



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica

GABRIEL FRANCESCHI

**Modelo Matemático da imunologia de HIV e a dinâmica com
a posterior AIDS**

Campinas

2023

Gabriel Franceschi

**Modelo Matemático da imunologia de HIV e a dinâmica com a
posterior AIDS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Matemática Aplicada.

Orientador: Laércio Luís Vendite

Este trabalho corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno Gabriel Franceschi e orientada pelo Prof. Dr. Laércio Luís Vendite.

Campinas

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica
Ana Regina Machado - CRB 8/5467

F844m Franceschi, Gabriel, 2000-
Modelo matemático da imunologia de HIV e a dinâmica com a posterior
AIDS / Gabriel Franceschi. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Laércio Luís Vendite.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Modelagem matemática. 2. Equações diferenciais. 3. Biomatemática. I.
Vendite, Laércio Luís, 1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Mathematical model of HIV immunology and the dynamics with later AIDS

Palavras-chave em inglês:

Mathematical modeling

Differential equations

Biomathematics

Área de concentração: Matemática Aplicada

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora:

Laércio Luís Vendite [Orientador]

João Frederico da Costa Azevedo Meyer

Luiz Antonio Ribeiro de Santana

Data de defesa: 10-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Matemática Aplicada

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0000-0267-1631>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3820972910258901>

**Dissertação de Mestrado defendida em 10 de maio de 2023 e aprovada
pela banca examinadora composta pelos Profs. Drs.**

Prof(a). Dr(a). LAÉRCIO LUÍS VENDITE

Prof(a). Dr(a). JOÃO FREDERICO DA COSTA AZEVEDO MEYER

Prof(a). Dr(a). LUIZ ANTONIO RIBEIRO DE SANTANA

A Ata da Defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria de Pós-Graduação do Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

Dedico esta Dissertação primeiramente a Deus, que em nenhum momento me deixou fraquejar ou desistir, aos meus pais Nelson Franceschi e Dirlete Ambrozi Franceschi, que são os meus maiores exemplos de vida e a minha noiva Gabriely Isadora Alves da Rosa que sempre esteve comigo me incentivando.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre direcionou minha vida, fez coisas incríveis por mim e por ter permitido realizar sonho esse meu sonho. Não foi nada fácil toda a trajetória, mas Ele sempre esteve ao meu lado.

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para lutar por minha educação. Pelo incentivo desde o início do programa. Sem eles, nada disso teria sido possível. Sou grato pelos conselhos, em insistirem para que não desistisse do programa, principalmente na adaptação, nos primeiros semestres. Vocês, sem dúvidas, são meus maiores exemplos.

A minha noiva Gabriely Isadora Alves da Rosa, por estar comigo desde a faculdade, por ter me auxiliado em todo o processo. Serei sempre grato por sempre confiar em mim, me incentivar e não me abandonar, pois sabemos o quanto foi difícil. Agradecer a sua compreensão e paciência demonstrada durante o período do trabalho. Mesmo não sendo da área de exatas, sempre me auxiliou como podia, me escutou, incentivou e sempre tentava ver o lado positivo das coisas. Sei que você faria de tudo para me ver mestre, abandonaria tudo e iria comigo por onde eu precisasse ir. Enfim, isso não seria possível sem você. Eu te amo amor!

Além disso, sou muito grato ao meu orientador Laércio Luís Vendite, que desde o meu primeiro contato por e-mail, quando pedi para que me orientasse, me acolheu. Até este momento em que estou escrevendo este agradecimento, pelas circunstâncias de realizar o programa em meio a pandemia e pela dificuldade em me locomover até Campinas, ainda não tive a oportunidade de conhecê-lo pessoalmente, mas espero que um dia nos encontremos. Grato por estar comigo durante todo o período de realização desse trabalho e por nunca ter medido esforços para me ajudar, pelo professor que foi enquanto realizei as disciplinas com o senhor, enfim, esse trabalho não seria o mesmo sem a sua participação.

Agradeço ainda aos demais professores da pós-graduação, que tiveram uma grande contribuição na minha formação e aos avaliadores da minha banca, professor João Frederico da Costa Azevedo Meyer, Luiz Antonio Ribeiro de Santana, Laécio Carvalho de Barros e Rinaldo Vieira da Silva Júnior, que aceitaram o pedido para participar desse momento tão especial.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Quero ainda agradecer aos demais familiares e amigos, ao meu irmão, aos meus avós, tios e primos que sempre me aconselharam a estudar e que contribuíram com palavras de apoio e motivação.

RESUMO

É proposto e discutido neste trabalho a modelagem matemática sobre a propagação de HIV e posterior AIDS com a inserção de tratamentos de profilaxia. A AIDS é considerada como uma doença viral que ocorre quando o vírus adentra no sistema imunológico da pessoa e ataca as suas células responsáveis pela defesa. Ela é o desenvolvimento avançado do HIV no corpo. O objetivo inicialmente é apresentar os modelos desenvolvidos por Anderson, Medley e Johnson (1986), que formularam modelos matemáticos simples da dinâmica de transmissão da infecção pelo HIV e o de Morillo, Carrasco e Meyer (2018), que já consideram duas cepas do vírus, HIV-1 e HIV-2. Por outro lado, nenhum deles consideraram o fato de que atualmente, é possível realizar tratamentos contra a AIDS ainda precoce, antes mesmo de ser contaminado. Então, é proposto uma variante que leve em consideração tais tratamentos. Para isso, utilizou-se um modelo de equações diferenciais ordinárias e para desenvolvê-lo foi realizado algumas experimentações numéricas comentadas, com o objetivo de simular a reprodução da doença e os pontos de equilíbrio do mesmo. Como resultado, é possível verificar um decaimento de 20% no número de novos infectados e 35% da população que progrediu para AIDS, confirmando a importância do tratamento da profilaxia na redução da transmissibilidade do HIV.

Palavras-chave: Modelagem Matemática; Equações diferenciais; Biomatemática.

ABSTRACT

It is proposed and discussed in this paper the mathematical modeling of the spread of HIV and later AIDS with the insertion of prophylaxis treatments. AIDS is considered a viral disease that occurs when the virus enters a person's immune system and attacks the cells responsible for defense. It is the advanced development of HIV in the body. The goal initially is to present the models developed by Anderson, Medley, and Johnson (1986), who formulated simple mathematical models of the transmission dynamics of HIV infection, and that of Morillo, Carrasco, and Meyer (2018), which already consider two strains of the virus, HIV-1 and HIV-2. On the other hand, none of them considered the fact that nowadays, it is possible to carry out AIDS treatments at an early age, even before being infected. Therefore, a variant is proposed that takes such treatments into consideration. For this, a model of ordinary differential equations was used, and to develop it, some numerical experiments were performed, with the objective of simulating the reproduction of the disease and its equilibrium points. As a result, it is possible to verify a 20% decrease in the number of newly infected people and 35% of the population that progressed to AIDS, confirming the importance of prophylaxis treatment in reducing HIV transmissibility.

Keywords: Mathematical modeling; Differential equations; Biomathematics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Etapas da Modelagem Matemática	22
Figura 2: Fluxograma do modelo básico.....	30
Figura 3: Fluxograma do modelo com superinfecção tipo HIV-2	33
Figura 4: Fluxograma do modelo variante de Franceschi e Vendite	36
Figura 5: Gráfico da primeira simulação, modelo base	41
Figura 6: Gráfico da segunda simulação, modelo proposto	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Parâmetros do modelo básico.....	30
Tabela 2: Parâmetros da variante do modelo com superinfecção tipo HIV-2	32
Tabela 3: Parâmetros da variante do modelo de Franceschi e Vendite	36
Tabela 4: Parâmetros das simulações	38
Tabela 5: Autovalores de cada simulação de acordo com o Modelo	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIA - Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ARS - Síndrome Retroviral Aguda

ART – Antirretroviral

EDO – Equação Diferencial Ordinária

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

OMS - Organização Mundial de Saúde

PEP - Profilaxia Pós-Exposição

PrEP - Profilaxia Pré-Exposição

PVI – Problema de Valor Inicial

SIV - Vírus da Imunodeficiência Símia

SLIP - Enzima Inibidora de Protease Secretada por Leucócitos

UNAIDS - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1. O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV	17
2. A MODELAGEM MATEMÁTICA	20
2.1. PERSPECTIVA SOBRE A MODELAGEM MATEMÁTICA	20
2.2. ETAPAS DA MODELAGEM MATEMÁTICA	21
2.3. EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS	23
2.4. ESTABILIDADE.....	25
3. MODELOS MATEMÁTICOS	28
3.1. MODELO DE COMPARTILHAMENTO SLI	28
3.2. MODELO DE ANDERSON, MEDLEY E JOHNSON.....	28
3.3. MODELO DE MORRILLO, CARRASCO E MEYER	30
3.4. MODELO VARIANTE DE FRANCESCHI E VENDITE	33
4. SIMULAÇÕES E COMPARAÇÕES	38
4.1. MÉTODO DA PRÓXIMA GERAÇÃO	39
4.2. SIMULAÇÃO DO MODELO VARIANTE DE MORILLO, CARRASCO E MEYER	40
4.3. SIMULAÇÃO DO MODELO VARIANTE DE FRANCESCHI E VENDITE	41
4.4. ANÁLISE E RESULTADOS DA ESTABILIDADE DOS MODELOS.....	42
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
6. REFERÊNCIAS	47

INTRODUÇÃO

A descoberta do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) ocorreu em 1983 pelos estudos de pesquisadores franceses, que marcaram a evolução da ciência no desenvolvimento de testes e medicamentos da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), que já assolava a população mundial desde meados da década de 70. Com o descobrimento foi possível identificar os métodos pelos quais o vírus se espalhava, criando soluções para frear a pandemia.

A AIDS, que é considerada como uma doença viral, ocorre quando o vírus adentra no sistema imunológico da pessoa e ataca as suas células responsáveis pela defesa. Dessa forma, o indivíduo acaba se tornando suscetível à contaminação de demais doenças, já que o seu corpo é exposto a patógenos externos diariamente, e o sistema imunitário tende a combater esses ataques que podem ser provenientes de bactérias, vírus e/ou micróbios. De acordo com Cardoso (2020), esta é uma barreira muito complexa e que é formada por milhões de células, as mesmas com tipos e funções diferentes. Os linfócitos TCD4+, por exemplo, são um tipo de células de defesa, e os principais alvos do vírus do HIV. Sendo assim, o vírus interage com um componente da membrana dessa certa célula, fazendo com que o sistema de defesa perca a capacidade de resposta adequada e como consequência o corpo fica mais vulnerável a doenças. Por outro lado, o HIV pode ser transmitido tanto pelo sangue, como pelo sêmen, leite materno, fluidos vaginais de portadores da doença e pelo contato com objetos infectados. A AIDS é o desenvolvimento avançado do HIV no corpo.

Segundo informações da UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS), que é um dos órgãos competentes que disponibilizam dados e informações sobre HIV e AIDS no Brasil, o progresso global contra o HIV está diminuindo ao invés de acelerar, mesmo que a resposta à pandemia de AIDS tenha se mostrado resistente em tempos adversos. Dados mostram que mesmo tendo um percentual de queda global em 2021 em novas infecções pelo HIV, a queda foi de apenas 3,6% em relação ao ano de 2020, que condiz a menor redução anual desde 2016. As recentes crises como a COVID-19 e a guerra Russo-Ucraniana são apontadas como as principais causas do retardamento. Como consequência, a meta

de acabar com a AIDS como ameaça a saúde pública que era prevista até 2030 acaba sendo comprometida.

Ainda de acordo com o órgão competente, Europa Oriental, Ásia Central, Oriente Médio, Norte da África e América Latina sofreram aumentos nas infecções anuais pelo HIV durante a última década e na Ásia e no Pacífico, os dados do UNAIDS mostram que as novas infecções pelo HIV estão aumentando onde estavam caindo nos últimos 10 anos.

Cerca de quatro mil pessoas, dentre elas, 28% jovens entre 15 a 24 anos são infectadas pelo HIV diariamente e se essa tendência continuar teremos 1,2 milhão de pessoas infectadas pelo HIV em 2025, que é três vezes mais do que a meta de 2025, que era de 370 mil novas infecções.

Em 2021, por exemplo, de acordo com dados da UNAIDS, 650 mil pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS. Isso seria evitável com a disponibilidade de medicamentos antirretrovirais de última geração e ferramentas eficazes para prevenir, detectar e tratar adequadamente infecções oportunistas como a meningite criptocócica e a tuberculose e, se não houver ações para evitar o avanço do vírus, as mortes relacionadas à AIDS continuarão a ser uma das principais causas de óbitos em muitos países.

A modelagem matemática tem um papel muito importante em buscar como é feita a propagação de HIV e a posterior doença AIDS, já que de acordo com Bassanezi (2012), ela é o processo de criação de modelos onde estão definidas as estratégias de ação do indivíduo sobre a realidade, carregada de interpretações e subjetividades próprias de cada modelador.

Esse trabalho visa realizar uma análise populacional dos indivíduos desde o contágio até o desenvolvimento efetivo de AIDS. Além disso, uma das propostas da pesquisa é combater o estigma e a discriminação de pessoas que vivem com HIV, que acabam atrasando ainda mais o combate ao vírus e abordar mais sobre o HIV e a AIDS, sobre o que ainda pode estar vinculado ao imaginário do início da década de 1980 na sociedade. Logo, será estudado os estágios desde que o indivíduo infectado, tendo ou não um tratamento precoce, passará do contágio com a doença até o desenvolvimento efetivo da AIDS e o que acontece com a disseminação da doença na população ao longo do tempo. Será apresentado e aperfeiçoado os modelos desenvolvidos por Anderson, Medley e Johnson (1986), na tentativa preliminar de formular modelos matemáticos simples da dinâmica de transmissão da infecção pelo

HIV em comunidades homossexuais e o de Morillo, Carrasco e Meyer (2018), que já consideram duas cepas do vírus, HIV-1 e HIV-2. Na pesquisa desenvolvida por eles, apresentaram inicialmente uma primeira variante considerando apenas infecção pelo tipo HIV-1, com algumas hipóteses adicionais da dinâmica da doença do modelo realizado por Anderson, Medley e Johnson (1986) e o caso de superinfecção pelo HIV-1 e HIV-2.

Todos os modelos e variantes serão apresentados e considerados para o desenvolvimento da modelagem deste trabalho. Porém, nenhum dos modelos consideram o fato de que atualmente, é possível realizar tratamentos contra a AIDS ainda precoce, antes mesmo de ser contaminado. Sendo assim, a proposta deste trabalho é de desenvolver um novo modelo que leve em consideração o tratamento da profilaxia para verificar se há uma redução da transmissibilidade do HIV.

Dessa forma, no Capítulo 1 é abordado uma síntese da literatura para compreender mais sobre a doença, sua origem, transmissão, estágios, grupos e tratamentos. No Capítulo 2 será apresentado um pouco mais sobre o processo da modelagem matemática e suas etapas, além da teoria utilizada sobre Equações Ordinárias. O Capítulo 3 apresenta os modelos utilizados como referência, suas metodologias, equações e dinâmica da propagação. Além disso, é apresentado o modelo considerando tratamentos precoces. O Capítulo 4 traz a análise e discussão dos resultados, com simulações e a estabilidade dos modelos. Por fim, no Capítulo 5 são apresentadas as considerações finais buscando atingir o objetivo da pesquisa.

1. O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV

Em se tratando de origem, o HIV não possui comprovadamente um local, porém sabemos que os primeiros casos da AIDS foram detectados na África e nos Estados Unidos. De acordo com Forattini (1993) o vírus teria sido passado dos primatas para os homens, porém é desconhecido como teria ocorrido. Segundo dados da UNAIDS, uma espécie de chimpanzé identificado por cientistas na África Ocidental poderia ser a fonte do vírus humano, logo podemos associar que a caça dos mesmos resultaria no contato com o sangue infectado pelo SIV (Vírus da Imunodeficiência Símia) que posteriormente poderia desenvolver o HIV nos humanos.

O HIV se espalha através de alguns dos fluidos corporais e ataca o sistema imunológico do indivíduo infectado, mais precisamente nas células T-CD4 que são responsáveis por reconhecer e combater diversos vírus e bactérias que entram em nosso corpo todos os dias. Ao entrar em contato com a célula, o vírus se liga a um de seus componentes perfurando sua membrana e se multiplicando em seu interior, diminuindo a eficiência do sistema de proteção humano, possibilitando que agentes externos causem doenças com mais frequência. Quando o vírus se espalha sem contenção, o corpo humano se torna altamente vulnerável e é quando se desenvolve a AIDS.

A descoberta realizada na década de 80 resultou em diversos estudos sobre a infecção do HIV e atualmente podemos esclarecer como o mesmo é disseminado entre os humanos. Assim como descrito anteriormente, o vírus se espalha através de fluidos corporais, porém nem todos os fluidos são capazes de transmiti-lo. Além disso, a infecção pelos mesmos não é certa.

De acordo com a ABIA (Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS, 2016) a saliva, urina, lágrimas, fezes e suor são fluidos não infectantes por não conterem quantidades suficientes do vírus para uma transmissão. Além disso, algumas dessas criam ambientes inóspitos para o vírus como ácidos e enzimas, como exemplo a saliva, que ainda conta com a enzima inibidora de protease secretada por leucócitos (SLIP) que cria uma barreira natural para o HIV. O sangue, sêmen e as secreções vaginais são, respectivamente, os que possuem maiores concentrações de HIV e, por esse motivo, são considerados fluidos infectantes.

Segundo o Ministério da Saúde (2007), outro método de infecção pelo vírus se dá durante a gravidez, onde há a possibilidade de transmissão vertical, seja durante o período de gestação (35%), no parto (65%) ou pelo leite materno (entre 7% e 22% acrescidos do parto), que também é considerado um fluido infeccioso. Desse modo, estima-se que cerca de 12.456 recém-nascidos sejam expostos por ano.

Conforme explica a ABIA (2016), são necessárias algumas condições para que o HIV seja transmitido. O vírus deve estar presente e ativo no fluido ao qual se tem o contato, ou seja, é impossível que o vírus se desenvolva naturalmente no corpo humano. A quantidade de vírus contida no fluido ao qual se dá o contato é proporcional à taxa de infecção, ou seja, caso o indivíduo possua o vírus em pequenas proporções (carga viral indetectável), a chance de infecção é menor. Entrar em contato com o fluido que possua HIV não garante a infecção, o vírus deve adentrar na corrente sanguínea em quantidades suficientes para que haja a possibilidade de transmissão.

Após a infecção por HIV, a progressão do vírus no corpo pode ser dividida em três estágios segundo a UNAIDS, estes são a infecção aguda, a fase assintomática e a AIDS.

A fase de infecção aguda tende a iniciar entre 2 e 4 semanas após o contágio do vírus e pode gerar sintomas semelhantes ao da gripe, que se desenvolve como uma resposta natural da infecção, essa fase é conhecida como síndrome retroviral aguda (ARS) e nem todas as pessoas infectadas a desenvolvem. É durante essa fase que o vírus possui grande replicação no corpo e, por esse motivo, a chance de transmissão é elevada.

Durante a fase assintomática ou período de latência, o HIV ainda está ativo, mas reproduz em níveis muito baixos. Nesse período pode ser que o paciente não apresente nenhum dos sintomas e nem fique doente durante esse tempo. Pessoas que adotam uma terapia, como a antirretroviral (ART), podem viver sob a latência clínica por várias décadas, enquanto aquelas que não realizam, a fase pode durar cerca de uma década. Por fim, é importante saber que nesta fase a transmissão do HIV ainda pode ser realizada mesmo com o tratamento, mesmo com chances baixas.

Por fim, a última fase, AIDS, ocorre quando o sistema imunológico está seriamente danificado e a pessoa se torna vulnerável a infecções e cânceres. Sem um tratamento, pessoas que são diagnosticadas com AIDS normalmente sobrevivem cerca de 3 anos e se houver uma doença oportunista perigosa, a expectativa de vida

cai para cerca de 1 ano. Logo, essas pessoas precisam de tratamento médico para evitar a sua morte.

O HIV pode ser subdividido em dois grupos de vírus, o HIV-1 e HIV-2, onde o HIV-2 se concentra em sua maioria na África Ocidental, enquanto o HIV-1 se estende por todo o mundo. De acordo com Nyamweya (2013), os vírus compartilham de várias semelhanças, porém o HIV-2 possui menor taxa de transmissibilidade e de progressão para AIDS quando comparada ao HIV-1. Quando o vírus progride, ambos possuem processos semelhantes, porém o HIV-2 possui contagem de CD4 mais elevadas.

Além de contrair o HIV pelos métodos citados acima, o indivíduo está passível de se reinfectar e desencadear uma superinfecção. Segundo Tibúrcio (2010), a superinfecção ocorre quando mais de um tipo de cepa do vírus adentra a corrente sanguínea do infectado e, como consequência, o material genético de ambas as cepas são recombinados, criando cepas mais virulentas, resistentes ao tratamento de antirretrovirais, podendo aumentar a taxa de transmissão devido ao aumento de carga viral, além de possuir taxas de progressão para AIDS superiores comparados a somente um tipo de HIV. Em 2010, são conhecidas ao menos 48 recombinações do HIV-1 pelo mundo.

Infelizmente até o momento o HIV não possui uma cura e a única forma de possuir a certeza que a contraiu é por meio do teste. Logo é de suma importância que os indivíduos que possuam a possibilidade de alta infecção realizem os testes. Caso haja diagnóstico de HIV logo no início, o tratamento por meio da terapia antirretroviral pode prolongar a vida do infectado, além de diminuir as taxas de transmissibilidade e de evolução do vírus para a AIDS.

Além do tratamento pela ART, o HIV possui outros tipos de tratamento, estes que podem iniciar antes mesmo da comprovação do vírus no corpo. Esses tratamentos serão tratados ao decorrer do texto.

2. A MODELAGEM MATEMÁTICA

Neste capítulo será apresentado inicialmente a perspectiva da modelagem matemática, o processo da resolução de um problema por meio das etapas da modelagem e a teoria utilizada em conjunto para solucionar os problemas que serão abordados na pesquisa.

2.1. PERSPECTIVA SOBRE A MODELAGEM MATEMÁTICA

A matemática sempre se fez presente na vida humana e a necessidade da utilização dela em problemas concretos do dia a dia sempre esteve atrelada ao seu desenvolvimento. A partir de um processo gradual, a matemática se moldou como um campo de conhecimento científico sistematizado, assim como a conhecemos atualmente.

A importância de resolver problemas práticos utilizando matemática foi intensificada no decorrer do tempo, tornando a ciência uma ferramenta difundida entre os demais meios de conhecimento que a utilizam em busca de resoluções de seus próprios problemas. Com essa utilização vemos a criação da Modelagem Matemática como um subgrupo de conhecimento responsável por interligar processos de demais áreas ao conhecimento matemático. Para Bassanezi (2012, p. 10),

a modelagem é o processo de criação de modelos onde estão definidas as estratégias de ação do indivíduo sobre a realidade, mais especificamente, sobre a sua realidade, carregada de interpretações e subjetividades próprias de cada modelador.

A Modelagem Matemática, de uma forma simples, resume-se à criação de um modelo matemático (um padrão ou fórmula matemática) para explicação ou compreensão de um fenômeno natural. Esse fenômeno pode ser de qualquer área do conhecimento.

De acordo com Bassanezi (2012, p. 16), “a modelagem matemática consiste na arte de transformar problemas da realidade em problemas matemáticos e resolvê-los interpretando suas soluções na linguagem do mundo real”. Diante Biembengut e Hein (2005), a matemática e a realidade são dois conjuntos disjuntos e a modelagem é um meio de fazê-los interagir. Usada como metodologia de ensino e aprendizagem, “parte de uma situação/tema e sobre ela desenvolve questões, que

tentarão ser respondidas mediante o uso de ferramental matemático e da pesquisa sobre o tema” (BIEMBENGUT; HEIN, 2005, p.28).

A modelagem pode ser empregada em diversos temas, possuindo diversas vertentes que dependem da situação apresentada. A busca pela utilização da matemática para soluções de problemas biológicos vem se intensificando ao longo do tempo e da sua crescente utilização surge o campo de conhecimento denominado Biomatemática.

Das diversas linhas de pesquisas da Biomatemática, temos como destaque os estudos em dinâmica populacional, onde são abordados problemas em Epidemiologia e dispersão aplicados a problemas de saúde pública como, por exemplo, a AIDS.

2.2. ETAPAS DA MODELAGEM MATEMÁTICA

Segundo Biembengut e Hein (2005), o processo da Modelagem Matemática divide-se em três etapas. A primeira é a interação com o assunto, que se deve fazer o recolhimento da situação problema e familiarizar-se com o assunto a ser modelo-pesquisa. Nesta etapa, a situação a ser estudada será delineada e para torná-la mais clara deverá ser feita uma pesquisa sobre o assunto escolhido por meio de livros, revistas especializadas, internet, entrevistas e de dados obtidos junto a especialistas da área.

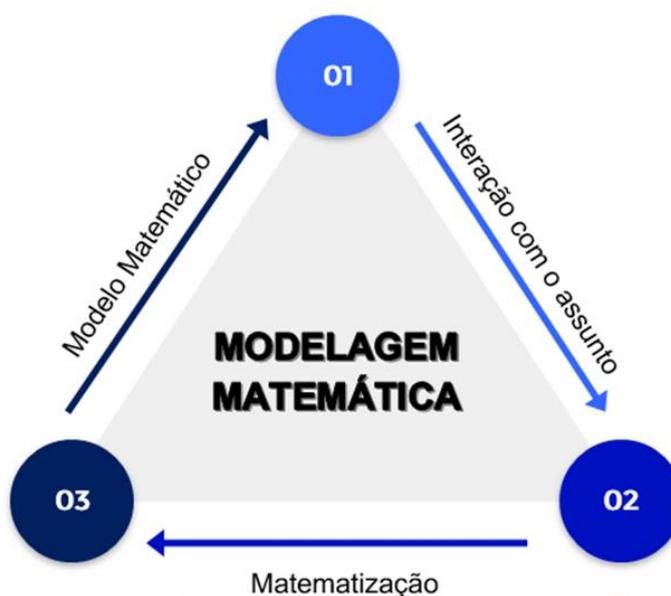
Na segunda etapa, titulada por Matemática, deve-se fazer a formulação do problema (hipótese) e resolução do problema em termos do modelo. Considerada como a fase mais complexa e desafiadora, é nela que se dará a tradução da situação problema para a linguagem matemática. Nela a intuição, criatividade e experiência acumulada são elementos indispensáveis. Para formular e validar as hipóteses é necessário classificar as informações relevantes e não relevantes, identificando os fatos envolvidos; decidir quais os fatores devem ser perseguidos, levantando hipóteses; selecionar variações relevantes e constantes envolvidas; selecionar símbolos apropriados para essas variações e descrever essas relações em termos matemáticos.

Para chegar ao Modelo Matemático são efetuadas várias deduções. Ao final desta etapa, deve-se obter um conjunto de expressões e fórmulas, ou equações algébricas, ou gráficas, ou representações, ou programa computacional que levem à

solução ou permitam a dedução de uma solução. Desta forma, o problema passa a ser resolvido com o ferramental matemático que se dispõe. Isto requererá um conhecimento razoável sobre as entidades matemáticas envolvidas na formulação do modelo.

Por fim, na terceira etapa temos o Modelo Matemático, ou seja, a interpretação da solução e a validação do modelo-avaliação. Para o remate final e utilização do modelo será necessária uma checagem para averiguar em que nível este se aproxima da situação-problema apresentada. Assim, a interpretação do modelo deve ser feita por meio de análise das implicações da solução, resultada do modelo que está sendo investigado, para então, verificar se está adequado, retornando à situação problema investigada. Para finalizar, é necessário conferir até que ponto o modelo encontrado atende a situação problematizada. Caso o modelo não satisfaça às necessidades que o geraram, o processo deve ser retomado a partir da segunda etapa, reorganizando-a.

Figura 1: Etapas da Modelagem Matemática



Fonte: Autoria própria (2021)

2.3. EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS

A seguir será apresentado e discutido perspectivas da teoria de equações diferenciais ordinárias que foram aplicadas nas análises qualitativas dos modelos considerados. Os resultados podem ser encontrados nas referências.

Definição 2.3.1 *Uma equação diferencial ordinária (EDO) de primeira ordem é uma equação do tipo:*

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x),$$

sendo que $f: U \rightarrow \mathbb{R}^d$ é definida em um aberto U de \mathbb{R}^{1+d} .

Qualquer função ϕ definida em um intervalo I , que satisfazer a última equação pode ser chamada de solução da EDO. Além disso, se dado $t_0 \in I$, com $(t_0, x_0) \in U$ e a solução ϕ satisfaz

$$\phi(t_0) = x_0$$

ϕ é dita solução de um Problema de Valor Inicial (PVI), ou seja, ϕ é solução de

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

Quando se estuda uma EDO (ou um PVI), precisa-se determinar sob quais condições possui solução e se esta solução é única. Para este tipo de estudo é necessário o conceito de Função Lipschitziana, que será apresentado a seguir:

Definição 2.3.2 *(Função Lipschitziana) Uma aplicação $f: X \rightarrow Y$ entre dois espaços normados X e Y , é chamada de lipschitziana se existe uma constante $C > 0$ tal que:*

$$\|f(x_1) - f(x_2)\|_Y \leq C \|x_1 - x_2\|_X$$

para quaisquer $x_1, x_2 \in X$, onde $\|\cdot\|_X$ e $\|\cdot\|_Y$ são normas nos espaços X e Y , respectivamente.

Definição 2.3.3 Diz-se que uma aplicação $f: U \rightarrow \mathbb{R}^d$ é localmente Lipschitziana em relação a segunda variável se, para todo $(t_0, x_0) \in U$, existem $\delta = \delta(t_0, x_0) > 0$ e $C = C(t_0, x_0) > 0$, tais que $B_\delta(t_0) \times B_\delta(x_0) \subset U$ e

$$\|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq C\|x_1 - x_2\|$$

quaisquer que sejam $t \in B_\delta(t_0)$ e $x_1, x_2 \in B_\delta(x_0)$.

Com estas definições pode-se enunciar o principal resultado que garante a existência e unicidade de solução de um PVI.

Teorema 2.3.4 (Existência e Unicidade) Seja $f: U \rightarrow \mathbb{R}^d$ uma função contínua e localmente Lipschitziana em relação a segunda variável, então para todo $(t_0, x_0) \in U$ existe um intervalo aberto I e uma única solução $\phi: I \rightarrow \mathbb{R}^d$ do PVI

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

No que segue, busca-se condições para que a solução de um PVI esteja definida para todo $t \geq 0$, posto que o objetivo deste trabalho é estudar o comportamento de uma solução quando $t \rightarrow \infty$. Para isso, define-se solução maximal e quando esta solução está definida para todo $t \geq 0$.

Definição 2.3.5 Denomina-se por solução maximal (ou máxima) de

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x)$$

a toda solução ϕ definida num intervalo I , denominado intervalo máximo de ϕ , tal que se ψ é outra solução no intervalo J com $I \subset J$ e $\phi = \psi|_I$ ($\psi|_I$ significa ψ restrita à I), então $I = J$.

Teorema 2.3.6 Seja f contínua num aberto U de \mathbb{R}^{1+d} . Se ϕ é a solução máxima única de um PVI definida em um intervalo (α, β) , então a aplicação $g(t) = (t, \phi(t))$ tende a

fronteira de U quando $t \rightarrow \alpha^+$ (ou $t \rightarrow \beta^-$). Isto é, para todo compacto $K \subset U$ existe uma vizinhança V de α (ou de β) tal que $g(t) \notin K$ para $t \in V$.

Segue deste último teorema que, se a única solução máxima ϕ de um PVI é limitada, então ϕ é definida para todo $t \in \mathbb{R}$.

2.4. ESTABILIDADE

Será apresentado agora os conceitos de estabilidade local e global. Isto é importante pois para a solução de um PVI que está definida para todo $t \geq 0$, necessita-se estabelecer o comportamento da solução quando $t \rightarrow \infty$, para compreender a dinâmica, ao longo do tempo, das populações do modelo que será proposto e estudado.

Definição 2.4.1 *Seja x_e um ponto de equilíbrio do campo $f: U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ (isto é, $f(x_e) = 0$). Este x_e é chamado de ponto de equilíbrio estável, no sentido de Lyapunov, se dado $\varepsilon > 0$, existe um $\delta > 0$ tal que $\|x_0 - x_e\| < \delta$ então $\|\phi(t, x_0) - x_e\| < \varepsilon$ para $t \geq 0$.*

Dito de outra forma, um ponto de equilíbrio é dito estável se as soluções, com dados iniciais próximos ao ponto de equilíbrio, permanecem numa vizinhança do equilíbrio em todo tempo $t \geq 0$.

Definição 2.4.2 *Um ponto é dito instável se ele não é estável.*

Definição 2.4.3 *Um ponto de equilíbrio x_e é dito assintoticamente estável se for estável e, $\phi(t, x_0) \rightarrow x_e$ quando $t \rightarrow \infty$, sempre que $\|x_0 - x_e\| < \delta$. Ou seja, as soluções se aproximam do ponto de equilíbrio quando $t \rightarrow \infty$.*

Definição 2.4.4 *A bacia de atração $A(x_e)$ de um ponto de equilíbrio assintoticamente estável, x_e , é conjunto de soluções iniciais cujas órbitas tendem a x_e quando $t \rightarrow \infty$.*

Definição 2.4.5 *Um ponto de equilíbrio x_e é dito globalmente assintoticamente estável se for estável e $A(x_e) = \mathbb{R}^n$.*

O teorema que será apresentado a seguir permite caracterizar quando um ponto de equilíbrio é assintoticamente estável ou instável:

Teorema 2.4.6 *Seja A uma matriz quadrada, com elementos constantes. O ponto de equilíbrio da equação vetorial $x'(t) = Ax(t)$ com condição inicial $x(t_0) = x_0$ é:*

(I) *assintoticamente estável, se e somente se, A tem apenas autovalores com parte real negativa.*

(II) *instável, se e somente se, A tem pelo menos um autovalor com parte real positiva.*

As definições e resultados seguintes são referentes à estabilidade global. Sendo assim, serão definidos os conceitos de funcional de Liapunov e de conjunto positivamente invariantes, os quais são ferramentas fundamentais para se estudar a estabilidade global de um sistema.

Definição 2.4.7 *(Funcional de Lyapunov) Seja H um aberto do \mathbb{R}^n . Dado $x_0 \in H$, com $f(x_0) = 0$, uma função diferenciável $V : H \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é dita funcional de Lyapunov se satisfaz as seguintes condições:*

- (1) $V(x_0) = 0$.
- (2) $V(x) > 0$, para todo $x \in H - \{x_0\}$.
- (3) $V'(x) \leq 0$ para todo $x \in H$.

Da definição anterior, dizemos que um funcional de Liapunov é estrito se a condição (3) for substituída por (3'): $V'(x) < 0$ para todo $x \in H - \{x_0\}$.

Definição 2.4.8 *Um conjunto $M \subset \mathbb{R}^n$ é invariante com relação a $\frac{dx}{dt} = f(t, x)$ se, para todo $x_0 \in M$, $\varphi(t, x_0) \in M$ para todo $t \in \mathbb{R}$.*

Definição 2.4.9 *Um conjunto $M \subset \mathbb{R}^n$ é chamado de positivamente invariante com relação a $\frac{dx}{dt} = f(x)$ se, para todo $x_0 \in M$, $\varphi(t, x_0) \in M$ para todo $t \in \mathbb{R}_+$.*

Teorema 2.4.10 *Seja $f : H \rightarrow \mathbb{R}^n$ uma função localmente Lipschitziana:*

- (1) Se existe uma função de Lyapunov para x_0 então, x_0 é estável.
- (2) Se existe uma função de Lyapunov estrita para x_0 , então x_0 é assintoticamente estável.

Teorema 2.4.11 (*Princípio da Invariância de La Salle*) Sejam $V: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ e $f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ funções de classe C^1 (funções com todas as derivadas parciais de 1ª ordem contínuas). Seja $L \in \mathbb{R}$ uma constante real tal que $\Omega_L = \{x \in \mathbb{R}^n : V(x) < L\}$ seja limitado. Supondo que $V'(x) \leq 0$ para todo $x \in \Omega_L$ e definindo $E = \{x \in \Omega_L : V'(x) = 0\}$. Seja B o maior conjunto invariante em E . Então, toda solução de $\frac{dx}{dt} = f(x)$ com condição inicial em Ω_L tende para B quando $t \rightarrow \infty$.

3. MODELOS MATEMÁTICOS

A modelagem matemática ajuda a entender as etapas pelas quais um indivíduo trespassa desde a situação de risco que leva ao contato com o vírus até o desenvolvimento real da AIDS. Será apresentado neste capítulo os modelos matemáticos utilizados como base e a criação de um novo modelo, considerando algumas hipóteses adicionais com suas respectivas justificativas. Inicialmente apresentaremos o modelo de compartimento SLI, isto é, suscetíveis – latentes – infectados para melhor entendimento do que e aonde queremos chegar.

3.1. MODELO DE COMPARTILHAMENTO SLI

Um modelo é considerado determinístico se possuir um conjunto de entradas conhecido e resultar em um único conjunto de saída. Geralmente sua modelagem é realizada analiticamente, a não ser que o modelo se torne complexo com uma grande quantidade de variáveis ou relações, daí a solução é obtida por meio de simulações.

O modelo explorado neste trabalho é o SLI (suscetíveis – latentes – infectados), considerado determinístico e de compartimento. É um modelo que auxilia na compreensão das etapas em que o indivíduo evolui com um determinado vírus, como por exemplo, a evolução do HIV a AIDS.

Sendo assim, vamos considerar que uma pessoa suscetível é um ser que está sujeito ou propenso a contrair o vírus HIV. O adjetivo latente qualifica aquilo que está encoberto, isto é, que não está aparente. Logo, os latentes serão divididos em dois grupos, entre a população que sabe que contraiu o vírus HIV e os que não tem conhecimento. Por fim, mesmo com outras divisões que serão consideradas no decorrer do trabalho e explicada com mais detalhes, os infectados são a parcela da população que foi infectada e passa a ser portadora da AIDS.

3.2. MODELO DE ANDERSON, MEDLEY E JOHNSON

O trabalho desenvolvido pelos autores foi uma tentativa preliminar de formular modelos matemáticos simples da dinâmica de transmissão da infecção pelo HIV em comunidades homossexuais. O modelo pode ser utilizado para avaliar vários

processos após o vírus infectar uma pessoa. Na época, os autores ainda afirmam que pouco se sabia sobre os parâmetros epidemiológicos básicos que caracterizam a dinâmica da transmissão do vírus, como a duração do período latente da infecção (o tempo da infecção até o ponto que o hospedeiro é infectado e passarão a exibir o estágio final a AIDS), a duração da persistência viral dentro do hospedeiro após contrair o vírus e o período infeccioso. Naquele tempo, fatos como esses dificultavam as concepções políticas de controle eficazes, na avaliação de tendências futuras na incidência da AIDS e no planejamento de serviços da saúde.

Além disso, os autores deixam claro as incertezas do modelo, mesmo quando mais complexos, para que surjam pesquisas e implicações para a saúde pública a serem discutidas.

O modelo proposto propõe a população dividida em 4 compartimentos, sendo os suscetíveis $X(t)$, Infectados $Y(t)$, pessoas que possuem AIDS e desenvolvem os sintomas $A(t)$ e os Soropositivos $Z(t)$, que portam o vírus, mas não contagiam outras pessoas.

As hipóteses do modelo são:

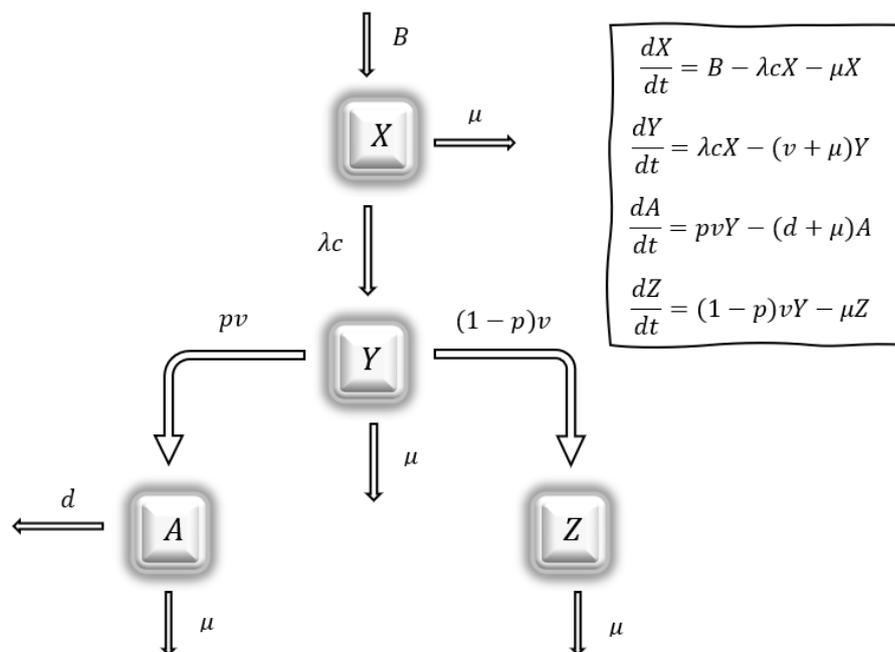
- a) Imigração constante dos Suscetíveis e mortalidade natural em todos os compartimentos, além de uma taxa adicional de mortalidade aos que vivem com AIDS;
- b) Os suscetíveis acabam se infectando por conta de ter relações com pessoas que tem o vírus contraído;
- c) As pessoas que possuem AIDS são isoladas do processo, de tal forma que não geram novos casos de infecção;
- d) Os infectados são infecciosos por um certo período, depois uma proporção desenvolve AIDS.

A parcela restante é Soropositiva não infecciosa. Vamos considerar para o sistema de EDO da dinâmica de propagação o seguinte: $N(t) = X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t)$ e $\lambda = \beta \frac{Y(t)}{N(t)}$ e obteremos o conjunto de EDO exibido a seguir.

Tabela 1: Parâmetros do modelo básico

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 Aidéticos

Observe o fluxograma apresentado a seguir de acordo com o que foi apresentado.

Figura 2: Fluxograma do modelo básico

Fonte: Autoria própria (2022)

3.3. MODELO DE MORRILLO, CARRASCO E MEYER

Inicialmente, os autores deixam claro algumas das justificativas para desenvolver uma variante no modelo apresentado anteriormente. A primeira delas é não ter considerado que os Soropositivos (isolados) desenvolvessem AIDS após um período de tempo, como atualmente sabe-se que por meio de tratamentos com retrovirais é possível prolongar a sobrevivência dos pacientes, mas a longo prazo, o

Soropositivo pode desenvolver os sintomas. Já na segunda, justifica pelo fato do modelo não estabelecer as diferenças entre os tipos de infectados, isto é, considerar aqueles que propagam a doença por ignorância e aqueles que são conscientes e evitam relações sexuais. Por fim, na terceira justificativa, os autores comentam sobre a importância de considerar que existem infectados que não propagam o vírus, seja por conhecimento do status sorológico ou pela passagem a desenvolver os sintomas da AIDS e o modelo básico considerou aumento da população de infecciosos apenas pelas relações sexuais entre suscetíveis e infectados em geral.

O modelo de propagação desenvolvido pelos autores, considera a população de estudo dividida em cinco compartimentos: $S(t)$ Suscetíveis, $I(t)$ Infectados, $Z_1(t)$ Soropositivo inconsciente portador do vírus, $Z_2(t)$ Soropositivo consciente e $A(t)$ pessoas que vivem com AIDS (sintomáticos), sendo que a propagação do vírus acontece por relações sexuais entre Suscetíveis e Infectados.

O objetivo do trabalho foi de apresentar um primeiro modelo considerando apenas a infecção pelo tipo HIV-1 e o caso de infecção pelos dois tipos, HIV-1 e HIV-2, processo conhecido como superinfecção.

O modelo posterior a ser desenvolvido foi comparado ao da variante considerando superinfecção pelo tipo HIV-2, onde uma pessoa infectada pelo tipo HIV-1 pode ser infectada novamente pelo tipo HIV-2, como justificativa de que de acordo com Cheriyaedath (2018), a superinfecção pode deixar pessoas doentes mais rapidamente.

As hipóteses de simplificação do modelo são: a) nascimentos considerados apenas no grupo de pessoas Suscetíveis, b) mortalidade natural em todas as populações, notando que na população de pessoas que vivem com AIDS têm mortalidade adicional por causa da doença, c) Infectados surgem de encontros sexuais entre pessoas Suscetíveis com Infectados e Suscetíveis com Soropositivos Inconscientes com diferentes taxas de infecção segundo o status, além disso, é levado em conta o número de parceiros sexuais em cada caso, d) os Soropositivos (Conscientes ou Inconscientes) desenvolvem AIDS em diferentes probabilidades, e) os Soropositivos Inconscientes viram Conscientes depois de testes laboratoriais de soro sanguíneo, f) Os infectados pelo tipo HIV-1 podem ser infectados novamente pelo tipo HIV-2 aumentando a velocidade de desenvolver os sintomas (hipótese adicional para o caso adicional de superinfecção). Os parâmetros utilizados estão apresentados na tabela 2 e o fluxograma exposto na Figura 3.

Para o sistema de equações diferenciais ordinárias da dinâmica da propagação, considere, $N(t) = S(t) + I(t) + Z_1(t) + Z_2(t) + A(t)$ as somas de todas subpopulações, as forças de infecção por contato sexual entre Infectados com Suscetíveis, Soropositivos Inconscientes com Suscetíveis, a taxa de infecção daqueles que não possuem a doença e foram infectados dado por $\lambda_1 = \beta_1 c_1 \frac{I}{N}$ e a força de superinfecção dos infectados pelo tipo HIV-1 e que foram infectados novamente pelo tipo HIV-2, dados por $\lambda_2 = \beta_2 c_2 \frac{Z_1}{N}$ e $\lambda_3 = \beta_3 c_3 \frac{Z_1}{N}$ ¹ onde c_1 , c_2 e c_3 são o número de parceiros sexuais em cada caso e β_1 , β_2 e β_3 representam as taxas de contágio. Assim, é obtido o seguinte conjunto de equações diferenciais ordinárias:

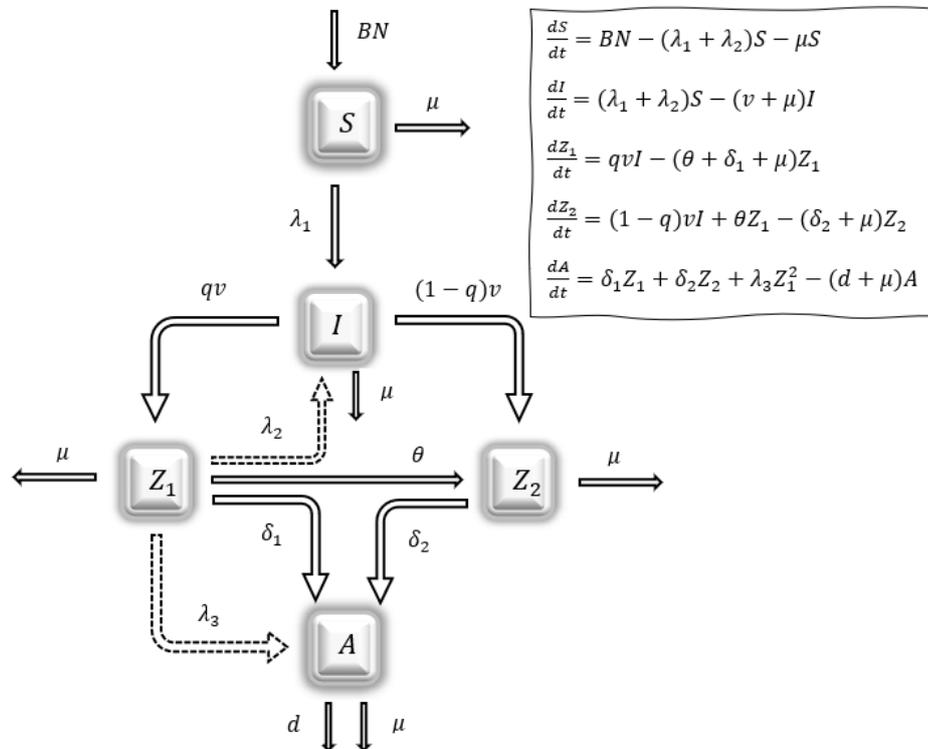
Tabela 2: Parâmetros da variante do modelo com superinfecção tipo HIV-2

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, $i = 1, 2, 3$
c_i	Número de parceiros sexuais, $i = 1, 2, 3$
δ_j	Probabilidade de desenvolver AIDS, $j = 1, 2$
λ_1	Taxa de infecção
λ_i	Taxa de superinfecção, $i = 2, 3$

¹ Entre Z_1 e I , a linha tracejada exibida no fluxograma é sobre o aumento da população de Infectados I , mas não considera diminuição da população dos Soropositivos Inconscientes Z_1 .

Observe abaixo o fluxograma do modelo com superinfecção tipo HIV-2.

Figura 3: Fluxograma do modelo com superinfecção tipo HIV-2



Fonte: Autoria própria (2022)

3.4. MODELO VARIANTE DE FRANCESCHI E VENDITE

Mesmo considerando que o modelo de Morillo, Carrasco e Meyer apresentam diversas melhorias comparado ao de Anderson e Medley (1986), a justificativa de criar outro modelo é de considerar o fator das pessoas que fazem o tratamento contra a Aids ainda precoce, antes mesmo de ser contaminado, o que não foi feito.

Embora ainda não haja uma vacina eficaz ou uma cura para a infecção do HIV, a ciência avançou muito na área e hoje a vida de uma pessoa vivendo com o vírus é bem diferente da possível no início da epidemia. Hoje a taxa de mortalidade da doença é de 4 a cada 100 mil habitantes (BASTOS, 2021).

Entre os métodos de prevenção da contaminação, além do preservativo masculino e feminino, disponíveis para a população pelo SUS, existem outros métodos. Hoje o SUS disponibiliza inclusive lubrificantes que podem em algum nível diminuir o risco da contaminação. Mas a grande evolução nos últimos tempos são os

tratamentos de profilaxia, disponíveis para pessoas com maior propensão à contaminação, como profissionais do sexo ou casais soro discordantes.

Tratamentos já disponíveis no SUS, como a PrEP e a PEP, podem reduzir em muito o índice de contágio. A PrEP, ou profilaxia pré-exposição, quando é utilizada, impede que o vírus se estabeleça e se espalhe pelo organismo caso haja contato do indivíduo. Sua eficácia pode chegar a 99% se tomada corretamente (UNAIDS, 2021). O problema é que atualmente o SUS disponibiliza este tratamento apenas para grupos com mais chances de se contaminar e não para toda a sociedade.

Já a PEP, ou profilaxia pós-exposição de risco, é utilizada após um comportamento de risco e pode ser administrada até 72 dias após um episódio de suposto contato. Ambos os tratamentos são de alta eficácia para evitar o contágio pelo vírus. Assim, um caso orientado adequadamente, a pessoa em risco tem poucas chances de se contaminar (MATOS, 2016). Já existem pesquisas verificando a eficácia de implantes e anéis vaginais e anais que podem evitar gravidez, além da infecção (BASTOS, 2021).

Outra forma de ação do SUS é a abordagem de gestantes, e parceria, para evitar o contágio vertical, aquele em que a mãe infectada pode passar o vírus para o embrião. Se a gestante fizer o acompanhamento médico desde o início, a transmissão vertical pode ser evitada. A testagem da gestante para o HIV ocorre na primeira consulta, sugerida no primeiro trimestre, também no início do terceiro trimestre e inclusive no momento do parto.

Existe o risco tanto na infecção na gestação ou na hora do parto, como também o risco da infecção durante o aleitamento materno. Porém, caso a mãe esteja em correto tratamento, a infecção é muito rara, e esse tipo de infecção vem caindo cada vez mais.

Além destes métodos que cria uma parcela da população de protegidos, o tratamento de pessoas que vivem com o HIV/AIDS (PVHIV) já avançou a ponto de caso diagnosticada precocemente, a condição e com o uso correto das medicações antirretrovirais, pode atingir o nível de indetectado, que é quando exames laboratoriais não conseguem rastrear o vírus, nessa condição, o paciente é considerado intransmissível. Assim podemos considerar que o grande vilão do espalhamento da infecção pelo mundo é a falta de testagem e acompanhamento médico da população, já que existem muitos métodos eficazes para evitar novos contágios.

Em 2014 foi criada a meta 90-90-90, posta pela OMS (UNAIDS, 2021), mostrando que a AIDS pode ser erradicada se dentre as pessoas infectadas, 90% sejam diagnosticadas. Dentre os diagnosticados, 90% recebem tratamento adequado, e dentre essas pessoas em tratamento, 90% estão indetectáveis. Porém, em 2020 atingimos os índices 89-77-94. Apenas Londres atingiu a meta.

Como a meta não foi atingida, a OMS (Organização Mundial de Saúde) criou a meta 95-95-95 até 2030, ou seja, espera-se que 95% das pessoas vivendo com o HIV estejam diagnosticadas, desses 95% estejam recebendo tratamento e destes últimos, 95% estejam em supressão viral. O diagnóstico ainda é um grande dificultador para o controle da doença no mundo e estima-se que apenas 60% dos infectados iniciam o tratamento após o desenvolvimento da AIDS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Sendo assim, temos a acrescentar mais uma equação diferencial no modelo referente a essa parcela de pessoas que fazem algum dos tratamentos, como exibido anteriormente. Dessa forma, consideramos $P(t)$ pessoas que possuem tratamento precoce e os seguintes parâmetros: a – taxa de conversão de pessoas suscetíveis às protegidas, b – taxa de pessoas que têm o tratamento falho e retornam a ficar suscetíveis, considerando ainda a taxa de pessoas que realizaram o tratamento, mas falho, e foram contaminadas pelo vírus no processo.

Os demais parâmetros foram considerados os mesmos, como: BN – Taxa de natalidade na população S , sendo que B é constante e N simboliza a soma de todas as subpopulações do modelo, 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 – Taxa de contágio, $i = 1, 2, 3$, c_i – Número de parceiros sexuais, $i = 1, 2, 3$ e δ_j – Probabilidade de desenvolver AIDS, $j = 1, 2$. Os valores de λ_i , $i = 2, 3$, também foram considerados os mesmos, porém considerando agora que o valor de λ_1 representa tanto a infecção em relação ao contato dos suscetíveis com infectados e suscetíveis com soropositivos conscientes e inconscientes, lembrando que tais parâmetros não são constantes. Dessa forma, o modelo de propagação considera a população de estudo dividida em seis compartimentos: $S(t)$ Suscetíveis, $P(t)$ pessoas que possuem tratamento precoce, $I(t)$ Infectados, $Z_1(t)$ Soropositivo inconsciente portador do vírus, $Z_2(t)$ Soropositivo

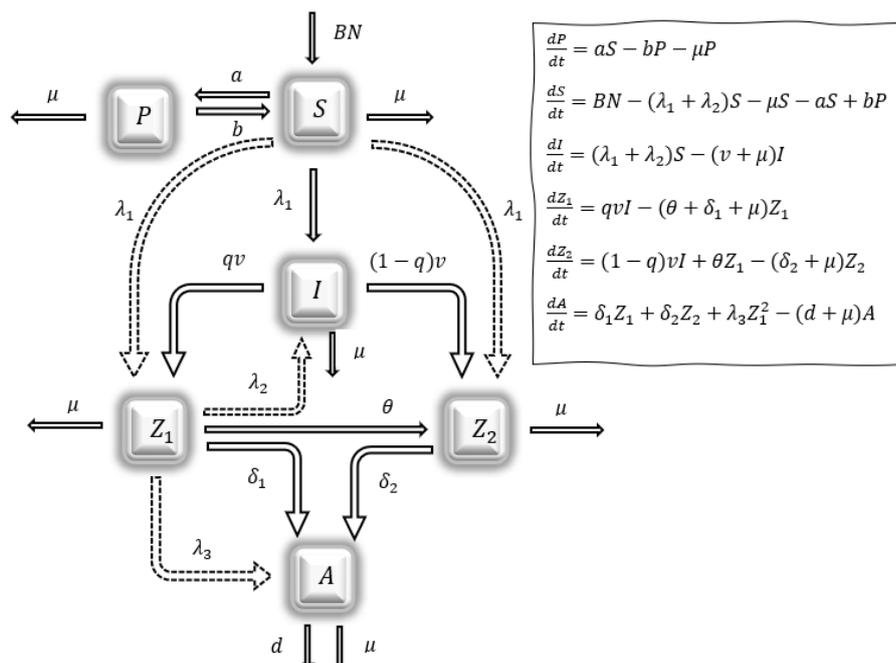
consciente e $A(t)$ pessoas que vivem com AIDS (sintomáticos), sendo que a propagação do vírus acontece por relações sexuais entre Suscetíveis e Infectados.

Tabela 3: Parâmetros da variante do modelo de Franceschi e Vendite

Parâmetros	Descrição
BN	Taxa de natalidade na população S
a	Taxa de conversão de pessoas protegidas
b	Taxa de pessoas com tratamento falho
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, $i = 1, 2, 3$
c_i	Número de parceiros sexuais, $i = 1, 2, 3$
δ_j	Probabilidade de desenvolver AIDS, $j = 1, 2$
λ_1	Taxa de infecção
λ_i	Taxa de superinfecção, $i = 2, 3$

Segue o fluxograma do modelo variante.

Figura 4: Fluxograma do modelo variante de Franceschi e Vendite



Fonte: Autoria própria (2022)

É importante deixar claro que o modelo apresentado acima não é inteiramente fechado. Neste caso, na homogeneidade o $\frac{dN}{dt} \neq 0$. Isso está implícito ao descrever que $N(t) = S(t) + I(t) + Z_1(t) + Z_2(t) + A(t)$. Logo, temos um modelo não homogêneo. Além disso, os termos quadráticos expressos nas EDOs representam as taxas de superinfecção.

Outra questão a ser observada é o contato de $S(t)$ com Z_1 e Z_2 , que está representado no fluxograma com linhas tracejadas. Uma crítica ao modelo de Morriolo, Carrasco e Meyer é da interpretação de $Z_1(t)$ e $Z_2(t)$, que aqui, considerados o Soropositivo inconsciente a parcela da população que tem o vírus contraído, mas não realizou o teste, que até então é a única forma do diagnóstico, e Soropositivo consciente aquele que realizou o teste e sabe que é portador do vírus e por uma questão social acabam transmitindo sem nenhuma responsabilidade.

Na próxima seção será apresentado as simulações e análises de acordo com os modelos de Morriolo, Carrasco e Meyer e de Franceschi e Vendite, realizando as devidas comparações e justificando cada hipótese apresentada.

4. SIMULAÇÕES E COMPARAÇÕES

Para a realização das simulações e implementação do modelo, utilizamos o GNU Octave² e o código pode ser acessado de forma on-line³. Antes de exibir as análises e resultados obtidos com as simulações, segue abaixo a Tabela 4, que contém os valores dos parâmetros utilizados em cada simulação abordada e suas respectivas fontes. Lembrando que alguns parâmetros não são constantes.

Tabela 4: Parâmetros das simulações

Parâmetro	Valor	Fonte
β_1	0.18	Gbenga (2012)
β_2	0.09	Morillo, Carrasco e Meyer (2018)
β_3	0.50	Morillo, Carrasco e Meyer (2018)
c_1	5.00	Gbenga (2012)
c_2	3.00	Morillo, Carrasco e Meyer (2018)
c_3	5.00	Morillo, Carrasco e Meyer (2018)
μ	0.03	Gbenga (2012)
B	0.04	Cai et al. (2009)
θ	0.25	Al-Sheikh et al. (2011)
v	0.20	Anderson et al. (1986)
δ_1	0.45	Gbenga (2012)
δ_2	0.05	Morillo, Carrasco e Meyer (2018)
d	0.40	Anderson et al. (1986)
q	0.30	Anderson et al. (1986)
a	0.07	Estimado
b	0.02	Estimado

² Software livre sob os termos da licença GPL, o Octave é uma linguagem computacional desenvolvida para computação matemática.

³ Implementação disponível em https://1drv.ms/u/s!AIL_uRoPCxwsI7sJh8DO9WEpDXic2g?e=myhNXx

4.1. MÉTODO DA PRÓXIMA GERAÇÃO

Uma definição precisa do número básico de reprodução R_0 é apresentada para um modelo geral de transmissão compartimental de doenças baseado em um sistema de equações diferenciais ordinárias. Vamos neste caso utilizar o Método da Próxima Geração, proposto por Van den Driessche e Watmough (2002), para realizar as devidas análises.

Van den Driessche e Watmough (2002) exploram os casos de que se $R_0 < 1$, o ponto livre da doença é assintoticamente estável localmente e se $R_0 > 1$ é instável. Os autores realizam uma análise que produz um critério simples para a existência e estabilidade de equilíbrios endêmicos quando R_0 se aproxima de um. Afirmam então que este critério, junto com a definição de R_0 , pode ser aplicado a modelos mais complexos e os resultados são significativos para o controle da doença.

Os autores consideram que uma das principais preocupações sobre qualquer doença infecciosa é a sua capacidade de invadir uma população. Sendo assim, eles escrevem em detalhes um modelo geral de transmissão de doenças, para populações heterogêneas e por compartimentos, modelado por um sistema de equações diferenciais ordinárias. Eles derivam uma expressão para a matriz de próxima geração para o modelo e examinam o limite inferior a $R_0 = 1$ em detalhes.

O modelo dos autores é adequado para uma população heterogênea em que os parâmetros vitais e epidemiológicos para um indivíduo podem depender de fatores como o estágio da doença, posição espacial, idade ou comportamento. No entanto, eles assumem que a população pode ser dividida em subpopulações homogêneas, ou compartimentos, de modo que os indivíduos em um determinado compartimento são indistinguíveis uns dos outros.

Como resultado, Van den Driessche e Watmough (2002) mostram que alguns modelos podem apresentar equilíbrios endêmicos instáveis para $R_0 < 1$. Isso sugere que, embora o ponto seja localmente estável, a doença poderá persistir.

Sendo assim, nas próximas seções será apresentado as simulações para o modelo de Morillo, Carrasco e Meyer (2018) e do modelo proposto, apresentado e suas respectivas análises gráficas e de estabilidade.

4.2. SIMULAÇÃO DO MODELO VARIANTE DE MORILLO, CARRASCO E MEYER

Na primeira simulação, o nosso objetivo é mostrar como ocorrem as oscilações dos suscetíveis em comparação às demais. Aqui, o modelo não considera o tratamento precoce da população do vírus, logo, a população de infectados e suas respectivas tem um valor mais representativo.

A quantidade de pessoas que se tornaram infecciosos secundários por uma pessoa infectada na população de suscetíveis, utilizando o método de Van den Driessche e Watmough (2002), é dado por:

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

De acordo com Morillo, Carrasco e Meyer (2018), os pontos de equilíbrio do sistema são dados pelo ponto livre da doença, que é fornecido por $E_0 = \left\{\frac{B}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right\}$ e o ponto de equilíbrio endêmico $E^* = \{s^*, i^*, z_1^*, z_2^*, a^*\}$, sendo que:

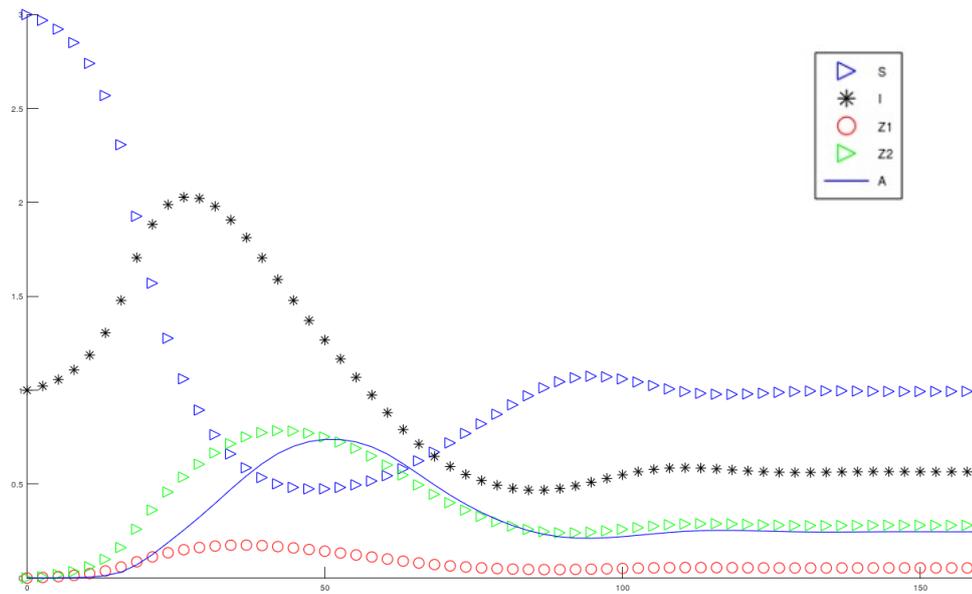
$$s^* = \frac{(\mu + v)(\delta_1 + \theta + \mu)}{\beta_2 c_2 (\delta_1 + \theta + \mu) + \beta_1 c_1 qv}$$

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

$$z_1^* = \frac{qv}{\delta_1 + \theta + \mu} i^*, \quad z_2^* = \frac{v(\theta + \mu - \delta_1(q-1) - \mu q)}{(\delta_2 + \mu)(\delta_1 + \theta + \mu)} i^*,$$

$$a^* = vi^* \left[\frac{(\delta_2(\theta + \mu - \mu q) + \delta_1(\delta_2 + \mu q))}{(d + \mu)(\delta_2 + \mu)(\delta_1 + \theta + \mu)} + \frac{\beta_3 c_3 q^2 v i^*}{(d + \mu)(\delta_1 + \theta + \mu)} \right]$$

A população de suscetíveis estabiliza em 0.9938, de infectados em 0.5660, Soropositivo inconsciente portador do vírus em 0.0539, Soropositivo consciente 0.2810 e pessoas que vivem com AIDS (sintomáticos) estabiliza em 0.2461.

Figura 5: Gráfico da primeira simulação, modelo base

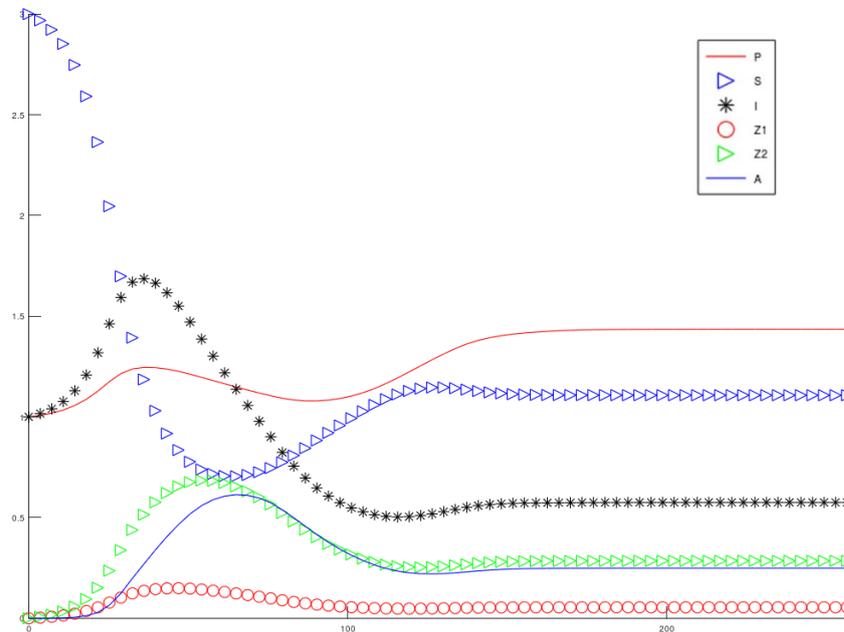
Fonte: Autoria própria (2021)

4.3. SIMULAÇÃO DO MODELO VARIANTE DE FRANCESCHI E VENDITE

Na segunda simulação foi inserido a parcela das pessoas que fazem o tratamento precocemente. Observe que mesmo considerando uma taxa pequena de pessoas com a realização do tratamento, o número de infectados e os demais fatores baixam consideravelmente. Isso ocorre pelo fato que pessoas com tratamento têm menos chance de adquirir o vírus, mesmo se relacionando com pessoas infectadas.

Os resultados podem ser observados na Figura 6. Perceba que com a população de protegidos, que estabiliza em 1.7392, os suscetíveis passaram a estabilizar em 1.2423, de infectados em 0.4807, Soropositivo inconsciente portador do vírus em 0.0458, Soropositivo consciente 0.2386 e pessoas que vivem com AIDS (sintomáticos) estabiliza em 0.2068.

Figura 6: Gráfico da segunda simulação, modelo proposto



Fonte: Autoria própria (2021)

4.4. ANÁLISE E RESULTADOS DA ESTABILIDADE DOS MODELOS

Complementando a análise das simulações, realizamos um algoritmo para calcular os estados estacionários do sistema de equações diferenciais do modelo referência e modificado que propomos⁴, utilizando o *Mathematica*⁵. Os parâmetros foram os mesmos citados anteriormente. Por fim, implementamos o cálculo da Jacobiana para analisar os pontos estacionários encontrados, se são atratores ou repulsores.

Sendo assim, segue os dados obtidos com a primeira simulação, do modelo de Morillo, Carrasco e Meyer (2018). Considere PE_i como ponto estacionário, Jac como a Jacobiana, av são os autovalores e re o comprimento do vetor.

- Pontos estacionários:

$$PE_1 = S \rightarrow 5.3333, I \rightarrow 0, Z1 \rightarrow 0, Z2 \rightarrow 0, A \rightarrow 0$$

$$PE_2 = S \rightarrow 0.9938, I \rightarrow 0.56602, Z1 \rightarrow 0.0539, Z2 \rightarrow -9.2330, A \rightarrow 0.2809$$

$$PE_3 = S \rightarrow 0.9938, I \rightarrow 0.56602, Z1 \rightarrow 0.0539, Z2 \rightarrow 3277, A \rightarrow 0.2809$$

⁴ Implementação disponível em https://1drv.ms/u/s!AIL_uRoPCxwsl7sJh8DO9WEpDXic2g?e=myhNXx

⁵ Baseado na Língua Wolfram, é voltado principalmente para computação técnica para P&D e educação.

- Jac:

$$\begin{bmatrix} -0.03 - 0.2249iN - 0.0675Z1 & -0.2249S & -0.0675S & 0 & 0 \\ 0.2249iN + 0.0675Z1 & -0.23 + 0.2249S & 0.0675S & 0 & 0 \\ 0 & 0.06 & -0.63 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1399 & 0.25 & 0 & -0.3299 \\ 0 & 0 & 0.35 + 0.625Z2^2 & 0.3 + 1.25Z1Z2 & -0.4300 \end{bmatrix}$$

- Autovalores do PE_1 , com seus respectivos comprimentos:

$$av = \begin{aligned} &0.983387975554384 + 0i \\ &-0.6433879763043837 + 0i \\ &-0.214999 + 0.229728277i \\ &-0.214999 - 0.229728107i \\ &-0.03 + 0.i \end{aligned}$$

$$re = 0.983387975554384$$

$$re = -0.6433879763043837$$

$$re = -0.214999$$

$$re = -0.214999$$

$$re = -0.03$$

Já na segunda simulação, obtida com a aplicação do modelo proposto no trabalho, tivemos os seguintes resultados:

- Pontos estacionários:

$$PE_1 = P \rightarrow 3.8, S \rightarrow 2.7, I \rightarrow 0, Z1 \rightarrow 0, Z2 \rightarrow 0, A \rightarrow 0$$

$$PE_2 = P \rightarrow 1.7391, S \rightarrow 1.2422, I \rightarrow 0.4806, Z1 \rightarrow 0.0457, Z2 \rightarrow -13.3890, A \rightarrow 0.2386$$

$$PE_3 = P \rightarrow 1.7392, S \rightarrow 1.2422, I \rightarrow 0.4807, Z1 \rightarrow 0.0457, Z2 \rightarrow 0.2825, A \rightarrow 0.2386$$

- Jac:

$$\begin{bmatrix} -0.05 & 0.07 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.02 & -0.1 - 0.18iN - 0.054Z1 & -0.18S & -0.054S & 0 & 0 \\ 0 & 0.18iN + 0.054Z1 & -0.23 + 0.18S & 0.054S & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.06 & -0.63 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.139 & 0.25 & 0 & -0.329 \\ 0 & 0 & 0 & 0.35 + 0.5Z2^2 & 0.3 + 1.Z1Z2 & -0.430 \end{bmatrix}$$

- Autovalores do PE_1 , com seus respectivos comprimentos:

$$av = \begin{aligned} &-0.639891 + 0i \\ &-0.215 + 0.229728i \\ &-0.215 - 0.229728i \\ &0.279891 + 0i \\ &-0.03 + 0i \\ &-0.12 + 0i \end{aligned}$$

$$re = -0.639891$$

$$re = -0.215$$

$$re = -0.215$$

$$re = 0.279891$$

$$re = -0.03$$

$$re = -0.12$$

Os demais autovalores foram calculados de maneira similar, de acordo com seus respectivos pontos estacionários, chegando aos resultados exibidos na tabela a seguir.

Tabela 5: Autovalores de cada simulação de acordo com o Modelo

Modelo	PE_n	Autovalor (parte real)
VARIANTE	PE_1	-0.6398; -0.215; -0.215; 0.2798; -0.03; -0.12
	PE_2	-0.637; -0.601; +0.171; -0.091; -0.0561; -0.091
	PE_3	-0.6371; -0.215; +0.215; -0.091; -0.056; -0.091
PROPOSTO	PE_1	+0.9833; -0.6433; -0.215; -0.2149; -0.03
	PE_2	-0.637; -0.605; +0.175; -0.079; -0.079
	PE_3	-0.637; -0.215000; -0.215; -0.079; -0.079

De acordo com Keshet (1988), para classificar os pontos estacionários, levamos em consideração o sinal da parte real dos autovalores obtidos. Sendo assim, o estado será atrator se todos os autovalores forem negativos e repulsores se pelo menos um deles forem positivos. Observando a tabela 2 na linha referente ao modelo proposto, por exemplo, todos os pontos encontrados são repulsores, exceto o ponto $PE_3 = -0.637; -0.215000; -0.215; -0.079; -0.079$, que é atrator por ter todos os valores do autovalor negativos.

Muitas modelagens que são realizadas consideram o recrutamento constante ser igual a mortalidade num certo período. O fato de não considerar essa questão, reflete na exibição dos gráficos. Ao mencionar os estados estacionários, e logo, os valores de $R_0 < 1$, acaba que não condizem perfeitamente com a interpretação gráfica, pois nesse tipo de modelagem o recrutamento considerado é constante.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Qualquer modelo matemático é considerado adequado quando for satisfatório na opinião do seu próprio modelador, o que torna qualquer modelo matemático vulnerável e sempre passível de ser modificado, que é uma das características mais importantes da modelagem.

Segundo Bassanezi (2018), em fenômenos biológicos que as variáveis são abundantes, a utilização da modelagem matemática nem sempre tem sido aceita pelos biólogos. A rejeição pode ser explicada pelo fato que os modelos, naturalmente, não contemplam todas as variáveis observadas e, muitas vezes, são esquematizações criadas antes ou independentemente da análise dos fenômenos biológicos.

Dessa forma, concluo que os três modelos que foram apresentados, por exemplo, apresentar erros, assim como qualquer outro modelo, principalmente na análise de parâmetros biológicos, que são, muitas das vezes, desconhecidos pelo modelador. Por essa razão, podemos perceber a importância da modelagem matemática em diversas áreas de conhecimento, onde modelador e pesquisador trabalham juntos para o aperfeiçoamento do modelo proposto.

A partir do modelo apresentado por Morillo, Carrasco e Meyer (2018), foi desenvolvido um novo modelo, considerando hipóteses de suma importância e que podem contribuir para o problema em questão. Mesmo que a principal crítica é a questão dos tratamentos precoces que não foram considerados, o objetivo também foi de esclarecer hipóteses e parâmetros, questões pontuais que foram trabalhados. Atualmente os métodos de prevenção para conter a transmissão de HIV e sua posterior progressão para AIDS vem cada vez mais se intensificando, sendo que a utilização da PrEP e a PEP pelos grupos de suscetíveis reduzem consideravelmente sua transmissibilidade, diminuindo a quantidade de infectados e conseqüentemente, o número de pessoas que desenvolvem a AIDS.

Como resultado, é possível verificar um decaimento de 20% no número de novos infectados e 35% da população que progrediu para AIDS, confirmando a importância do tratamento da profilaxia na redução da transmissibilidade do HIV.

Contudo, mesmo que as simulações apresentadas utilizam parâmetros referenciados, ou seja, valores que sejam reais, pode ser que alguns deles possa já

não ser mais utilizado por não condizer com uma realidade futura. Logo, é um trabalho que poderá ser utilizado para modificações nos parâmetros e até no próprio modelo. Poderia também, considerar em trabalhos futuros a dispersão espacial, das pessoas infectadas conscientes que poderiam não se dispersar, por exemplo. E ainda, a modelagem pode ser utilizada para trabalhos em parcerias com órgãos que colem novos dados estatísticos capazes de serem mais bem utilizados na modelagem matemática.

6. REFERÊNCIAS

ABIA esclarece dúvidas sobre a transmissão do HIV. ABIA – Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS, 2016. Disponível em: <<https://abiaids.org.br/em-nota-abia-esclarece-duvidas-sobre-transmissao-do-hiv/29054>>. Acesso em: 28 de nov. de 2020.

ANDERSON, R. M.; MEDLEY, G. F.; MAY, R. M.; JOHNSON, A. M. (1986). **A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (hiv), the causative agent of aids.** *Mathematical Medicine and Biology: a Journal of the IMA*, 3(4):229-263.

BARREIRA, L.; VALLS, C. **Equações diferenciais ordinárias: teoria qualitativa.** São Paulo: Livraria da Física, 2012.

BASSANEZI, R. C. **Ensino-aprendizagem com modelagem matemática: uma nova estratégia.** 4ª ed., 1ª reimpressão. São Paulo: Contexto, 2018.

BASSANEZI, Rodney C. **Temas & Modelos.** Editora Unicamp, São Paulo, 2012.

BASTOS, M. M. **HIV/AIDS UMA VISÃO DOS NOVOS DESENVOLVIMENTOS PARA A ERRADICAÇÃO DA DOENÇA.** Canal Farmanguinhos Fiocruz Oficial. 1 dez. 2021, (1h02min) [LIVE]. Disponível em <https://www.youtube.com/watch?v=ID7896IFxzE>. Acesso em 1 dez. 2021.

BIEMBENGUT, M.S; HEIN, N. **Modelagem matemática no ensino.** São Paulo: Contexto, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis: manual de bolso.** Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HIV/Aids de 2021.** Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2021>. Acesso em 01 de dez. de 2021.

CARDOSO, N. A. B. **Dinâmica epidemiológica da aids.** 87 f. Dissertação (Mestrado em Estatística Aplicada e Biometria) — Universidade Federal de Alfenas, Alfenas-MG. 2021.

CHERIYEDATH, S. (2018). **Hiv-1-versus-hiv-2-whats-the-difference.** Disponível em: <http://www.news-medical.net/health/HIV-1-versus-HIV-2-Whats-the-Difference/>. Acesso em: 01/12/2021.

CLAUS, I.; LOPES, A. **Equações diferenciais ordinárias.** Coleção matemática ordinária, Impa, 2010.

COIMBRA, W. R. **Extensão do princípio da invariância de La Salle para sistemas periódicos e sistemas Fuzzy.** 89 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) — Universidade Federal de São Carlos, São Carlos. 1998.

VAN DEN DRIESSCHE, P. AND WATMOUGH, J. (2002) **Reproduction Numbers and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Models of Disease Transmission**. *Mathematical Biosciences*, 180, 29-48. Disponível em [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6). Acesso em: 01/12/2022

FORATTINI, O. P. **AIDS e sua origem**. *Revista de Saúde Pública*, 27(3): 153-4, jun. de 1993.

Informações Básicas sobre HIV e a AIDS. UNAIDS. Disponível em: < <https://unaids.org.br/informacoes-basicas/> >. Acesso em: 28 de nov. de 2021.

KESHET; L. E. **Mathematical models in Biology**. Random House, New York, NY, 1988.

KHALIL, K. H. **Nonlinear systems**. 3º edição. New Jersey: Prentice-Hall Inc, 1996.

MATOS, A. **PrEP e PEP**. Farmanguinhos - Instituto de Tecnologia em Fármacos. FIOCRUZ: 8 de dez. de 2016. Disponível em <https://www.far.fiocruz.br/2016/12/prep-e-pep/>. Acesso em 01 de dez. de 2021.

MORILLO, C. C. E; CARRASCO, R. A. L.; MEYER, J. F. C. A. **Dinâmica de HIV e posterior AIDS uma variante ao modelo de Anderson & Medley**. São Paulo: Grupo de Biomatemática IMECC-UNICAMP, 2018.

NYAMWEYA, Samuel; HEGEDUS, Andrea, et al. **Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis**. *Reviews in Medical Virology*, v. 23, edição 4, p. 221-240, 2013.

RELATÓRIO INFORMATIVO - DIA MUNDIAL DA AIDS 2021. UNAIDS. Acesso em 01 de dezembro de 2021. Disponível em: <https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2021/12/2021_12_01_UNAIDS_2021_FactSheet_Traduzido.pdf>.

SANTOS, R. **Introdução às equações diferenciais ordinárias**. Departamento de Matemática, UFMG, 2011.

TIBÚRCIO, A. S.; SALLES, R. S.; PASSOS, F. D. L. **Superinfecção pelo HIV-1: uma Breve Revisão da Literatura**. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 22, n. 1, pág. 16-21, 2010.