

Um Modelo Matemático do Tratamento com Drogas para Infecção por HIV

Disciplina: Introdução à Modelagem de Fenômenos Biológicos

Professor: Flávio Coelho

Alunos: Caio Lins e Juliane Martins

29 de novembro de 2021

1 Introdução

Na década de 80, foi descoberto o vírus da imunodeficiência humana (HIV – *humam immunodeficiency virus*), cuja infecção é uma das principais causas de morbidade e mortalidade ao redor do mundo [1]. A doença causada pelo vírus é provocada pela morte de células T-CD4+, as quais são uma parte vital do sistema imunológico, responsáveis por regular a resposta do corpo a um patógeno, ativando outras células do sistema imunológico ou, caso necessário, suprimindo a reação imune [4].

A infecção por HIV possui algumas etapas bem definidas. Inicialmente, logo após infectar o hospedeiro, o vírus ocupa os tecidos mucosos e, em alguns dias, se espalha para os órgãos linfoides. Ele, então, se multiplica exponencialmente e tem um pico de concentração por volta do dia 30, quando os níveis de anticorpos ficam detectáveis. Nesse momento, o sistema imunológico obtém um certo controle, e a infecção atinge um nível estável que, geralmente, se mantém por anos. Nesse tempo, o HIV provoca uma queda constante de células T-CD4+ e, eventualmente, uma imunodeficiência profunda se apresenta, fazendo com que o hospedeiro desenvolva complicações infecciosas ou oncológicas, que definem a AIDS [1].

O tratamento para infecção por HIV é denominado ART (*antiretroviral drug therapy*) e está disponível há mais de duas décadas. Quando se demonstra eficaz, provoca uma supressão completa da replicação viral, diminuindo drasticamente a chance do quadro de infecção evoluir para AIDS [1]. Evidências demonstraram repetidamente que a eficácia do tratamento feito com o uso de dois ou mais agentes antiretrovirais é significativamente maior [5].

Há, na literatura, uma série de artigos que modelam a interação entre o vírus HIV e o sistema imunológico. Por exemplo, [6] modela a dinâmica global da infecção de HIV, utilizando um termo de crescimento logístico para corresponder à produção extra de células T-CD4+ em função do contato com o vírus. Em uma outra abordagem, [3] modela o curso da infecção considerando que, em algum momento, é iniciada uma monoterapia com um inibidor de transcriptase reversa. Neste trabalho, entretanto, exploraremos um modelo que incorpora o tratamento utilizando uma combinação de dois

tipos de drogas: o já citado inibidor da transcriptase e um inibidor de protease. A principal referência para esse tipo de modelo é [2].

2 Metodologia

Neste trabalho, estudaremos dois modelos para a dinâmica da infecção por HIV, obtidos de [2]. O primeiro deles modela a evolução das populações de células T-CD4+ e de vírions enquanto não há tratamento. O segundo assume que, em um dado tempo t_0 , é iniciado tratamento combinado, feito com inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease. Ele também admite que, em um tempo $t_r > t_0$, a população viral se divide em duas, com o aparecimento de uma linhagem resistente ao tratamento.

2.1 Modelo para período da doença sem tratamento

As equações para o modelo sem tratamento são:

$$\dot{T}(t) = S(t) - \mu_T T(t) + \frac{pT(t)V_s(t)}{(C + V_s(t))} - k_s V_s(t)T(t) \quad (1)$$

$$\dot{T}_s(t) = k_s V_s(t)T(t) - \mu_{T_i} T_s(t) - \frac{p_i T_s(t)V_s(t)}{(C_i + V_s(t))} \quad (2)$$

$$\dot{V}_s(t) = Np_i T_s(t) \frac{V_s(t)}{(C_i + V_s(t))} - k_\nu T(t)V_s(t) + \frac{G_s V_s(t)}{(B + V_s(t))}. \quad (3)$$

Nessas equações, $T(t)$ e $T_s(t)$ representam a população de células T saudáveis e de células T infectadas por uma linhagem do vírus suscetível a tratamento, respectivamente. Denotamos a população suscetível do vírus por $V_s(t)$. Todas essas populações são medidas em indivíduos por mm^3 presentes no plasma sanguíneo, que representa 2% do total, sendo que o resto reside no tecido linforeticular [2].

Na equação (1), o termo $S(t)$ representa a produção de células T não infectadas pelo timo ou outros compartimentos do corpo. Vamos assumir que há uma degeneração dessa fonte ao longo da infecção, partindo de $10 \text{ mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$ e decrescendo com o aumento da população viral, até o mínimo de $3 \text{ mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$. Esse decaimento é modelado como a seguir:

$$S(t) = \left(10 - 7 \frac{V(t)}{(B_s + V(t))} \right) \text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}. \quad (4)$$

Aqui, B_s é uma constante de saturação e $V(t)$ é a população total viral. Enquanto não há tratamento, essa população é igual a $V_s(t)$, porém, uma vez que o tratamento se iniciar e aparecer uma população resistente de vírus, $V(t)$ será a soma das duas. Para poder ser somada a $V(t)$, a unidade de medida de B_s deve ser mm^{-3} .

Ainda na primeira equação, μ_T é a taxa de mortalidade das células T não infectadas, p é uma taxa que mede o ganho de células T em função da divisão celular provocada pelo contato com o antígeno, C é uma constante de saturação e k_s é a taxa de infecção das células saudáveis pelo vírus. O termo responsável pela infecção de novas células segue a lei de ação de massas. Como o termo

$\mu_T T(t)$ deve estar em $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$, a unidade de medida de μ_T é dia^{-1} . De maneira análoga B_s , a unidade de C é mm^{-3} . Multiplicando as unidades de $T(t)V_s(t)/(C + V_s(t))$, obtemos mm^{-3} , logo, para a unidade final ser $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$, p deve ser medido em dia^{-1} . Para a constante k_s , vemos que a unidade de medida de $V_s(t)T(t)$ é mm^6 e, assim, a unidade de k_s é $\text{mm}^3\text{dia}^{-1}$.

Na equação (2) há, naturalmente, um ganho de células infectadas dado pelo termo $k_s V_s(t)T(t)$, bem como uma taxa de mortalidade dessas células. Devido ao estresse causado pela presença do vírus, tomaremos $\mu_{T_i} > \mu_T$. Além disso, o termo $p_i T_s(t)V_s(t)/(C_i + V_s(t))$ representa a lise (ruptura da membrana) celular, causada pela quantidade excessiva de vírus invasores. Quando se rompe dessa forma, a célula libera os vírions que estavam em seu interior. Analogamente a μ_T, p e C , as unidades de medida de μ_{T_i}, p_i e C_i são $\text{dia}^{-1}, \text{dia}^{-1}$ e mm^{-3} , respectivamente.

Na equação (3), o termo $N p_i T_s(t)V_s(t)/(C_i + V_s(t))$ corresponde ao aumento da população viral provocado pelos vírions liberados na lise de células T contaminadas. A constante adimensional N é o número de vírions liberados por cada célula. O termo $k_\nu T(t)V_s(t)$ representa a resposta imune, novamente seguindo a lei de ação de massas. Assim como k_s , a unidade de medida de k_ν é $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$. Por fim, modelamos a fonte de vírus externa ao sangue (baço e nodos linfáticos, por exemplo) por meio do termo $G_s V_s(t)/(B + V_s(t))$, onde B é uma constante de saturação. Assim como C_i , a unidade de B é mm^{-3} e a de G_s deve ser $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$. O parâmetro G_s ditará a influência que o ambiente externo ao sangue tem na dinâmica da infecção, sendo o principal responsável por determinar o comportamento global da doença, ou seja, se o quadro do hospedeiro evoluirá para a extinção do vírus, uma população estável de HIV ou progredirá para AIDS. Essa influência pode ser parcialmente explicada quando lembramos que cerca de 98% das populações do vírus e de células T não se encontra no sangue.

2.2 Modelo para período da doença em que há tratamento

Supomos que até um tempo t_0 , a evolução da infecção é descrita pelas equações (1), (2) e (3), pois não há tratamento. No tempo t_0 , é iniciado tratamento e, em um tempo $t_r > t_0$, surge uma linhagem viral resistente ao tratamento. A partir de t_0 , as equações que governam o modelo são

$$\dot{T}(t) = S_0(t) - \mu_T T(t) + \frac{pT(t)V(t)}{(C + V(t))} - (\mu k_s V_s(t) + k_r V_r(t))T(t) \quad (5)$$

$$\dot{T}_s(t) = \mu k_s V_s(t)T(t) - \mu_{T_i} T_s(t) - \frac{p_i T_s(t)V(t)}{(C_i + V(t))} \quad (6)$$

$$\dot{T}_r(t) = k_r V_r(t)T(t) - \mu_{T_i} T_r(t) - \frac{p_i T_r(t)V(t)}{C_i + V(t)} \quad (7)$$

$$\dot{V}_s(t) = \frac{\rho q(t) N p_i T_s(t)V(t)}{C_i + V(t)} + \frac{(1 - q(t)) N p_i T_r(t)V(t)}{C_i + V(t)} - k_\nu T_t V_s(t) + \eta \frac{G_s V_s(t)}{B + V(t)} \quad (8)$$

$$\dot{V}_r(t) = \frac{q(t) N p_i T_r(t)V(t)}{C_i + V(t)} + \frac{(1 - q(t)) N p_i T_s(t)V(t)}{C_i + V(t)} - k_\nu T(t) V_r(t) + \frac{G_r V_r(t)}{B + V(t)}. \quad (9)$$

Os valores iniciais $V_s(t_0), T(t_0)$ e $T_s(t_0)$ para essa segunda etapa do modelo são obtidos utilizando as equações para o caso sem tratamento. Além disso, naturalmente temos $V_r(t_0) = T_r(t_0) = 0$.

O tratamento é incorporado por meio de uma redução de alguns termos relacionados ao espalhamento do vírus. Nas equações (5) e (6), os termos que representam a infecção de células T saudáveis estão multiplicados por uma constante adimensional $\mu < 1$. Isso simula o efeito de um inibidor de transcriptase reversa, o qual reduz a infecção de novas células, porém não interrompe a produção viram em células já contaminadas. Por outro lado, na equação (8), o termo que representa o ganho de vírions provenientes da lise de células T contaminadas é multiplicado por uma constante adimensional $\rho < 1$. Isso corresponde à ação de um inibidor de protease, que age na fase do ciclo de vida viral que ocorre dentro da célula, bloqueando a produção de novas partículas virais. Por fim, a fonte viral externa na equação (8) também sofre uma penalidade dada pelo fator adimensional $\eta < 1$, representando o efeito do tratamento sobre a replicação dos vírus que não se encontram na corrente sanguínea. Observe que os efeitos do tratamento só se aplicam aos termos relacionados à população viral suscetível.

Outra mudança que ocorre quando o tratamento se inicia é no termo que representa a produção de novas células T, o qual passa a ser

$$S_0(t) = \min \{S(t), S(t_0)\}. \quad (10)$$

Ou seja, estamos supondo que o nível de produção de células T após o início do tratamento não pode ser maior do que antes.

Em um dado tempo $t_r > t_0$ surge uma variante viral resistente ao tratamento. Antes dele, pressupomos que não há quantidades significativas de vírus resistentes. Após t_r , consideramos que uma parcela $q < 1$ do vírus suscetível que é produzido se mantém suscetível, a parcela restante, $1 - q$, sofre uma mutação e se torna resistente. Nas equações (8) e (9), isso é incorporado por meio da função $q(t)$, dada por $q(t) = 1$ se $t < t_r$ e $q(t) = q$ se $t > t_r$. Naturalmente, $q(t)$ é adimensional. Supomos que o fator que determina a fonte externa de vírus resistente, G_r , é ligeiramente menor que seu correspondente para o vírus suscetível, G_s . A unidade de medida de G_r é a mesma de G_s , $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$.

3 Resultados

Simulamos os dois modelos para diferentes condições iniciais e valores de parâmetros. Utilizamos o software *SageMath 9.0* para realizar as simulações. Resolvemos todos os sistemas utilizando o algoritmo Runge-Kutta-Prince-Dormand 8-9. Os valores padrão de parâmetros utilizados nas simulações se encontram na Tabela 1.

3.1 Sem tratamento

Como mencionado na seção anterior, o parâmetro G_s dita como ocorre o percurso da doença. Portanto, realizamos três simulações com diferentes valores para esse parâmetro e em cada uma obtivemos um equilíbrio distinto, correspondentes a três possíveis desenvolvimentos da infecção. Os

<i>Parâmetros e constantes</i>	<i>Valores</i>
μ_T : taxa de mortalidade de células T CD4+ não infectadas	0.01 dia^{-1}
μ_{T_i} : taxa de mortalidade de células T CD4+ infectadas	0.5 dia^{-1}
k_s : taxa de células T CD4+ infectadas por vírus suscetível	$2.3233 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
k_r : taxa de células T CD4+ infectadas por vírus resistente	$2.32 \cdot 10^{-4} \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
k_v : taxa com a qual células T CD4+ matam o vírus	$0.00825 \text{ mm}^3 \text{ dia}^{-1}$
p : taxa de proliferação de células T CD4+ não infectadas	0.05 dia^{-1}
p_i : taxa de proliferação de células T CD4+ infectadas	0.05 dia^{-1}
G_s : taxa de entrada de vírus sensíveis no sangue	$330 \text{ mm}^{-3} \text{ dia}^{-1}$
G_r : taxa de entrada de vírus resistentes no sangue	$0.9995 \cdot G_s \text{ mm}^{-3} \text{ dia}^{-1}$
q : probabilidade de mutação do vírus	0.999
N : número de partículas virais viáveis geradas na lise	10
C : constante de meia-saturação de células T CD4+ não infectadas	188 mm^{-3}
C_i : constante de meia-saturação de células T CD4+ infectadas	188 mm^{-3}
B : constante de meia saturação da entrada de vírus externo.	12 mm^{-3}
B_s : constante de meia saturação da fonte de células T CD4+	55 mm^{-3}
μ : parâmetro de tratamento	0.9
η : parâmetro de tratamento	0.15
ρ : parâmetro de tratamento	0.05

Tabela 1: Valores padrão de parâmetros para os modelos com e sem tratamento.

resultados das simulações estão na Figura 1. Em todos eles, as populações iniciais tomadas foram $T(0) = 1000$, $V_s(0) = 10$ e $T_s(0) = 0$.

3.2 Com tratamento

Nas simulações com tratamento combinado tomamos $G_s = 330$. O tempo t_0 é definido como o tempo em que a população de células T saudáveis atinge um nível pré-fixado. Na Figura 2, vemos a evolução típica da infecção no modelo com tratamento combinado. Simulamos três cenários, nos quais o tratamento começa assim que a população de células T atinge os valores de 200, 300 e 500 indivíduos por mm^3 , respectivamente. Em todos eles, a variante resistente do vírus apareceu $t_r = 30$ semanas após o início do tratamento. Vemos que, independentemente de quando o tratamento começa, eventualmente a população de células T é extinta.

Na Figura 3 juntamos as simulações para a evolução da infecção quando o tratamento é iniciado em diferentes patamares da população de células T CD4+. Nessas simulações, mantivemos $t_r = 30$ semanas. Nas Figuras 4 e 5 repetimos o mesmo experimento, porém alterando o valor de t_r para 20 e 40 semanas, respectivamente. Nas três figuras 3, 4 e 5, percebe-se que o tratamento que resultou na maior longevidade foi o que começou quando a população de células T atingiu 400 indivíduos por mm^3 no sangue.

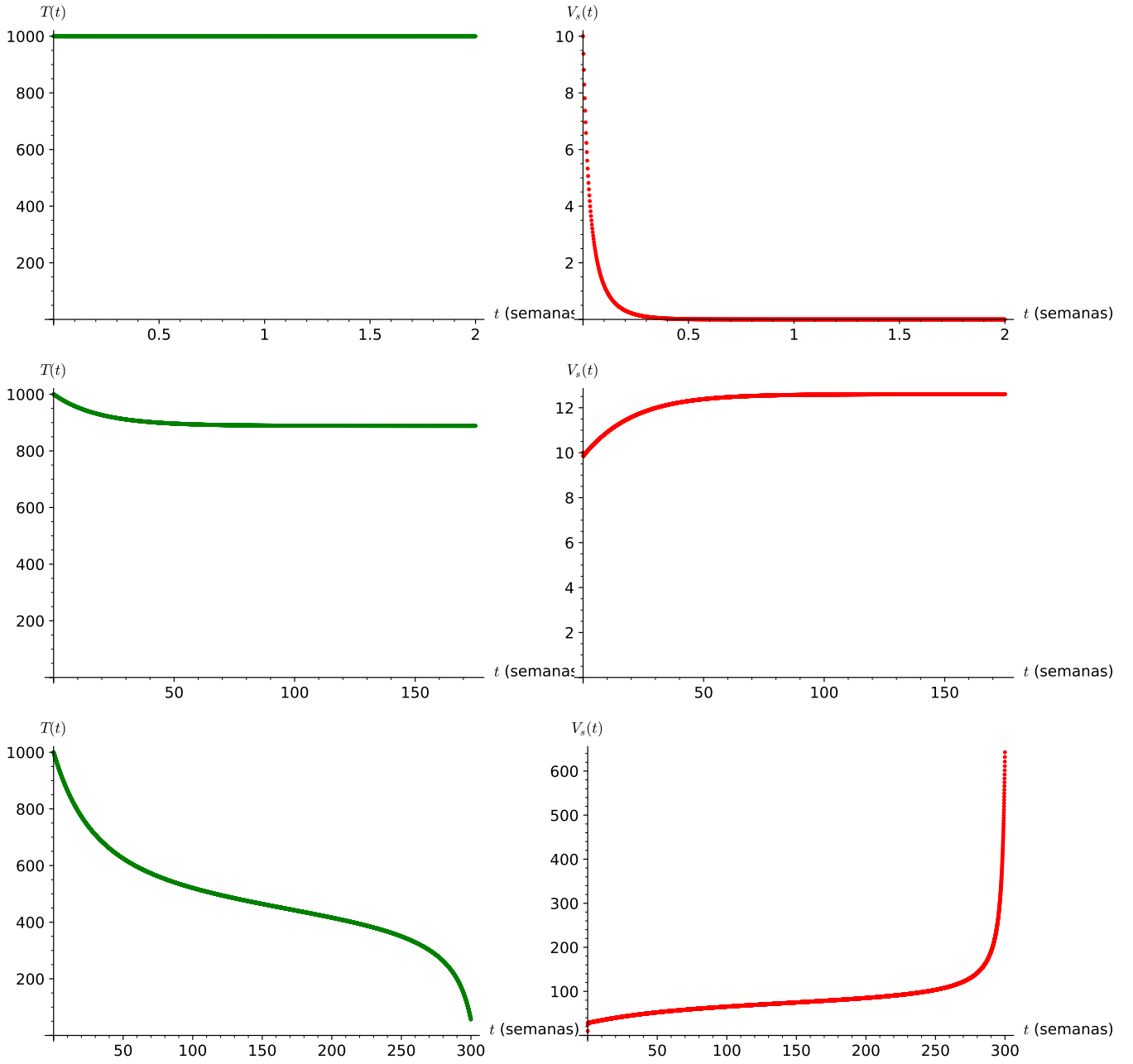


Figura 1: Evolução das populações de células T saudáveis e de vírus, no cenário sem tratamento. De cima para baixo, os valores utilizados para G_s em cada simulação são: 80, 180, 330.

4 Discussão dos Resultados

Inicialmente, utilizamos os valores de constantes e parâmetros reportados em [2]. Entretanto, as simulações obtidas não estavam condizentes com o que se esperaria do comportamento de uma infecção por HIV. Portanto, ajustamos os alguns parâmetros manualmente de modo que obtivéssemos gráficos mais verossímeis. Em particular, reparamos que o tempo percorrido desde o início da infecção, até o momento em que a população viral explode e compromete irremediavelmente o sistema imunológico do paciente, é extremamente sensível aos valores dos parâmetros k_s , k_r e k_v . Isso faz sentido, pois esses parâmetros controlam a força das interações entre as partículas virais e as células T, isto é, a frequência com que novas células são infectadas e com que as partículas virais são mortas pelo

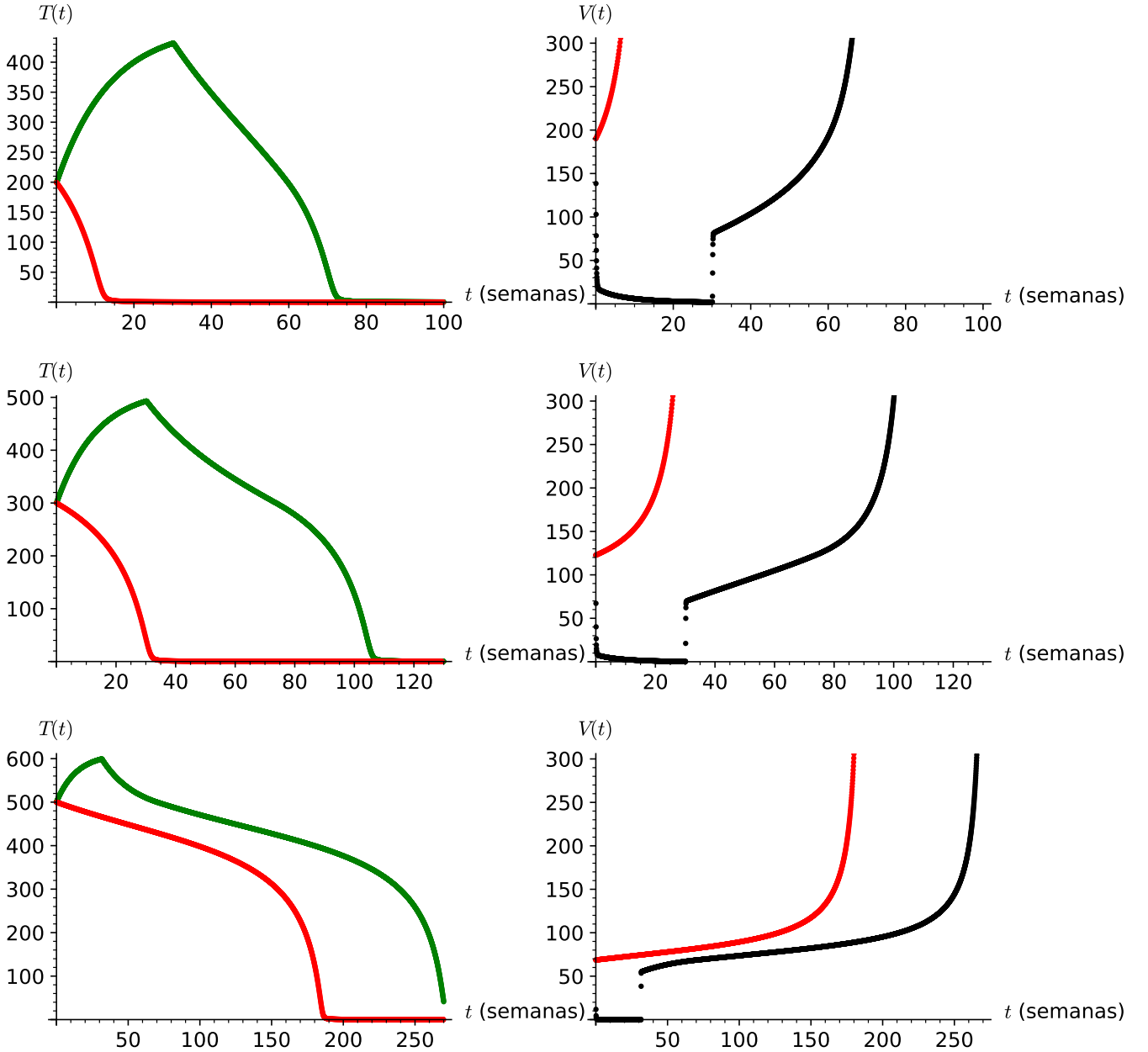


Figura 2: Evolução das populações $T(t)$ de células T e $V(t) = V_s(t) + V_r(t)$ de vírus a partir do início do tratamento. De cima para baixo, o tratamento foi iniciado quando a população de células T atingiu as marcas de 200, 300 e 500 indivíduos por mm^3 , respectivamente. Em todas as simulações, consideramos que a variante viral resistente apareceu $t_r = 30$ semanas após o início do tratamento. Em todos os gráficos, as linhas vermelhas representam a evolução da população sem tratamento.

sistema imunológico.

A Figura 1 exemplifica os três comportamentos possíveis para a infecção por HIV, a depender do parâmetro G_s , o qual controla a entrada, no sangue, de partículas virais externas ao sistema circulatório. O primeiro representa uma situação em que a infecção morre com poucos dias, devido à ação do sistema imune. Já no segundo, o sistema atinge um equilíbrio, em que a população de células T decai um pouco no início da infecção, porém se mantém em um nível saudável. Entretanto, no terceiro cenário (que é o mais próximo do que acontece com a maior parte dos infectados que não

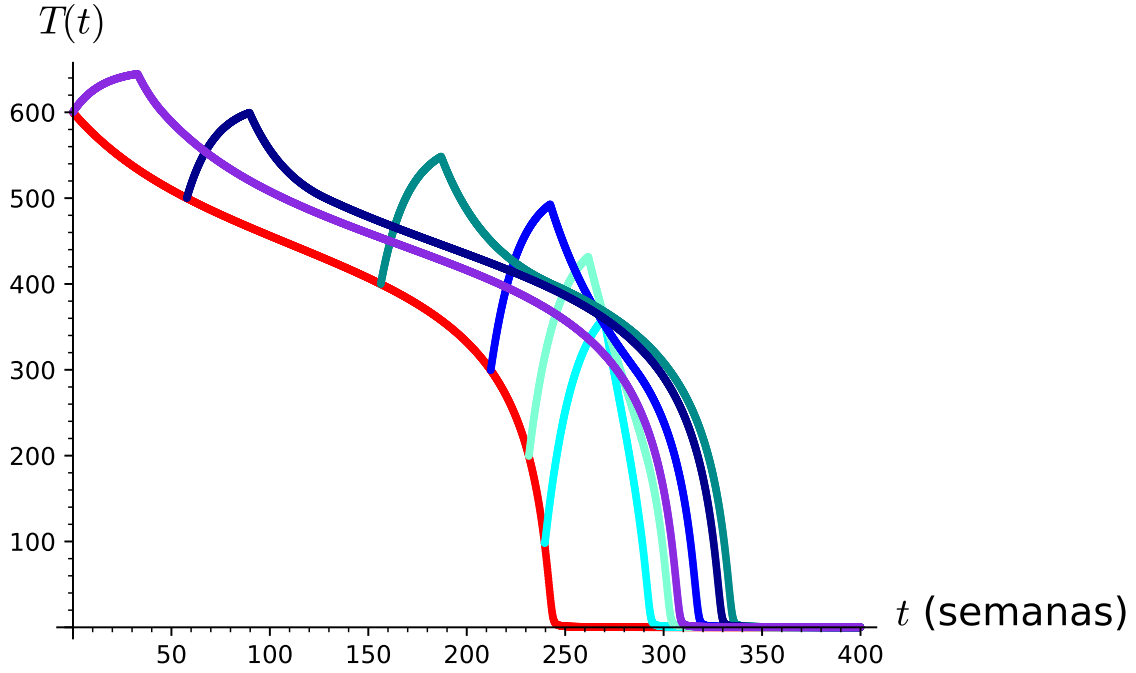


Figura 3: Evolução da população $T(t)$ de células T CD4+ quando o tratamento começa assim que T atinge os valores de 600, 500, 400, 300, 200 e 100 indivíduos por mm^3 , respectivamente. A curva vermelha é a evolução sem tratamento. Aqui consideramos $t_r = 30$ semanas após o início do tratamento.

se trata), a população viral eventualmente explode, levando à extinção das células T e ao óbito do paciente. Nos referiremos a esse cenário como “progressão à AIDS”. Variando os valores iniciais de $T(t)$ e $V_s(t)$, percebemos que os três comportamentos se mantêm, havendo apenas ligeiras mudanças na evolução inicial das populações.

Todas as simulações com tratamento combinado foram realizadas sob o cenário de progressão à AIDS, pois, nos outros, não há o que tratar. Nas simulações apresentadas na Figura 2, percebemos que o início do tratamento leva a um aumento repentino da população de células T, bem como a uma queda brusca da população viral. Entretanto, vemos outra mudança acentuada no comportamento do sistema assim que a variante resistente é introduzida. Rapidamente toda população viral se torna resistente, e, então, novamente a quantidade de células T passa a decrescer, chegando a 0 eventualmente.

Analisando apenas a Figura 2, pode-se pensar que nosso modelo indica uma maior eficácia para o tratamento que se inicia mais cedo. Entretanto, as Figuras 3, 4 e 5 indicam que o patamar de células T ótimo para se iniciar o tratamento está entre 300 e 500, independentemente de quando surge a variante resistente. Logo, o melhor tratamento seria aquele que se inicia quando a população de células T está em um nível intermediário.

Essa conclusão segue diretamente de como as equações do modelo foram formuladas e das hipóteses feitas. Caso o tratamento se inicie cedo demais, o ganho de células T proporcionado por ele não será tão grande. Da mesma forma, se ele for iniciado tardiamente, a população de células T

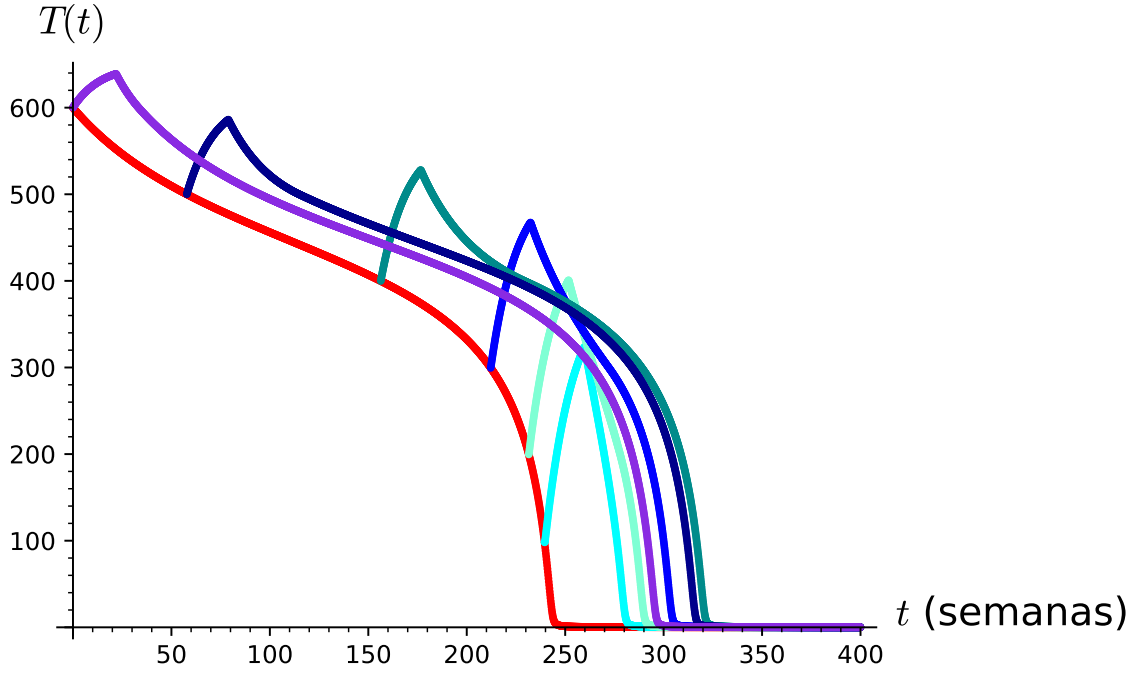


Figura 4: Evolução da população $T(t)$ de células T CD4+ quando o tratamento começa assim que T atinge os valores de 600, 500, 400, 300, 200 e 100 indivíduos por mm^3 , respectivamente. A curva vermelha é a evolução sem tratamento. Aqui consideramos $t_r = 20$ semanas após o início do tratamento.

será vencida pelo vírus. Parcialmente porque ele já está se proliferando num ritmo exponencial, e parcialmente por que a produção de novas células T estará muito limitada, devido à forma do termo $S_0(t)$, como podemos ver na equação (10).

5 Conclusão

Os modelos apresentados produzem simulações que são condizentes com o que é observado na vida real, e sugerem uma estratégia de tratamento combinado que pode levar a uma maior longevidade do paciente, e.g., iniciar o tratamento quando a concentração de células T no sangue atingir um nível intermediário. Entretanto, supondo um quadro de progressão à AIDS, não é possível evitar o óbito, devido ao aparecimento de variantes de HIV resistentes ao tratamento.

A principal limitação do modelo é o fato dele se atentar apenas às populações viral e de células T no sangue, sendo que elas correspondem a uma pequena fração das populações corporais. Em próximos trabalhos, é necessário modelar, também, como evoluem essas populações em outros compartimentos do corpo.

Também seria interessante reavaliar algumas hipóteses feitas, como, por exemplo, a hipótese de que a produção de células T se torna limitada superiormente a partir do início do tratamento. Outra possibilidade seria explorar os efeitos que outras drogas podem ter no curso da doença, além da combinação de inibidores de protease e de inibidores de transcriptase reversa.

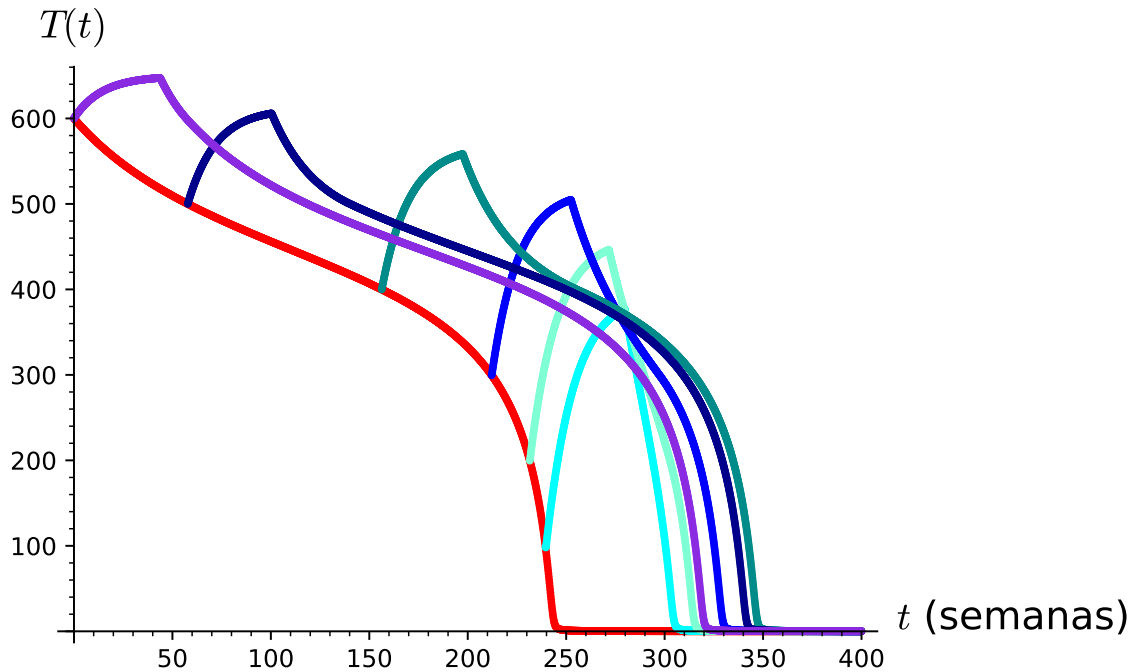


Figura 5: Evolução da população $T(t)$ de células T CD4+ quando o tratamento começa assim que T atinge os valores de 600, 500, 400, 300, 200 e 100 indivíduos por mm^3 , respectivamente. A curva vermelha é a evolução sem tratamento. Aqui consideramos $t_r = 40$ semanas após o início do tratamento.

Referências

- [1] Steven G. Deeks et al. «HIV infection». Em: *Nature Reviews Disease Primers* 1 (2015), pp. 1–22.
- [2] Denise E. Kirschner e G. F. Webb. «A Mathematical Model of Combined Drug Therapy of HIV Infection». Em: *Journal of Theoretical Medicine* 1 (1997), pp. 25–34.
- [3] Denise E. Kirschner e G. F. Webb. «Understanding Drug Resistance for Monotherapy Treatment of HIV Infection». Em: *Bulletin of Mathematical Biology* 59 (1997), pp. 763–785.
- [4] Rishi Vishal Luckheeram et al. «CD4+T Cells: Differentiation and Functions». Em: *Journal of Immunology Research* 2012 (2012). DOI: 10.1155/2012/925135.
- [5] Janine Maenza e Charles Flexner. «Combination Antiretroviral Therapy for HIV Infection». Em: *American Family Physician* 1998 (1998), pp. 2789–2798.
- [6] Liancheng Wang e Michael Y. Li. «Mathematical Analysis of the global dynamics of a model for HIV infection of CD4+T cells». Em: *Mathematical Biosciences* 200 (2006), pp. 44–57.