

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Dinâmica de HIV e posterior AIDS.

Cristian Camilo Espitia Morillo¹

Instituto de Matemáticas, Estatística e Computação Científica IMECC-UNICAMP, Campinas, SP.

Rodolfo Anibal Lobo Carrasco²

Instituto de Matemáticas, Estatística e Computação Científica IMECC-UNICAMP, Campinas, SP.

João Frederico da Costa Meyer³

Instituto de Matemáticas, Estatística e Computação Científica IMECC-UNICAMP, Campinas, SP.

Resumo. Neste trabalho é apresentada uma primeira tentativa de um modelo obtido no estudo da dinâmica de propagação de HIV e posterior AIDS. Assim é exposta uma variante ao modelo básico de Anderson & Medley, 1986 [1], com o intuito de fazer o modelo antigo, mais realista e adaptável às condições e ferramentas atuais. Resumidamente é utilizado um modelo de Equações diferenciais Ordinárias, analisadas algumas hipóteses adicionais às do modelo básico, calculada a taxa básica de reprodução da doença, os pontos de equilíbrio e mostradas algumas simulações numéricas das variantes sem e com Superinfecção na população de pessoas que vivem com AIDS. **Palavras-chave.** Taxa básica de Reprodução da doença, Taxa de contágio.

1 Introdução

Modelo Básico de Anderson & Medley

Primeiramente é exposto o modelo básico de propagação do vírus HIV e posterior AIDS em população homossexual, pesquisado por Anderson & Medley em 1986 [1], com o intuito de estabelecer uma base para nosso modelo modificado. Este modelo básico considera a população de estudo dividida em 4 compartimentos: Suscetíveis $X(t)$, Infectados $Y(t)$, Pessoas com AIDS $A(t)$ (que desenvolvem AIDS e manifestam os sintomas) e Soropositivos $Z(t)$ (portadores do vírus, mas considerados não infecciosos).

As hipóteses de simplificação do modelo básico são: *a)* Imigração constante dos Suscetíveis e mortalidade natural em todos os compartimentos, notando que no caso das pessoas com AIDS é levada em conta uma taxa de mortalidade adicional por causa da doença; *b)* Os Suscetíveis ficam Infectados devido a relações sexuais com pessoas infectadas; *c)* As pessoas que vivem com AIDS não são consideradas na dinâmica, de maneira que não geram novos casos de infecção; *d)* Os Infectados são infecciosos por um período

¹espitiacristian@gmail.com

²rodolfo@ug.uchile.cl

³joni@ime.unicamp.br

de tempo, após uma proporção desenvolve AIDS, no entanto a fração restante é Soropositiva não infecciosa, (Soropositivos não ativos sexualmente). Os parâmetros utilizados na modelagem são explicados na tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros do modelo de Anderson & Medley.

| Parâmetros | Descrição |
|------------|---|
| B | Taxa de recrutamento |
| μ | Taxa de mortalidade natural |
| d | Taxa de mortalidade induzida pela doença |
| λ | Probabilidade de adquirir a infecção |
| β | Taxa de contágio |
| c | Número de parceiros sexuais |
| p | Proporção que desenvolvem AIDS |
| v | Taxa de conversão de infecciosos para Pessoas com AIDS, |

Desta maneira o fluxograma e o sistema de equações ordinárias que governam a dinâmica da propagação, são mostrados na figura 1.

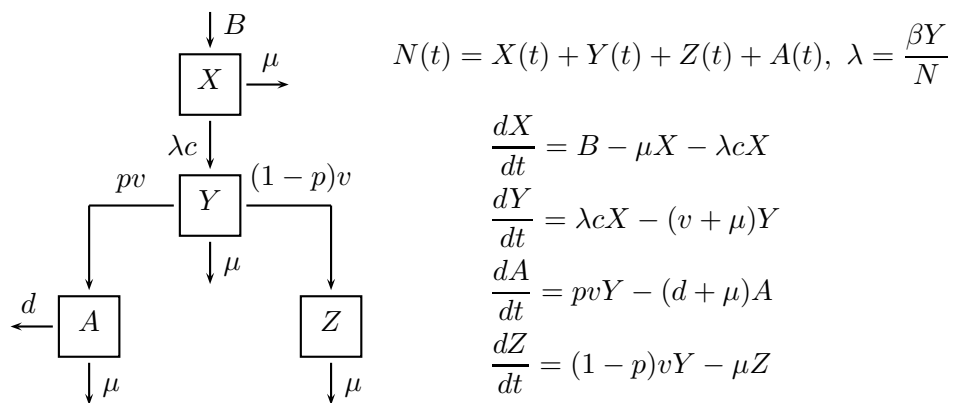


Figura 1: Fluxograma e Sistema de Equações do Modelo de Anderson & Medley

Justificativa da variante

A seguir são apresentadas algumas possíveis desvantagens do modelo básico de Anderson & Medley, as quais justificam a criação de nosso modelo variante:

- O modelo básico não considera que os Soropositivos (isolados) desenvolvam AIDS após um período de tempo, pois é possível prolongar a sobrevivência do paciente mediante tratamento com retrovirais, porém a longo prazo o Soropositivo pode desenvolver os sintomas.

- O modelo básico não considera probabilidades de desenvolver AIDS nos diferentes compartimentos dos Infectados.
- O modelo básico não estabelece a diferença entre os diferentes tipos de Infectados; aqueles que propagam a doença por ignorância e aqueles que são conscientes da portagem do vírus.
- Considera aumento da população de infecciosos apenas pelas relações sexuais entre Suscetíveis e Infectados, assim assume-se que as pessoas que apresentam os sintomas da AIDS (Infectados e sintomáticos) contribuem com a infecção, pois na maioria dos casos estas pessoas são muito doentes para manter relações sexuais, ou eles mantêm relações sexuais protegidas, desta maneira não contribuem com novos casos de infecção.

Considerando estes aspectos, é feita uma variante ao modelo com o intuito de que o novo modelo seja mais realista e adaptável às condições e ferramentas atuais.

2 Modelo de HIV e posterior AIDS

Em nossa variante, consideramos a população de estudo dividida em 5 compartimentos: $S(t)$ Suscetíveis, $I(t)$ Infectados, $Z_1(t)$ Soropositivos Inconscientes portadores do vírus, $Z_2(t)$ Soropositivos Conscientes (portadores do vírus que não geram novos casos de infecção) e $A(t)$ pessoas que vivem com AIDS (Sintomáticos). A propagação do vírus acontece por relações sexuais com Soropositivos Inconscientes e Infectados em geral.

As hipóteses de simplificação utilizadas na modelagem da variante são:

- H1 Nascimentos considerados apenas no grupo de pessoas Suscetíveis.
- H2 Mortalidade natural em todas as populações, notando que na população de pessoas que vivem com AIDS tem mortalidade adicional a causa da doença. As pessoas que vivem com AIDS são consideradas sexualmente não ativas.
- H3 Infectados surgem de encontros sexuais entre pessoas Suscetíveis e Infectados, e também de Suscetíveis com Soropositivos Inconscientes em diferentes taxas de infecção segundo o status. Além disso, é levado em conta o número de parceiros sexuais em cada caso.
- H4 Soropositivos em geral, desenvolvem AIDS em diferentes probabilidades, notando que os Soropositivos Conscientes são considerados sexualmente não ativos.

No sistema da figura 1 $N = S(t) + I(t) + Z_1(t) + Z_2(t) + A(t)$, $\lambda_1 = \frac{\beta_1 c_1 I}{N}$ e $\lambda_2 = \frac{\beta_2 c_2 Z_1}{N}$ são forças de contágio por contato sexual entre Suscetíveis com Infectados e Soropositivos Inconscientes com Infectados respectivamente, c_1, c_2 os número de parceiros sexuais e β_1, β_2 as taxas de contágio em cada caso.

Tabela 2: Parâmetros da variante proposta.

| Parâmetros | Descrição |
|------------|---|
| B | Taxa de natalidade na população S |
| μ | Taxa de mortalidade natural |
| d | Taxa de mortalidade induzida pela doença |
| q | Proporção de Infectados inconscientes |
| v | Taxa de conversão de infecciosos para Soropositivos |
| θ | Taxa de conversão de Inconscientes para Conscientes |
| β_i | Taxa de contágio, $i = 1, 2$. |
| c_i | Número de parceiros sexuais, $i = 1, 2$. |
| δ_j | Probabilidade de desenvolver AIDS, $j = 1, 2$. |

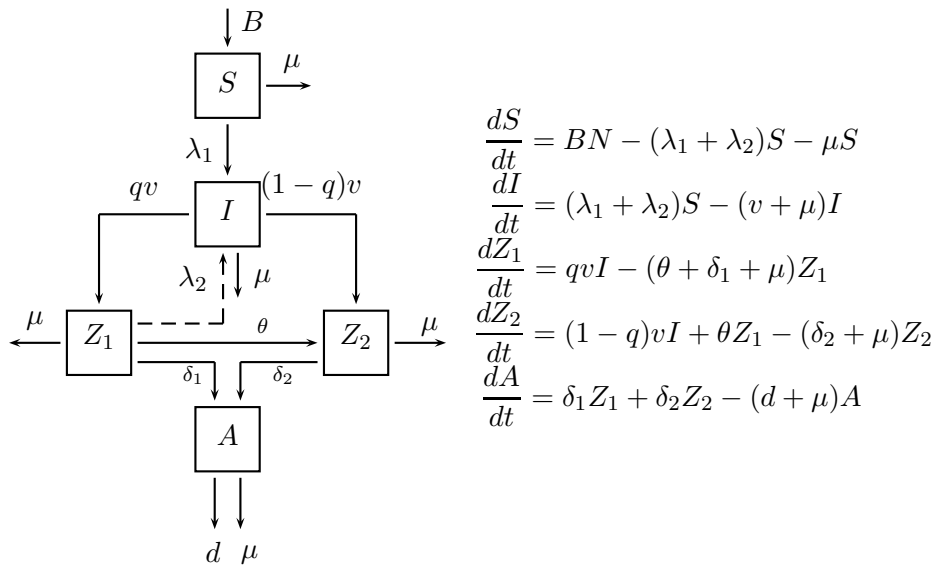


Figura 2: Fluxograma e Sistema de Equações do modelo variante.

Note que nesta variante existem dois momentos de infecção, enquanto que no primeiro modelo existe um só. Os parâmetros utilizados são apresentados na tabela 2, o fluxograma e o sistema de equações do modelo variante é apresentado na figura 2.

Com $s = \frac{S}{N}$, $i = \frac{I}{N}$, $z_1 = \frac{Z_1}{N}$, $z_2 = \frac{Z_2}{N}$, $a = \frac{A}{N}$ temos $s(t) + i(t) + z_1(t) + z_2(t) + a(t) = 1$ e nas equações do sistema da figura 2, obtemos:

$$\dot{s} = B - \beta_1 c_1 i s - \beta_2 c_2 z_1 s - \mu s \tag{1}$$

$$\dot{i} = \beta_1 c_1 i s + \beta_2 c_2 z_1 s - (v + \mu) i \tag{2}$$

$$\dot{z}_1 = qv i - (\theta + \delta_1 + \mu) z_1 \tag{3}$$

$$\dot{z}_2 = (1 - q)v i + \theta z_1 - (\delta_2 + \mu) z_2 \tag{4}$$

$$\dot{a} = \delta_1 z_1 + \delta_2 z_2 - (d + \mu) a \tag{5}$$

O método de Próxima Geração apresentado no trabalho de Van den Driessche, [5], permite calcular a taxa básica de reprodução, R_0 , definido como o número de infecções secundárias produzidas por uma pessoa infectada na população de Suscetíveis, dado por:

$$R_0 = \frac{\beta_1 c_1}{\mu + v} + \frac{qv\beta_2 c_2}{(\mu + v)(\delta_1 + \theta + \mu)}.$$

Os pontos de equilíbrio do sistema acima são: o ponto livre da doença $E_0 = \{\frac{B}{\mu}, 0, 0, 0, 0\}$, e o equilíbrio endêmico $E^* = \{s^*, i^*, z1^*, z2^*, a^*\}$ onde:

$$s^* = \frac{(\mu + v)(\delta_1 + \theta + \mu)}{\beta_1 c_1 (\delta_1 + \theta + \mu) + \beta_2 c_2 qv} \quad i^* = \frac{\beta_2 B c_2 qv - (\delta_1 + \theta + \mu)(\mu(\mu + v) - \beta_1 B c_1)}{(\mu + v)(\beta_1 c_1 (\delta_1 + \theta + \mu) + \beta_2 c_2 qv)}$$

$$z1^* = \frac{qv}{\delta_1 + \theta + \mu} i^* \quad z2^* = \frac{v(\theta + \mu - \delta_1(q - 1) - \mu q)}{(\delta_2 + \mu)(\delta_1 + \theta + \mu)} i^*$$

$$a^* = \frac{v(\delta_2(\theta + \mu - \mu q) + \delta_1(\delta_2 + \mu q))}{(d + \mu)(\delta_2 + \mu)(\delta_1 + \theta + \mu)} i^*$$

3 Modelo de HIV e posterior AIDS considerando Superinfecção na população de pessoas que vivem com AIDS

A seguir é apresentada a variante com Superinfecção na população de pessoas que vivem com AIDS, isto é considerar contágio entre pessoas Soropositivas Inconscientes. Neste caso deve ser acrescentada a hipótese de simplificação “[H5] O contato de Soropositivos Inconscientes com pessoas do mesmo tipo aumenta a população de pessoas que vivem com AIDS, devido principalmente por causa da Superinfecção”, assim para a nova força de contágio define-se $\lambda_3 = \beta_3 c_3 \frac{Z_1}{N}$. O fluxograma⁴ e o sistema de equações correspondente é apresentado na figura 3.

Simulação Computacional

Com os modelos propostos e considerando a taxa de nascimentos igual à taxa de mortalidade, obtemos as simulações mostradas na Figura 4, para estas temos como populações iniciais $S(0) = 0.9995, I(0) = 0.0005, Z_1(0) = 0, Z_2(0) = 0, A(0) = 0$. No item (a) temos o modelo sem Superinfecção como os parâmetros mostrados na tabela 3, no item (b) o modelo com Superinfecção acrescentando $\beta_3 = 0.09$ e $c_3 = 1$ e finalmente no item (c) o modelo sem Superinfecção modificando $\beta_1 = 0.25$ e $c_1 = 5$.

⁴Note que na figura 3 existem linhas de fluxo tracejadas, isto é para dar a entender que o fluxo vai acrescentar a população de destino e não vai diminuir a população de origem. Assim na terceira equação dos Soropositivos Inconscientes (Z_1) não é considerada diminuição por λ_2 e λ_3 , mas é considerado o aumento nas populações dos Infectados (I) e de pessoas com AIDS (A) respectivamente.

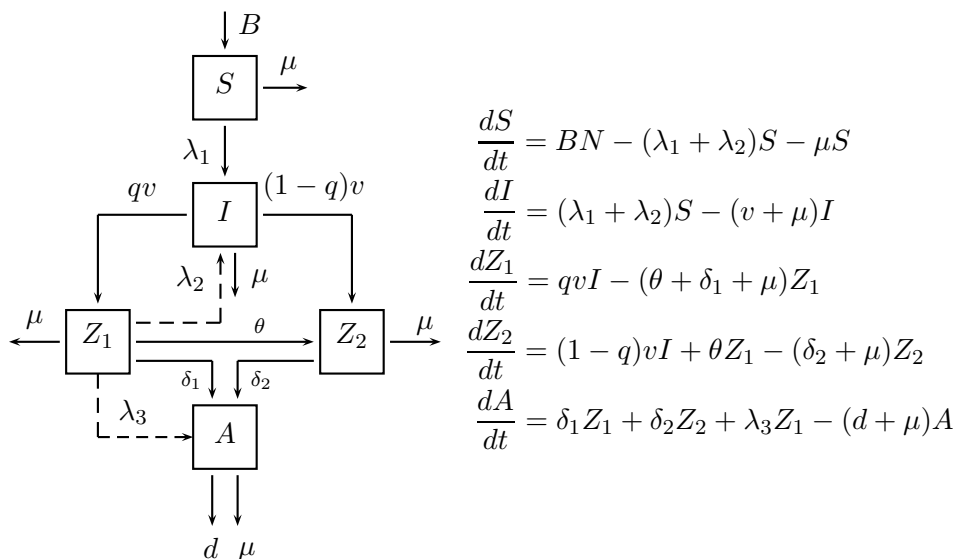


Figura 3: Fluxograma e Sistema de Equações do modelo variante com Superinfecção.

Tabela 3: Valores numéricos para o modelo com e sem Superinfecção.

| Parâmetro | Sem Superinfecção, (a) | | Com Superinfecção, (b) | | Sem Superinfecção, (c) | |
|------------|------------------------|----------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | Valor | Fonte | Valor | Fonte | Valor | Fonte |
| β_1 | 0.18 | [4] | 0.18 | [4] | 0.25 | [4] |
| β_2 | 0.09 | estimado | 0.09 | [4] | 0.09 | [4] |
| β_3 | - | - | 0.50 | [4] | - | [4] |
| c_1 | 3.00 | [4] | 3.00 | [4] | 5.00 | [4] |
| c_2 | 1.00 | [4] | 3.00 | [4] | 1.00 | [4] |
| c_3 | - | - | 2.00 | [4] | - | [4] |
| μ | 0.03 | [4] | 0.03 | [4] | 0.03 | [4] |
| B | 0.03 | [3] | 0.04 | [3] | 0.03 | [3] |
| θ | 0.25 | [2] | 0.25 | [2] | 0.25 | [2] |
| v | 0.20 | [1] | 0.20 | [1] | 0.20 | [1] |
| δ_1 | 0.45 | [4] | 0.45 | [4] | 0.45 | [4] |
| δ_2 | 0.05 | estimado | 0.05 | [4] | 0.05 | [4] |
| d | 0.40 | [1] | 0.40 | [1] | 0.40 | [1] |
| q | 0.30 | [1] | 0.30 | [1] | 0.30 | [1] |

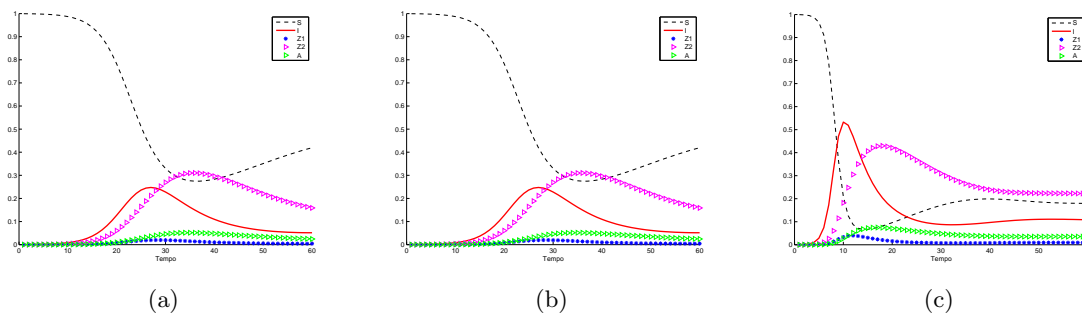


Figura 4: Simulações Numéricas

4 Discussão

O modelo proposto é muito sensível a mudanças no parâmetro β_1 , alterando consideravelmente o número de Infectados e Suscetíveis, como pode ser verificado no item (c) da figura 4. Assim, inicialmente, no caso de quer controlar a força de contágio será necessário diminuir o parâmetro β_1 . Por outro lado, em relação aos modelos com e sem Superinfecção, estes não possuem uma diferença na resposta para os parâmetros apresentados na tabela 3, esse comportamento pode ser observado nos gráficos (a) e (b) da figura 4.

5 Conclusões

Fizemos simulações numéricas com valores distintos aos mencionados nas principais referências citadas acima, colocamos a simulação padrão utilizando os valores mencionados nas pesquisas e consideramos Superinfecção mudando os parâmetros β_1 e c_1 . Com isso foi possível concluir inicialmente que ditos parâmetros são os mais sensíveis do modelo para o grupo de testes realizados, além disso note que β_1 e c_1 são os principais parâmetros no cálculo da taxa básica de reprodução da doença, porém isso será justificado em um futuro trabalho realizando análise de sensibilidade. O modelo apresentado sem Superinfecção é suficiente para representar de forma geral a dinâmica para as hipóteses propostas pois, o modelo com Superinfecção acrescenta uma complexidade maior no cálculo e apresenta uma resposta semelhante ao modelo sem Superinfecção. Em trabalhos futuros podem ser melhoradas as hipóteses adicionando por exemplo, parâmetros relacionados com o status social, sexo etc.

Referências

- [1] R. M. Anderson, and G. F. Medley, A Preliminary Study of the Transmission Dynamics of the Human Immunodeficiency Virus HIV the Causative Agent of AIDS. *IMA J. Mathematics applied in Medicine and Biology*, no. 3:229-263, 1986.
- [2] S. Al-Sheikh, F. Musali, and M. Alsolami, Stability Analysis of an HIV/AIDS Epidemic Model with Screening, *International Mathematical Forum*, no. 6, 2011, no. 66:3251-3273, 2011.
- [3] L. Cai, L. Xuezhi, M. Ghosh and B. Guo, Stability Analysis of an HIV/AIDS Epidemic Model with treatment, *Journal of Computational and Applied Mathematics*, no. 229:313-323, 2009.
- [4] A. Gbenga, Mathematical modeling and analysis of HIV/AIDS control measures, Master Thesis, University of the Western Cape, South Africa, 2012.
- [5] P. Van den Driessche, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Biosciences* no. 180: 29-48, 2002.