

Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada

DOCUMENTAÇÃO DE SOFTWARE

Estimativa das Taxas Básicas de Replicação
da Infecção do HIV-1

Autores:

Nara BOBKO
Jorge P. ZUBELLI
Luiz C. DANTAS

Março, 2017

Introdução

Este programa realiza estimativas para importantes parâmetros da dinâmica do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) intra-hospedeiro. A saber, a taxa básica de replicação na presença da resposta imunológica bem como na ausência de resposta imunológica. Estes parâmetros são de grande relevância, impactando na cronicidade da infecção. Além destes parâmetros, o programa estima também a taxa de infecção, que descreve a eficácia com que os vírions conseguem infectar as células CD4.

Vale salientar que as estimativas realizadas neste programa concernem à um único indivíduo, o que ressalta a relevância de tais estimativas, uma vez que provêm informações específicas para cada paciente.

O método consiste em comparar os dados clínicos no estágio crônico com os pontos de equilíbrio previstos de um modelo matemático que descreve a dinâmica do HIV-1 na fase de infecção aguda. Para mais detalhes sobre o modelo matemático em questão bem como sobre o embasamento teórico para tais estimativas, vide [1].

A estimativa destes parâmetros dependerá do(s) valor(es) atribuído(s) ao *burst size* (número de novos viriões produzidos a partir de uma célula infectada), que será determinado pelo usuário. Para que o usuário possa visualizar o impacto do(s) valor(es) atribuído(s) a esta variável, o programa proverá simulações numéricas para as concentrações de carga viral e para contagem de CD4 com base nos parâmetros estimados. A fim de propiciar uma visualização rápida destas simulações e evitar instabilidade numérica devido a diferença de escalas dos parâmetros envolvidos, o programa utilizará uma aproximação do modelo em questão fornecida pela análise multiescala realizada em [2].

Descrição

Estimativa dos Parâmetros

Para a estimativa dos parâmetros referente a um determinado paciente, o usuário deverá fornecer os valores de contagem de CD4 e de carga viral deste paciente em diferentes datas. Tais dados serão passados para o algoritmo através de um arquivo de extensão “.csv” (*Comma Separated Values*). Como o algoritmo irá utilizar a mediana destes dados (CVmediana e CD4mediana), não é necessário que tais dados estejam ordenados cronologicamente. Vale notar que quanto maior for a quantidade de dados, melhor deverá ser a estimativa. Além dos dados específicos do paciente, o usuário deverá fornecer um valor mínimo e um valor máximo para o *burst size* (BSmin e BSmax,

respectivamente), que serão fornecidos através de um arquivo de extensão “.R”.

Para a estimativa dos parâmetros, o programa considera que a contagem de células CD4 na ausência de infecção (X_0) é de 10^3 por mililitro de sangue, que a meia-vida das células CD4 sadias é 87 dias (o que corresponde a $d = \ln(2)/87$) e que a meia-vida das partículas virais é 6 horas (correspondendo a $u = \ln(2)/0.25$).

As estimativas são realizadas com base nas fórmulas:

$$BETA = (d/CV_{mediana}) * (X_0/CD4_{mediana} - 1)$$

$$R0min = (1/u) * BETA * X_0 * BSmin$$

$$R0min = \max(R0min, RI + eps)$$

$$R0max = (1/u) * BETA * X_0 * BSmax$$

Simulações Numéricas

Para as simulações numéricas, o usuário deverá fornecer o número de simulações que deseja realizar (Ns) e o tempo máximo, em dias, (a partir do início da infecção) para o qual serão realizadas as simulações ($Tmax$).

Além disso, será considerado $Y_0 = 10^{-12}$, $V_0 = 10^{-6}$, $Z_0 = 10^{-6}$, $a = \log(2)/3$, $b = \log(2)/77$ e $p = 1$, onde a descrição do significado destas constantes pode ser visto em [1].

O programa irá então gerar Ns valores para $R_0 \in [R0min, R0max]$ e, para cada um destes valores, irá calcular as soluções numéricas que serão exibidas em dois gráficos (um para carga viral e outro para a concentração de CD4).

Bibliografia

- [1] N. Bobko, *Modeling of Biophysical Phenomena: Multiscale Analysis, Parameter Estimation, and Point Pattern Analysis*, Tese (Doutorado em Matemática), Instituto Nacional de matemática Pura e Aplicada-IMPA (2015).
- [2] N. Bobko and J. P. Zubelli, *A singularly perturbed HIV model with treatment and antigenic variation*, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 12 (2015), pp. 1–21.