

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Um Modelo de Disseminação de HIV através de Redes Sociais: Um Estudo do Caso Brasileiro de Contágio Sexual entre Homens

Dayse Pastore¹

Departamento de Matemática - CEFET/RJ

Rafael Barbastefano²

Departamento de Engenharia de Produção - CEFET/RJ

Resumo Neste trabalho, combinamos duas técnicas distintas para descrever o contágio de indivíduos infectados pelo HIV. Combinamos um modelo de equações diferenciais ordinárias com os contatos em uma rede social que segue lei de potências. Usamos como parâmetro para calcular a chance de contágio de um indivíduo a carga viral dada por um modelo de EDO que simula o efeito da terapia ART sobre a dinâmica de células infectadas no organismo do seu parceiro sexual. O modelo foi avaliado, comparando-se os dados com o contágio entre homens no Brasil entre os anos de 2003 e 2014, com bom ajuste.

Palavras-chave HIV, Terapia ART, Modelo Dinâmico, Redes Sociais.

1 Introdução

Apesar da disponibilidade de um grande número de modelos matemáticos que descrevem a disseminação do HIV [4, 6, 7], ainda se conhece pouco a respeito da dinâmica de propagação da doença, combinando-se modelos que descrevam a dinâmica das células infectadas com a disseminação em uma rede social de contágio. Sloot [8] diz que é essencial combinar processos epidemiológicos com modelos sociológicos, provenientes da ciência das redes.

Este trabalho descreve a disseminação da infecção como um processo que ocorre em um contexto social de uma rede em que ocorre contágio sexual entre indivíduos. Ele usa um modelo recente da dinâmica de células infectadas, que leva em consideração a terapia ART [5], como input para um modelo de contágio sexual baseado em redes sociais. Enquanto Sloot [8] usa uma aproximação markoviana do modelo simplificado de equações diferenciais ordinárias, neste trabalho usamos diretamente o resultado de um modelo mais novo de edo como elemento gerador das chances de contaminação no contato entre pessoas.

O trabalho está organizado em seções. Na próxima seção, apresentamos o modelo de equações diferenciais ordinárias e a montagem de uma rede livre de escala que aproxime

¹dayse.pastore@cefet-rj.br

²rafael.barbastefano@cefet-rj.br

os contágios sexuais no Brasil. Na seção seguinte, apresentamos os resultados da parametrização do modelo, comparando com o número de casos registrados de AIDS em homens do Brasil.

2 Montagem do modelo

2.1 Um modelo de dinâmica de células infectadas

Pastore et al. [5] elaboraram o seguinte modelo para verificar a dinâmica de células infectadas pelo HIV, sob efeito de tratamento retroviral (Equação 1):

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda_x - \mu_x x - \beta_v x v - u_1 x \\ \dot{x}_p &= u_1 x - \mu_x x_p \\ \dot{y} &= \beta_v x v - \mu_y y - p_y y z_a - u_2 y \\ \dot{y}_b &= u_2 y - \mu_y y_b \\ \dot{v} &= k_v \mu_y y - \mu_v v \\ \dot{z} &= \lambda_z - \mu_z z - \beta_z z y \\ \dot{z}_a &= \beta_z z y - \mu_z z_a \end{cases} . \quad (1)$$

No sistema de equações anterior, a variável x representa as células T CD4+ suscetíveis à infecção pelo vírus HIV, a variação x_p representa as células TCD4+ que foram protegidas pelos inibidores de transcriptase reversa, protease e de entrada. A variável y representa as células infectadas pelo HIV, enquanto a variável y_b representa as células TCD4+ infectadas porém que estão bloqueadas pelos inibidores de protease. O vírus livre é representado por v . Já a variável z é a resposta imunológica das células T assassinas (CTL) em repouso. Finalmente a variável z_a representa as células CTL ativadas para combater as células infectadas. O parâmetro u_1 (representa a taxa de controle feita através dos inibidores de transcriptase reversa, integrase e entrada) e o parâmetro u_2 (representa a taxa de controle feito através dos inibidores de protease).

Esse modelo de EDO foi escolhido pois explica os efeitos causados na interrupção do tratamento sobre as células bloqueadas, as quais perdem sua proteção e retomam a produção do vírus. Na ausência de tratamento as células perdem a sua proteção e a infecção geralmente retorna de uma forma mais severa.

2.2 Disseminação através de uma rede social de contágio

Construímos um modelo de rede como uma rede dinâmica livre de escala, em que cada indivíduo é representado por um nó e as arestas são os elos entre os indivíduos. A infecção pode se espalhar ao longo dessas arestas. Há uma série de trabalhos que descrevem propriedades livres de escala de redes de contato sexual [2]. A propriedade

livre de escala implica que os graus da rede seguem uma distribuição de acordo com uma lei de potências (equação 2), onde k é o número de parceiros sexuais por ano e γ é o parâmetro da distribuição.

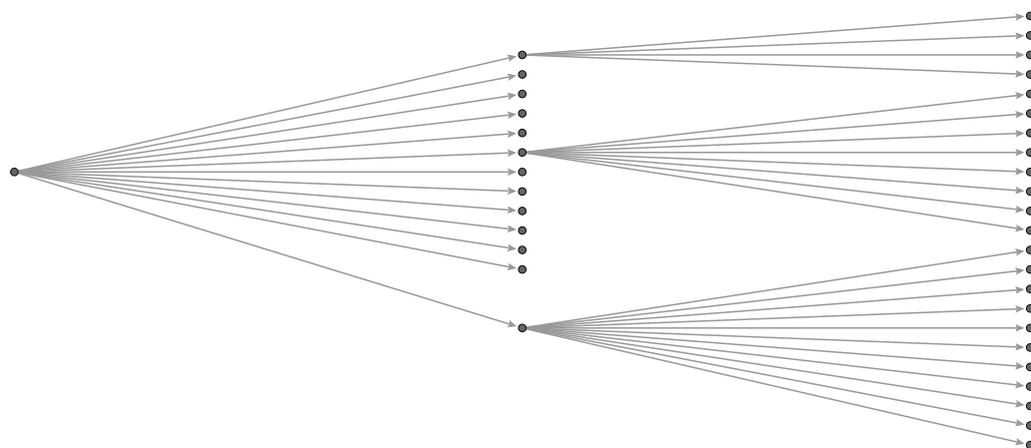
$$P(k) \sim k^{-\gamma} \quad (2)$$

O processo de montagem da rede, ilustrado na figura 1, segue um conjunto de passos. Para cada indivíduo, executamos as equações do modelo 1. Em seguida, sorteamos o número de contatos que cada indivíduo terá em um ano e calculamos as chances de contágio, conforme a carga viral de cada um. Caso ocorra infecção, um novo vértice é inserido na rede. Podemos elencar o passo a passo a seguir:

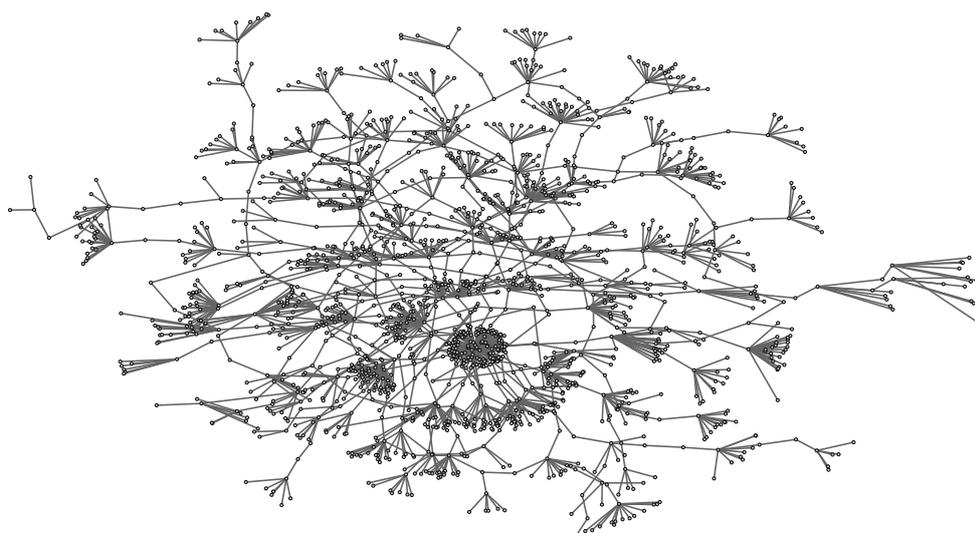
1. Uma amostra inicial de infectados é gerada.
2. Para cada vértice inicial da rede, o modelo da equação 1 é rodado para um número sorteado de anos (distribuição uniforme entre 1-10 anos) para simularmos a vida progressa dos indivíduos que começam na formação da rede.
3. As escolhas dos valores de u_1 e u_2 foram feitas através de uma função que simula uma distribuição uniforme no intervalo $[0, 1]$, onde 0 é a ausência de tratamento e 1 é a eficiência máxima do tratamento. Os valores dos demais parâmetros e as condições iniciais usados nas simulações foram retiradas de [5].
4. Em cada ano, sorteia-se, de acordo com uma lei de potências, o número de parceiros para cada vértice. Usou-se como número máximo de 250 parceiros por ano, o mesmo valor de Sloot [8]. Caso ocorra contágio, um novo vértice e uma nova aresta são adicionados à rede. As chances de contágio dependem da carga viral de cada indivíduo, conforme a tabela 1.
5. A cada ano, são sorteados novos indivíduos para receberem tratamento anti-retroviral, de acordo com a média de novos medicados no site de estatísticas oficiais de AIDS no Brasil [3].
6. São sorteados, de acordo com o tempo de contágio e uso de drogas, os indivíduos que morrerão a cada ano, sendo removidos da rede. Os indivíduos que usam medicação anti-retroviral possuem metade das chances de óbito que os indivíduos que não fazem uso da medicação. Essa sobrevida foi calculada a partir dos parâmetros do artigo de Trickey et al [9].
7. Para cada vértice, o modelo da equação 1 é executado mais uma vez para verificação da carga viral no ano seguinte.

3 Definição de parâmetros

Para obtenção de parâmetros utilizados para a formação da rede, foram obtidos dados brasileiros de contaminação em [3]. Foi realizado o seguinte procedimento para obtenção



(a)



(b)

Figura 1: Formação da rede - (a) essa figura representa o início da rede, a partir de um vértice, representando um indivíduo infectado, liga-se novos vértices conforme o indivíduo infectado (representado no primeiro vértice infecta outras pessoas); (b) essa figura representa o resultado da rede simulada após 10 anos de contágios, com 200 vértices iniciais.

dos parâmetros: foram geradas 1.250 amostras de 40 redes cada, variando-se os parâmetros γ , taxa de letalidade e percentual de novos tratados por ano. Foi retirada a média dos

Tabela 1: Taxa de transmissão de HIV, conforme a carga viral - Fonte [1]

Carga viral (cópias de RNA HIV-1/ml)	Taxa (%)
< 400	0,16%
400-3.499	2,06%
3.500-9.999	4,17%
10.000-49.000	8,12%
≥ 50.000	9,03%

valores ano a ano que tivesse menor distância em relação aos dados de contaminação de homens, de forma análoga ao trabalho de Sloot [8]. O resultado pode ser visto na figura 2. Para execução do modelo de EDO 1 foi usado um algoritmo de Runge-Kutta de quarta ordem com $h = 0,01$ dias. Os parâmetros encontrados foram $\gamma = 1,293$, uma fração de novos tratados a cada ano de 5,1% e uma taxa de letalidade de 3,5%.

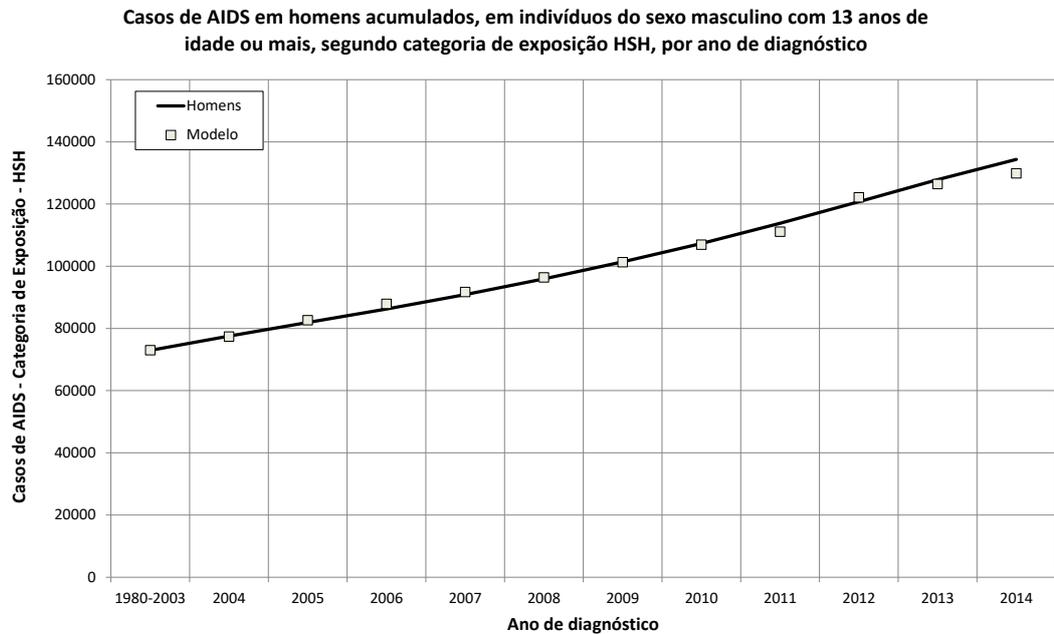


Figura 2: Valores verificados pelo modelo, no problema de determinação de parâmetros, em comparação com o número de contágios entre homens no Brasil

4 Conclusões

Construímos um modelo de rede de contágio sexual de HIV como uma rede dinâmica livre de escala, em que cada indivíduo é representado por um nó e as arestas são os elos entre os indivíduos. As chances de contágio foram calculadas a partir das cargas

virais, geradas por um modelo de equações diferenciais ordinárias. O modelo apresentou aderência aos dados empíricos do número de homens infectados com HIV no Brasil no período 2004-2014.

O trabalho pode ser complementado com a inclusão dos padrões de contágio de mulheres. Outra verificação que pode ser incluída é o estudo dos padrões de crescimento de infectados a partir de vértices com maiores graus. A distribuição de graus da rede utilizada, seguindo Lei de Potências, favorece o aparecimento de poucos vértices com grau alto (podem ser vistos na figura 1). O ajuste dos dados empíricos aos dados modelados pode sugerir que existam poucos indivíduos responsáveis pela maior parte do crescimento do número de casos por contágio sexual, podendo indicar políticas de prevenção mais focadas.

Referências

- [1] S. Attia, M. Egger, M. Müller, M. Zwahlen e N. Low. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis *AIDS*. 23:1397–1404. 2009. DOI:10.1097/QAD.0b013e32832b7dca.
- [2] A.L. Barabási e R. Albert. Emergence of Scaling in Random Networks. *Science* 286(5439):509-512, 1999. DOI: 10.1126/science.286.5439.509.
- [3] Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Indicadores e dados básicos do HIV/AIDS nos municípios brasileiros*. 2019. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/>> Acesso em 10 fev. 2019.
- [4] M.A. Nowak e R. May. Virus dynamics mathematical principles of immunology and virology. *Oxford University Press*, 2000.
- [5] D. H. Pastore, R. C. Thomé, C. M. Dias, E. F. Arruda e H. M. Yang. A model for interactions between immune cells and HIV considering drug treatments. *Computational and Applied Mathematics*, 2017. DOI 10.1007/s40314-017-0528-8.
- [6] A. Perelson & R. Ribeiro. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology* 11:96. 2013. DOI:10.1186/1741-7007-11-96.
- [7] M. Pinkevych, D. Cromer, M. Tolstrup, A.J. Grimm, D.A. Cooper, S.R. Lewin, O.S. Sogaard, T.A. Rasmussen, S.J. Kent, A.D. Kelleher, M.P. Davenport. HIV Re-activation from Latency after Treatment Interruption Occurs on Average Every 5-8 Days—Implications for HIV Remission. *PLOS Pathogens* 11(7): e1005000. 2015. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005000.
- [8] P.M.A. Sloom, S.V. Ivanov, A.V. Boukhanovsky, D.A.M.C. van de Vijver e C.A.B. Boucher. Stochastic simulation of HIV population dynamics through complex network modelling. *International Journal of Computer Mathematics* 85(8):1175–1187. 2008. DOI: 10.1080/00207160701750583.

- [9] A. Trickey M. May, J. Vehreschild, N. Obel, M. Gill, H. Crane, C. Boesecke, S. Patterson, S. Grabar, C. Cazanave, M. Cavassini, L. Shepherd, A. Monforte, A. van Sighem, M. Saag, F. Lampe, V. Hernando , M. Montero, R. Zangerle, A. Justice, T. Sterling, S. Ingle e J. Sterne. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 4:e349–e356. 2017. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8.