.13 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $N$

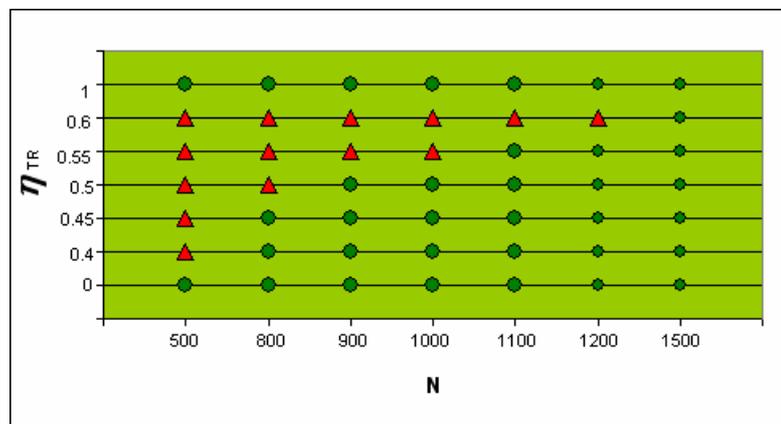


Figura 4.29: Variação de  $\eta_{TR}$  e  $N$

Novamente, para valores da eficiência do inibidor 0,6, os pontos de equilíbrio são instáveis. Existem ainda outros pontos de instabilidade quando  $\eta_{TR} = 0,4; 0,45; 0,5$  e  $0,55$  e os valores de  $N$  são baixos.

#### 4.14 Parâmetros $\eta_{TR}$ e $c$

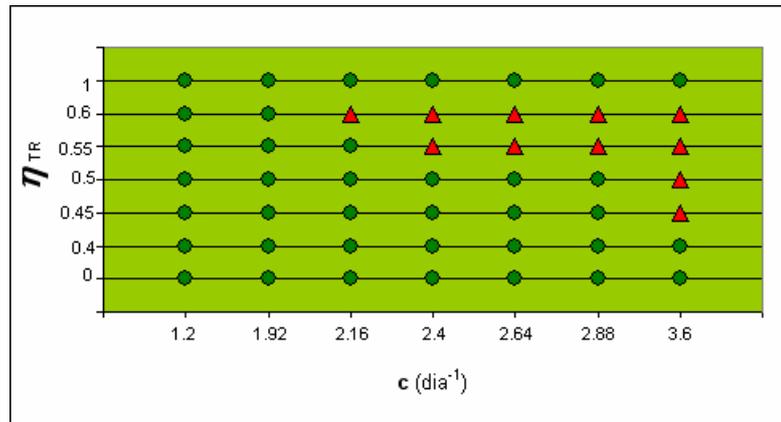


Figura 4.30: Variação de  $\eta_{TR}$  e  $c$

Como o mapa anterior, os pontos de equilíbrio instáveis ocorrem para valores intermediários de  $\eta_{TR}$ . Quando a variável  $c$  tem um valor baixo os pontos de equilíbrio são assintoticamente estáveis.

#### 4.15 Parâmetros $N$ e $c$

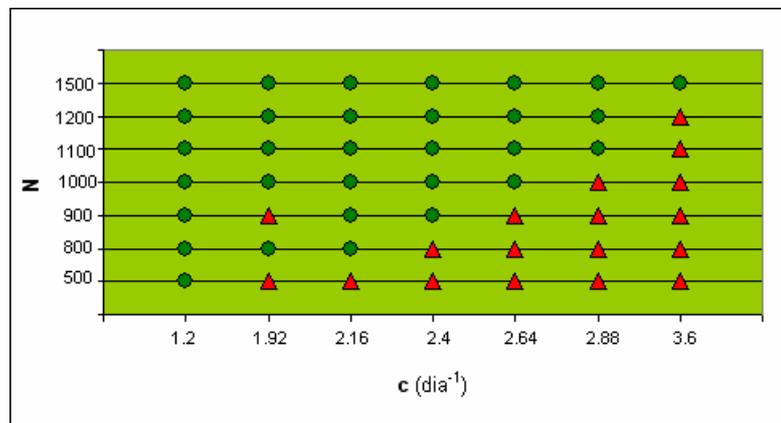


Figura 4.31: Variação de  $N$  e  $c$

Quando a quantidade de partículas virais produzidas por lise é máxima ( $N = 1500$ ) os pontos de equilíbrio são classificados como assintoticamente estáveis para qualquer valor de  $c$ . Quando  $c$  é mínimo ( $c = 1,2 \text{ dia}^{-1}$ ) os pontos de equilíbrio também são classificados como assintoticamente estáveis para qualquer valor de  $N$ .

## Conclusões e sugestões para a continuidade do trabalho

O objetivo deste trabalho era implementar um método numérico para calcular pontos de equilíbrio e classificá-los em função dos valores de parâmetros definidos para o modelo matemático e assim construir mapas de regiões de estabilidade assintótica e instabilidade.

Foram usados como base do estudo modelos sobre a dinâmica do HIV por terem interesse atual e pela possibilidade do estudo poder indicar alguma ação efetiva para o combate à AIDS, ainda que de forma teórica.

Iniciamos com a contextualização do problema e a modelagem determinística. Escolhemos apenas dois modelos, que representam respectivamente a evolução sem ou com droga-terapia.

Apresentamos resultados teóricos sobre a classificação de pontos de equilíbrio de equações e a técnica numérica implementada para resolver o problema.

Para diferentes pares de parâmetros, variando em um intervalo onde os valores são fisiologicamente válidos, calculamos os pontos de equilíbrio e os classificamos para cada um dos modelos.

Os resultados numéricos obtidos para o Modelo 1 (sem droga-terapia) são consistentes em relação ao observado e esperado pela modelagem, entretanto, alguns resultados obtidos para o Modelo 2 (com droga-terapia) não estão de acordo com o esperado. Por exemplo, nos mapas que contém os parâmetros  $N$ ,  $c$ ,  $d$  e  $k$  o esperado seria ter pontos de equilíbrio classificados como instáveis a medida que houvesse um aumento significativo da quantidade de vírus no sistema ou quando houvesse uma diminuição da quantidade de células T CD4+. Este comportamento é observado nos mapas do Modelo1, mas não para o Modelo 2.

Como continuidade do trabalho, sugerimos o estudo para verificar se o ponto de equilíbrio encontrado pelo método numérico é único ou se existe algum outro.

Outra sugestão seria a introdução de novas equações reestruturando os modelos para retratar melhor a dinâmica do vírus ou utilizar outros modelos dentre os apresentados em [1].

## Apêndice 1 – Tabelas

Neste apêndice apresentaremos as tabelas de variação dos parâmetros para o Modelo 1 e para o Modelo 2.

	-50%	-20%	-10%	0%	10%	20%	50%
$s$	5	8	9	10	11	12	15
$p$	0.015	0.024	0.027	0.03	0.033	0.036	0.045
$T_{max}$	750	1200	1350	1500	1650	1800	2250
$d_T$	0.01	0.016	0.018	0.02	0.022	0.024	0.03
$\delta$	0.12	0.192	0.216	0.24	0.264	0.288	0.36
$c$	1.2	1.92	2.16	2.4	2.64	2.88	3.6
$K_1$	1.20 E-05	1.92 E-05	2.16 E-05	2.40 E-05	2.64 E-05	2.88 E-05	3.60 E-05
$K_2$	1.50 E-03	2.40 E-03	2.70 E-03	3.00 E-03	3.30 E-03	3.60 E-03	4.50 E-03
$N$	500	800	900	1000	1100	1200	1500

Tabela A1.1: Variação nos parâmetros – modelo 1

	-50%	-20%	-10%	0%	10%	20%	50%
$s$	5	8	9	10	11	12	15
$p$	0.015	0.024	0.027	0.03	0.033	0.036	0.045
$T_{max}$	750	1200	1350	1500	1650	1800	2250
$d_T$	0.01	0.016	0.018	0.02	0.022	0.024	0.03
$\delta$	0.12	0.192	0.216	0.24	0.264	0.288	0.36
$c$	1.2	1.92	2.16	2.4	2.64	2.88	3.6
$K$	1.20 E-05	1.92 E-05	2.16 E-05	2.40 E-05	2.64 E-05	2.88 E-05	3.60 E-05
$N$	500	800	900	1000	1100	1200	1500
$\eta_{TR}$	0	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	1

Tabela A1.2: Variação nos parâmetros – modelo 2

## Apêndice 2 – Teoremas e definições

Neste apêndice apresentaremos as definições, proposições e teoremas utilizados durante o trabalho para a definição dos métodos de Newton para uma variável, Ponto fixo para várias variáveis e Newton para várias variáveis.

### 1. Método de Newton para uma variável

Suponha que  $f \in C^2[a, b]$ . Seja  $\bar{x} \in [a, b]$  uma aproximação de  $p$  tal que  $f'(\bar{x}) \neq 0$  e  $|p - \bar{x}|$  é suficientemente pequeno. Considere o polinômio de Taylor de primeiro grau para  $f(x)$  expandido em torno de  $\bar{x}$ ,

$$f(x) = f(\bar{x}) + (x - \bar{x})f'(\bar{x}) + \frac{(x - \bar{x})^2}{2} f''(\xi(x)),$$

onde  $\xi(x)$  está entre  $x$  e  $\bar{x}$ . Como  $f(p) = 0$ , essa equação, com  $x = p$ , resulta em

$$0 = f(\bar{x}) + (p - \bar{x})f'(\bar{x}) + \frac{(p - \bar{x})^2}{2} f''(\xi(p)).$$

A derivada do método de Newton é obtida assumindo-se que, desde que  $|p - \bar{x}|$  é pequeno, o termo envolvendo  $(p - \bar{x})^2$  é muito menor. E portanto

$$0 \approx f(\bar{x}) + (p - \bar{x})f'(\bar{x}).$$

Resolvendo para  $p$  temos

$$p \approx \bar{x} - \frac{f(\bar{x})}{f'(\bar{x})}.$$

Essa relação estabelece o cenário para a aplicação do método de Newton, que começa com uma aproximação inicial  $p_0$  e gera a seqüência  $\{p_n\}_{n=0}^{\infty}$ , fazendo

$$p_n = p_{n-1} - \frac{f(p_{n-1})}{f'(p_{n-1})}, \text{ para } n \geq 1.$$

## 2. Método do ponto fixo para várias variáveis

Considere o seguinte sistema:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$$

**Definição A2.1:** Seja  $f$  uma função definida em um conjunto  $D \subset \mathfrak{R}^n$  e delimitada em  $\mathfrak{R}$ . Diz-se que a função  $f$  tem o limite  $L$  em  $x_0$  escrevendo-se:

$$\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} f(\mathbf{x}) = L$$

se, dado qualquer número  $\varepsilon > 0$ , existe um número  $\delta > 0$  com

$$|f(\mathbf{x}) - L| < \varepsilon$$

quando  $\mathbf{x} \in D$  e

$$0 < \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\| < \delta$$

■

**Definição A2.2:** Seja  $f$  uma função definida em um conjunto  $D \subset \mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}$ . A função  $f$  é contínua em  $\mathbf{x}_0 \in D$  se

$$\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} f(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}_0)$$

Mais ainda, função  $f$  é contínua em um conjunto  $D$  se  $f$  é contínua em cada ponto de  $f$ ., ou seja, se  $f \in C(D)$ .

■

Vamos agora definir conceitos de limite e continuidade de funções  $\mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}^n$ .

**Definição A2.3:** Seja  $F$  uma função  $\mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}^n$  da forma:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = (f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_n(\mathbf{x}))^T$$

onde  $f_i$  é o mapeamento de  $\mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}$  para cada  $i$ . Definimos

$$\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} \mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{L} = (L_1, L_2, \dots, L_n)^T$$

se e somente se  $\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} f_i(\mathbf{x}) = L_i$  para qualquer  $i = 1, 2, \dots, n$ . ■

A função  $\mathbf{F}$  é contínua em  $\mathbf{x}_0 \in D$  se existe  $\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} \mathbf{F}(\mathbf{x})$  e se  $\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0} \mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{F}(\mathbf{x}_0)$ .

Adicionalmente,  $\mathbf{F}$  é contínua no conjunto  $D$  se é contínua em cada  $\mathbf{x}$  pertencente a  $D$ , ou seja, se  $\mathbf{F} \in C(D)$ .

Para relacionar a continuidade de uma função de  $n$  variáveis em um ponto com as derivadas parciais da função nesse ponto, enunciaremos o teorema a seguir:

**Teorema A2.1:** Seja  $f$  uma função de  $D \subset \mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}$  e  $\mathbf{x}_0 \in D$ . Se existem constantes  $\delta > 0$  e  $K > 0$ , de modo que sempre que  $\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\| < \delta$  e  $\mathbf{x} \in D$  tenhamos:

$$\left| \frac{\partial f(\mathbf{x})}{\partial x_j} \right| \leq K, \text{ para cada } j = 1, 2, \dots, n,$$

então  $f$  é contínua em  $\mathbf{x}_0$ . ■

**Definição A2.4:** Uma função  $G$  de  $D \subset \mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}$  tem um ponto fixo em  $p \in D$  se  $G(p) = p$ . ■

O teorema a seguir é um caso especial do Teorema da Região de Contração.

**Teorema A2.2:** Seja  $D = \{(x_1, x_2, \dots, x_n)^T \mid a_i \leq x_i \leq b_i \ \forall i = 1, 2, \dots, n\}$  para todo conjunto de constantes  $a_1, a_2, \dots, a_n$  e  $b_1, b_2, \dots, b_n$ . Suponhamos que  $G$  seja uma função contínua de  $D \subset \mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}^n$  com a propriedade que  $G(x) \in D$  sempre que  $x \in D$ . Então,  $G$  tem um ponto fixo em  $D$ .

Suponhamos, adicionalmente, que todas as funções componentes de  $G$  tenham derivadas parciais contínuas e existe uma constante  $K < 1$  tal que

$$\left| \frac{\partial g_i(\mathbf{x})}{\partial x_j} \right| \leq \frac{K}{n}, \text{ sempre que } \mathbf{x} \in D$$

para cada  $j = 1, 2, \dots, n$  e cada função componente  $g_i$ . Então a seqüência  $\{\mathbf{x}^{(k)}\}_{k=0}^{\infty}$  definida por  $\mathbf{x}^{(0)}$  selecionado arbitrariamente em  $D$ , e gerado por

$$\mathbf{x}^{(k)} = \mathbf{G}(\mathbf{x}^{(k-1)}) \text{ , para cada } k \geq 1$$

converge para o único ponto fixo  $\mathbf{p} \in D$  e

$$\|\mathbf{x}^{(k)} - \mathbf{p}\|_{\infty} \leq \frac{K^k}{1-K} \|\mathbf{x}^{(1)} - \mathbf{x}^{(0)}\|_{\infty}$$

■

### 3. Método do Newton para várias variáveis

**Teorema A2.3:** Seja  $\mathbf{p}$  uma solução de  $G(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$ . Supondo que um número  $\delta > 0$  exista com:

(i)  $\frac{\partial g_i}{\partial x_j}$  é contínua em  $N_{\delta} = \{\mathbf{x} \mid \|\mathbf{x} - \mathbf{p}\| < \delta\}$ , para cada  $i = 1, 2, \dots, n$  e  $j = 1, 2, \dots, n$ ;

(ii)  $\frac{\partial^2 g_i(\mathbf{x})}{\partial x_j \partial x_k}$  é contínua e  $\left| \frac{\partial^2 g_i(\mathbf{x})}{\partial x_j \partial x_k} \right| \leq M$  para algum  $M$  constante, sempre que  $\mathbf{x} \in N_{\delta}$

para cada  $i = 1, 2, \dots, n$ ,  $j = 1, 2, \dots, n$  e  $k = 1, 2, \dots, n$ ;

(iii)  $\frac{\partial g_i(\mathbf{p})}{\partial x_k} = 0$  para cada  $i = 1, 2, \dots, n$  e  $k = 1, 2, \dots, n$ .

Então um número  $\hat{\delta} \leq \delta$  existe tal que a seqüência gerada por  $\mathbf{x}^{(k)} = \mathbf{G}(\mathbf{x}^{(k-1)})$  converge quadraticamente para  $\mathbf{p}$  por qualquer escolha de  $\mathbf{x}^{(0)}$ , desde que  $\|\mathbf{x}^{(0)} - \mathbf{p}\| < \hat{\delta}$ .

Além disso,

$$\|\mathbf{x}^{(k)} - \mathbf{p}\|_{\infty} \leq \frac{n^2 M}{2} \|\mathbf{x}^{(k-1)} - \mathbf{p}\|_{\infty}^2, \text{ para cada } k \geq 1$$

■

Para usar o Teorema 4.3, suponha que  $A(\mathbf{x})$  seja uma matriz  $n \times n$  de funções  $\mathfrak{R}^n$  em  $\mathfrak{R}^n$  na forma da Equação (3.5). Assuma que  $A(\mathbf{x})$  é não singular, próxima a uma solução  $\mathbf{p}$  de  $\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ , e seja  $b_{ij}(\mathbf{x})$  uma entrada de  $A(\mathbf{x})^{-1}$  na  $i$ -ésima linha e  $j$ -ésima coluna.

Como  $\mathbf{G}(\mathbf{x}) = \mathbf{x} - A(\mathbf{x})^{-1} \mathbf{F}(\mathbf{x})$ , temos que  $g_i(\mathbf{x}) = x_i - \sum_{j=1}^n b_{ij}(\mathbf{x}) f_j(\mathbf{x})$  e

$$\frac{dg_i}{dx_k}(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1 - \sum_{j=1}^n \left( b_{ij}(\mathbf{x}) \frac{df_j}{dx_k}(\mathbf{x}) + \frac{db_{ij}}{dx_k}(\mathbf{x}) f_j(\mathbf{x}) \right), & \text{se } i = k \\ - \sum_{j=1}^n \left( b_{ij}(\mathbf{x}) \frac{df_j}{dx_k}(\mathbf{x}) + \frac{db_{ij}}{dx_k}(\mathbf{x}) f_j(\mathbf{x}) \right), & \text{se } i \neq k \end{cases}$$

O Teorema 4.3 conclui que precisamos de  $\frac{\partial g_i(\mathbf{p})}{\partial x_k} = 0$  para cada  $i = 1, 2, \dots, n$  e

$k = 1, 2, \dots, n$ . Isso significa que, para  $i = k$ ,

$$0 = 1 - \sum_{j=1}^n b_{ij}(\mathbf{p}) \frac{df_j}{dx_i}(\mathbf{p})$$

então

$$\sum_{j=1}^n b_{ij}(\mathbf{p}) \frac{df_j}{dx_i}(\mathbf{p}) = 1 \quad (4.6)$$

Quando  $i \neq k$

$$0 = - \sum_{j=1}^n b_{ij}(\mathbf{p}) \frac{df_j}{dx_i}(\mathbf{p})$$

então

$$\sum_{j=1}^n b_{ij}(\mathbf{p}) \frac{df_j}{dx_i}(\mathbf{p}) = 0 \quad (4.7)$$

vemos que as condições (3.6) e (3.7) requerem

$$A(\mathbf{p})^{-1} J(\mathbf{p}) = I$$

então

$$A(\mathbf{p}) = J(\mathbf{p}).$$

A matriz  $J(\mathbf{x})$  é a matriz jacobiana de  $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ .

## Referências bibliográficas

- [1] **GUEDES**, Cláudia. *Dissertação de Mestrado: Simulação Numérica de Modelos Determinísticos da Dinâmica do HIV*, Instituto de Matemática e Estatística – USP (Dezembro, 2003).
- [2] **BURDEN**, Richard L., **FAIRES**, J. Douglas. *Análise Numérica*. São Paulo. Editora Thomson Learning (2003), pp. 523-539.
- [3] **PERELSON**, A.S., **KIRSCHNER**, D. E., e **DE BOER**, R., *Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells*, Math. Biosci., 114:81-125 (1993).
- [4] **WEIN**, L.M., **D'AMATO**, R.M., e **PERELSON**, A.S., *Mathematical Analysis of antiretroviral therapy aimed at HIV-1 eradication or maintenance of low viral loads*, J. Theor. Biol., 192 (1998), pp. 81-98.
- [5] **KIRSCHNER**, D.E. e **WEBB**, G.F., *A model for treatment strategy in the chemotherapy of AIDS*, Bull. Math. Biol., 58 (1996), pp. 367-391.
- [6] **KIRSCHNER**, D.E. e **WEBB**, G.F., *Understanding drug resistance for monotherapy treatment of HIV infection*, Bull. Math. Biol., 59 (1997), pp. 763-785.
- [7] **SCHENZLE**, D., *A model for AIDS pathogenesis*, Stat. Med., 13 (1994), pp. 2067-2079.
- [8] **RENASCE BRASIL**. *Resumo extraído de enciclopédias*, 2005. Disponível em: <[http://www.renascebrasil.com.br/f\\_aids2.htm](http://www.renascebrasil.com.br/f_aids2.htm)>. Acesso em: 24 jun. 2005.
- [9] **BOA SAUDE**. *Histórico da AIDS: Uma História de Lutas, Decepções, Guerra de Vaidades e Coragem*. Disponível em: <<http://boasaude.uol.com.br/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=3838&ReturnCatID=59>>. Acesso em: 24 jun. 2005.
- [10] **GAPA**. *Histórico da Aids*. Disponível em: <<http://www.gapasjc.org.br/didatica/aids/historico.htm>>. Acesso em: 24 jun. 2005.

[11] **AGENCIA FIO CRUZ DE NOTICIAS.** *AIDS*. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/aids.htm>>. Acesso em 19 jul. 2005.

[12] **UNESCO Brasil.** *UNESCO e Aids no Brasil*. Disponível em: <[http://www.unesco.org.br/areas/educacao/educacaosaude/educacao\\_preventiva/aidsbrasil/index\\_html/mostra\\_documento](http://www.unesco.org.br/areas/educacao/educacaosaude/educacao_preventiva/aidsbrasil/index_html/mostra_documento)>. Acesso em 9 out. 2005.

[13] **PRESS, William H., et al.,** *Numerical Recipes in C: the art of scientific computing*, ed. Cambridge University Press, 2<sup>o</sup> edição (1992).

[14] **DST.AIDS.** *Medicamentos*. <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS3B800322PTBRIE.htm>>. Acesso em 29 out 2005.

[15] **BOLETIM epidemiológico – AIDS e DST.** Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids. Ano I - nº 1 - 01<sup>a</sup> - 26<sup>a</sup> de 2004 - semanas epidemiológicas. Janeiro a junho de 2004, pp. 26 -34.