

Estimativa da Taxa de Infecção e da Taxa Básica de Replicação do HIV-1

Nara Bobko¹ & Jorge P. Zubelli²

¹ Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR

² Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada - IMPA

¹ narabobko@utfpr.edu.br

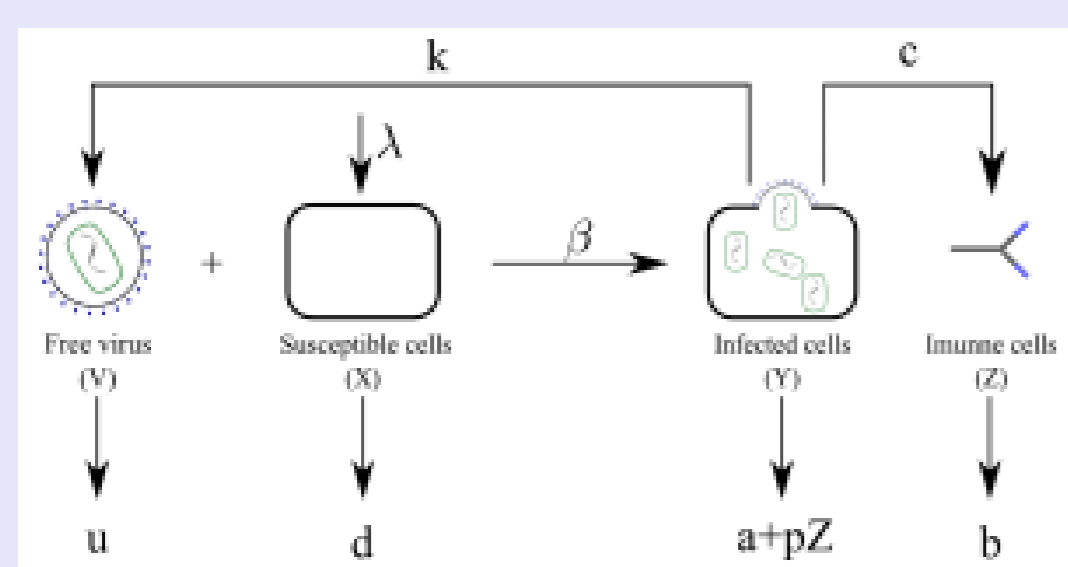
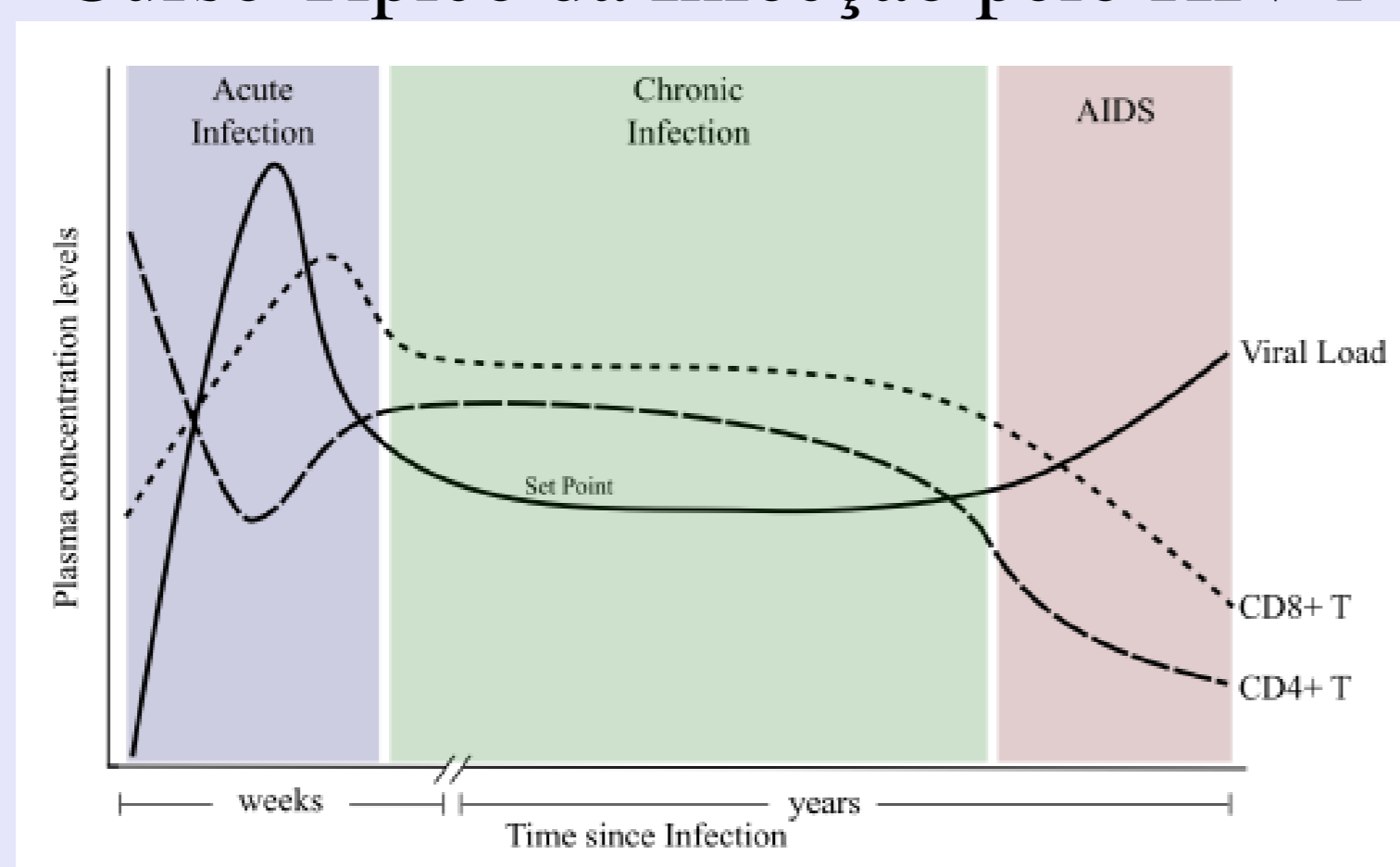


Resumo

Este trabalho apresenta um método para estimar a Taxa de Infecção e a Taxa Básica de Replicação do HIV-1 a partir de exames de pacientes portadores desta doença. Tais parâmetros são de grande relevância na compreensão e na modelagem da dinâmica do HIV-1 *in vivo* uma vez que estão associados a cronicidade da infecção.

Modelagem Matemática (Fase Aguda)

Curso Típico da Infecção pelo HIV-1



(Nowak and Bangham [2])

$$\begin{aligned}\dot{X} &= \lambda - dX - \beta XV \\ \dot{Y} &= \beta XV - aY - pYZ \\ \dot{V} &= kY - uV \\ \dot{Z} &= cYZ - bZ\end{aligned}$$

- Taxa de Infecção (β): eficácia dos virions na infecção das células
- Taxa Básica de Replicação (R_0 e R_I):

$$R_0 = \frac{\beta X_0}{u} B_s \text{ e } R_I = 1 + \frac{R_0}{I_0},$$

onde $I_0 = c\lambda/ab$, $B_s = k/a$ e $X_0 = \lambda/d$.

Pontos de Equilíbrio (Nowak & Bangham[2])

$$\begin{aligned}W_1 &= (X_0, 0, 0, 0) \\ W_2 &= \left(\frac{X_0}{R_0}, \frac{du}{\beta k}(R_0 - 1), \frac{d}{\beta}(R_0 - 1), 0 \right) \\ W_3 &= \left(\frac{X_0}{R_I}, \frac{du}{\beta k}(R_I - 1), \frac{d}{\beta}(R_I - 1), \frac{a}{p} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right)\end{aligned}$$

Estabilidade Global (Souza & Zubelli [3])

- $R_0 \leq 1 \Rightarrow W_1$ é globalmente assintoticamente estável.
- $R_0 \in (1, R_I] \Rightarrow W_2$ é globalmente assintoticamente estável.
- $R_0 > \max\{1, R_I\} \Rightarrow W_3$ é globalmente assintoticamente estável.

Método para Estimativa dos Parâmetros

Dados Reais: em geral são referentes a fase crônica.

Ideia Central: Considerar que a fase crônica é descrita pelo modelo para fase aguda quando as variáveis estão muito próximas da estabilidade. Sendo assim, pode-se comparar W_3 com mediana dos dados dos pacientes no estágio crônico (\hat{X}_{eq} , \hat{V}_{eq} , and \hat{Z}_{eq}).

$$\hat{R}_I = \frac{X_0}{\hat{X}_{eq}} \quad \hat{\beta} = \frac{d}{\hat{V}_{eq}} \left(\frac{X_0}{\hat{X}_{eq}} - 1 \right) \quad \hat{R}_0 = \left(\frac{p\hat{Z}_{eq}}{a} + 1 \right) \hat{R}_I$$

Eficácia do Método

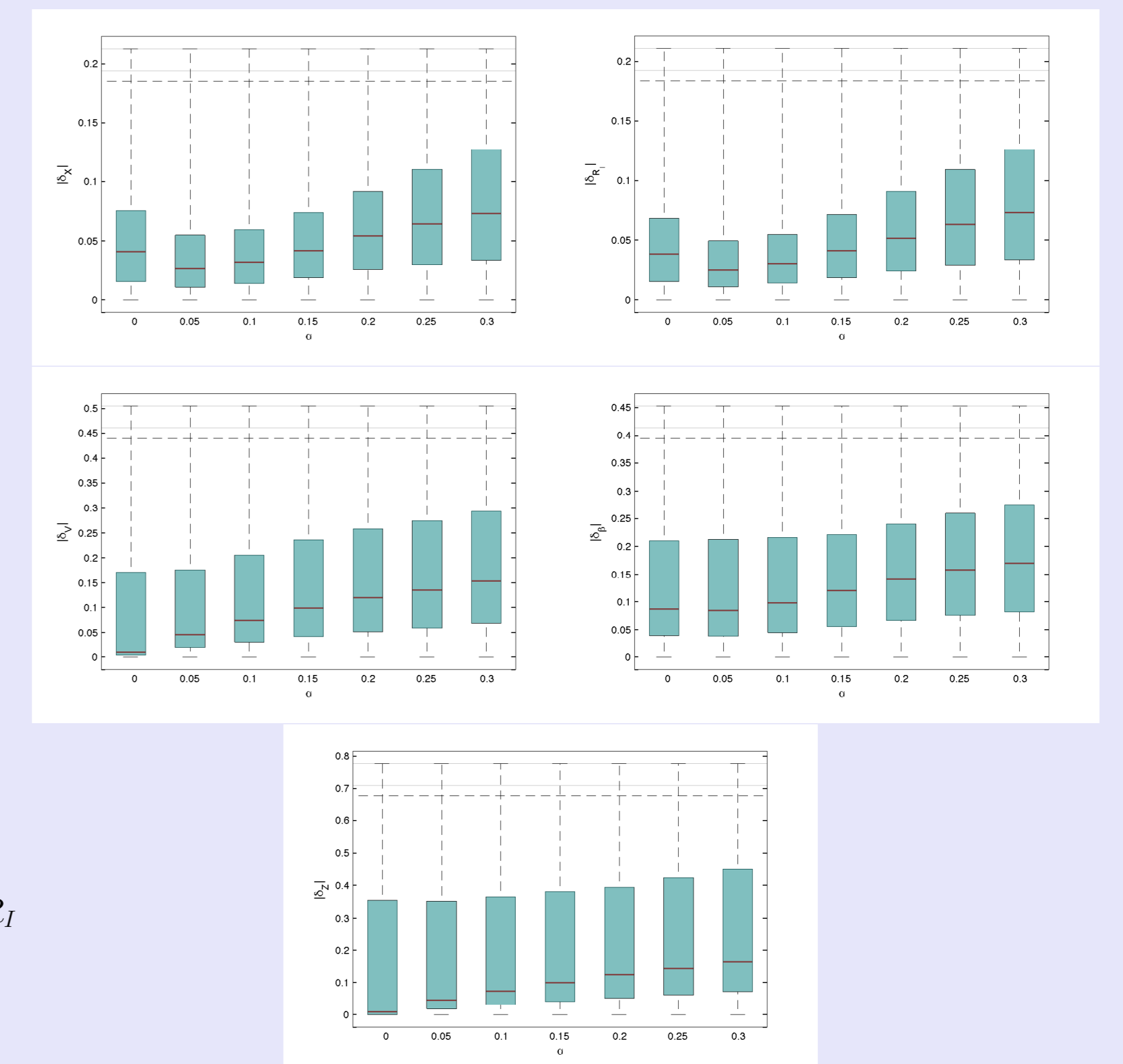
Dados Simulados: $\hat{A} = Ae^{\alpha N}$ (N distribuição normal)

Erro relativo: $\delta = \frac{\text{Valor Estimado} - \text{Valor Real}}{\text{Valor Real}}$

$$\delta_{R_I} = - \left(1 + \frac{1}{\delta_X} \right)^{-1}$$

$$\delta_{\beta} = \frac{1}{1 + \delta_V} \frac{1}{1 + \delta_X} \frac{R_I - (1 + \delta_X)^{-1}}{R_I - 1} - 1$$

$$\delta_{R_0} = \delta_Z (1 + \delta_{R_I}) \left(1 - \frac{R_I}{R_0} \right) + \delta_{R_I}$$



Obs.: A precisão na estimativa de R_0 dependerá de \hat{Z}_{eq} e do parâmetro p (desconhecido). Uma forma alternativa é utilizar a estimativa da taxa de infecção ($\hat{\beta}$):

$$\hat{R}_0 = \frac{\hat{\beta} X_0}{u} B_s$$

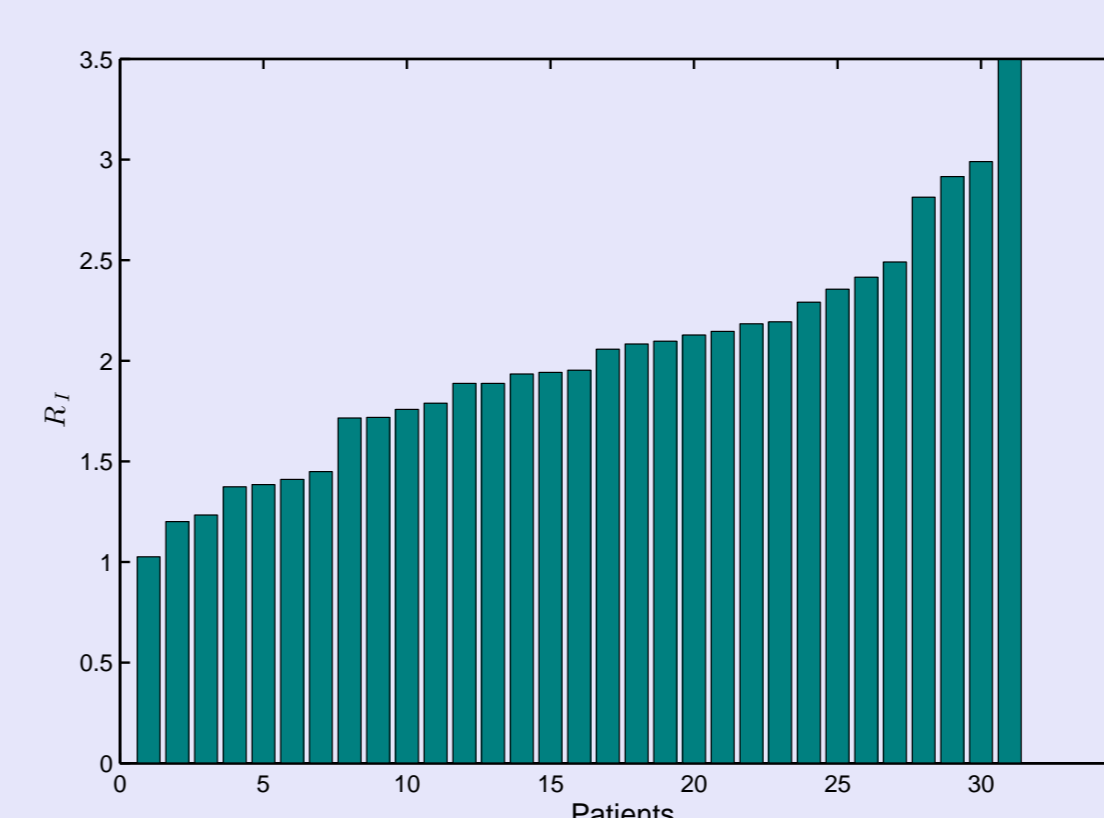
Neste caso, a estimativa de R_0 será tão boa quanto a estimativa de β . No entanto, requer o conhecimento prévio de B_s (existem estimativas, mas ainda não está bem estabelecido).

Estimativa de R_I e β com dados reais

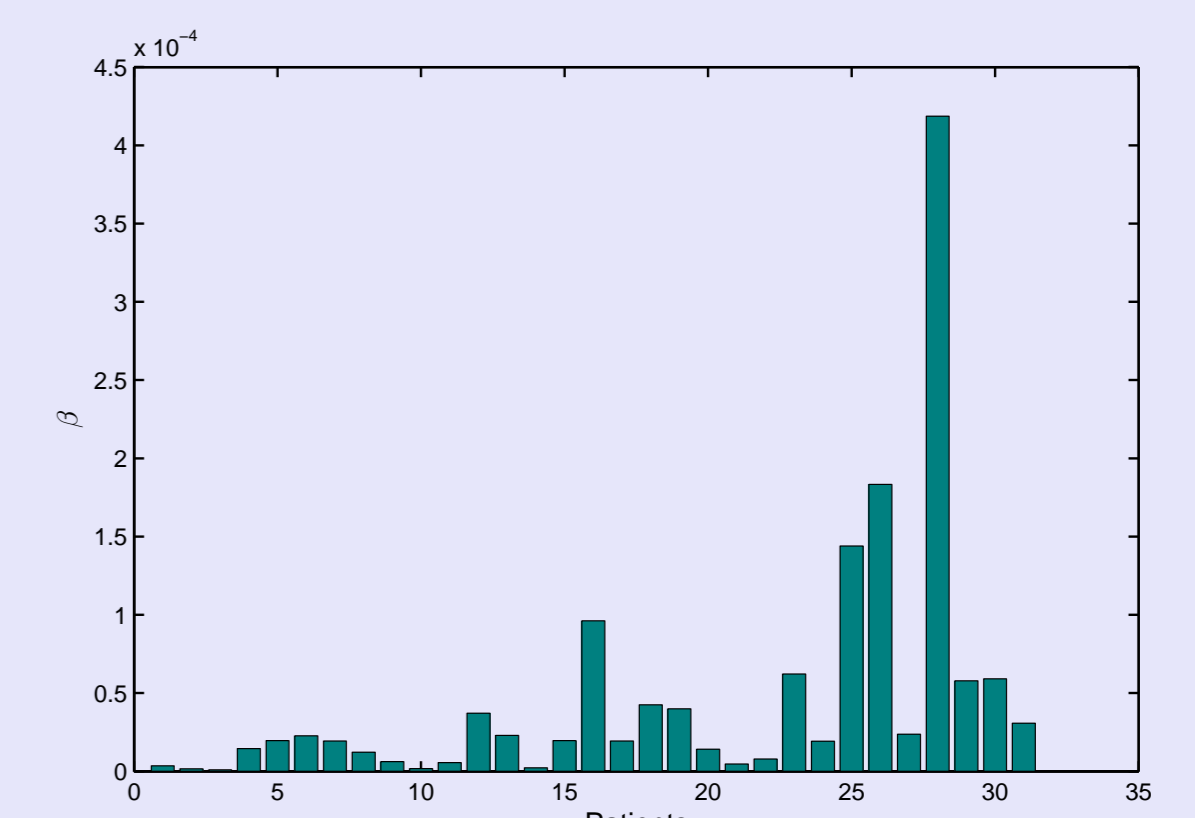
Fonte: SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4⁺T/CD8⁺T e Carga Viral do HIV).

Dados: carga viral e contagem de Linfócitos CD4⁺T de 31 pacientes na fase crônica sem tratamento antiretroviral (com ao menos 5 exames de cada tipo).

Mediana R_I : 1.95
IQR: 0.55



Mediana β : $1.96 \times 10^{-5} \text{mm}^3 \text{virions}^{-1} \text{day}^{-1}$
IQR: 3.52×10^{-5}



Referências

- [1] N. BOBKO AND J. P. ZUBELLI, *Estimation of the HIV-1 infection rate and the basic reproductive ratio*, Computational and Applied Mathematics (2017).
- [2] M. A. Nowak and C. R. Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses*, Science, 272 (1996), pp. 74–79.
- [3] M. O. Souza and J. P. Zubelli, *Global stability for a class of virus models with cytotoxic T lymphocyte immune response and antigenic variation*, Bull. Math. Biol., 73 (2011), pp. 609–625.
- [4] D. H. Pastore, *A dinâmica do HIV no sistema imunológico na presença de mutação*, PhD thesis, IMPA, 2005.