

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

21 de setembro 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 $Np_i T_s(t)V_s(t)/(C_i + V_s(t))$ 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

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

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

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

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

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

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.

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 , $\text{mm}^{-3}\text{dia}^{-1}$.

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.