

TESE DE MESTRADO

Estudo sobre a Dinâmica da Infecção pelo  
Vírus da Imunodeficiência Humana.

PEDRO HUGO DE FIGUEIRÊDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

# Estudo sobre a Dinâmica da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.

PEDRO HUGO DE FIGUEIRÊDO

Tese apresentada ao Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para a obtenção do título de **Mestre em Ciências**.

Banca Examinadora:

Prof. Sérgio Galvão Coutinho (Presidente e Orientador)  
Profa. Rita Maria Zorzenon dos Santos (Co-orientadora)  
Prof. Roberto Jorge Vasconcelos dos Santos (Membro externo)  
Prof. Marcelo Andrade de Filgueiras Gomes (Membro local)

Recife - Pernambuco - Brasil  
Abril de 2002

*Houve um tempo em que as trevas cobriam toda a terra, onde a ameaça permeava tudo o que era vivo. Nesta época uma grande luz se fez espantando os demônios para muito além dos lugares conhecidos, mas eles ainda estão lá esperando que esta simples chama se apague para retomar seu lugar de origem, nossas mentes. Dedico esta tese a todas as pessoas que, de alguma forma, lutam pela manutenção desta luz.*

---

## AGRADECIMENTOS

Ao longo da grande caminhada acadêmica que culmina agora nestes dois anos do mestrado, me envolvi com diversas pessoas, algumas recentes outras de longa data a quem o destino, ou acaso quem sabe, me enviou e sem as quais estes frutos não poderiam ser colhidos. Inicialmente gostaria de agradecer a minha família, onde encontrei liberdade e espaço para desenvolver meu interesse por ciência e por humanidades. Agradeço a meu pai João, a minha mãe Cristina e a minha irmã Elisa pela paciência nas ausências e pelo apoio nas horas difíceis.

Agradeço aos grandes amigos de todos os tempos e de todas as aventuras, com os quais dividi traumas, anseios futuros, esperanças e alegrias. Ao Ailton (Adilson, Alan, Hamilton, *n*<sup>o</sup> 9) (pela sua humildade e competência), aos grandes companheiros de início de caminhada Chico e Mardson, ao Wilton, ao Eric (pelo eterno otimismo e bom humor), à Cássia (pela terna e inesperada amizade conquistada, coragem e perseverança), ao inesquecível companheiro Israel (com quem aprendi muito sobre psicologia humana), ao Paulo Peixoto e o Helinando Pequeno (pelo senso de responsabilidade). Afinal utilizando uma célebre frase: “*amigos desta estirpe é pra poucos*”.

Aos amigos organolépticos Laércio Dias (legítimo Caruaruense), Guga (José Augusto - um Baiano porreta), Marcelo Alencar (Cearense disfarçado de Pernambucano), Felipe Fernando (pobre alvi-rubro que nos dá tantas alegrias) e Leonardo Cavalcanti pelas memoráveis discussões e debates inflamados, com os quais aprendi a encarar de diferentes maneiras a ciência, a filosofia, a música e porque não dizer os momentos frugais da vida e as incríveis decobertas do mundo. Às incríveis garotas: Patrícia Rocha, Patrícia Flávia (Letras), Manuela (in Memoriam), Patrícia Coimbra, Mércia Liane (responsável pela minha vinda para a física), Ana Maia (amiga de muitos anos), Maíra, Cibelle e Daniella Collier. Que sob diferentes aspectos marcaram profundamente minha vida pessoal e acadêmica durante este processo.

Aqueles com os quais compartilhei o cotidiano Fernando Parísio, Mário Henrique, Frederico Borges (Fred), Antônio de Pádua, Ricardo Amorim, Marcelo (Letras), Vítor (José Ferraz e Jonas Campelo), Clésio Leão (mais um pobre alvi-rubro e colega de longas datas), Mathias Rufino, René, Marcio Cabral, André Tiba, Márcio Miranda, Zé Roberto, Daniel Façanha (vida Boa). Aos companheiros de grupo: Gustavo Camelo Neto e Alexandre Rosas, pela prestatividade e companheirismo, sem a qual boa parte deste trabalho não seria possível. A Los amigos extranjeros com os quais aprendi coragem: Pedro Ernesto, Fábio Rueda e Alexei.

Aos primeiros professores Carlos Alberto e Cláudio Furtado que mesmo inconscientemente me ensinaram antes de tudo uma física diferente da que eu julgava conhecer e me deram motivos para persistir durante meus primeiros passos e dificuldades do curso de graduação. Aos mestres Marco Gameiro, Fernando Moraes e a mestra Marcília Andrade Campos, que me marcaram não só como profissionais, mas também como bons exemplos humanos. A todos os alunos com os quais tive a oportunidade de ver mais de perto como funciona a mente humana e o processo de aprendizagem. Gostaria particularmente de agradecer ao professor Sérgio Coutinho pela orientação centrada e democrática, para mim foi uma grata satisfação participar deste feliz encontro, e à professora Rita Zorzenon pela vigorosa e eficiente dedicação ao longo de todo este trabalho que me possibilitou ampliar meus conhecimentos acerca da biologia.

Aos amigáveis e eficientes funcionários do Departamento Humberto, Ivo, Paula Frassinete, Ana, Linet, às bibliotecárias Ana e Joana, Ricardo, Joaquim, Cristina, Paulo Pinto, Renato. Por fim a todos que de algum modo se sintam responsáveis por este trabalho e por minha formação e aqueles cuja minha memória agora me trai.

À CAPES pela concessão da bolsa que possibilitou uma dedicação aprofundada a este trabalho durante estes dois anos.

Mesmo dentro das muitas situações atribuladas do dia a dia, e do trabalho de pesquisa, em que muitas vezes pensamos em desistir, levo comigo as boas lembranças destes dois anos que transcorreram excessivamente rápidos, como diz aquela grande música de carnaval “*É de fazer chorar quando o dia amanhece e eu vejo tudo acabar. Oh! Quarta-feira ingrata chega tão depressa só pra contrariar...*”. Espero que nossos caminhos se cruzem ainda muitas vezes em outros carnavais.

## Resumo

Nesta tese usamos um modelo autômato celular para investigar diversos aspectos da dinâmica da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV - *Human Immunodeficiency virus*) nos tecidos dos nodos linfáticos. A metodologia é bastante apropriada por incorporar correlações espaciais através das interações locais entre os diversos tipos de células afetados pela infecção, levando em conta as inhomogeneidades do sistema imunológico. A complexidade dessas interações faz a dinâmica da infecção possuir duas escalas de tempo distintas, a primeira correspondente ao período de infecção primária, que pode variar de dias até semanas e outra mais longa, estendendo-se de meses a anos, correspondendo ao período de latência clínica que precede a falência do sistema imunológico e o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Um modelo de autômato celular definido na rede quadrada (2D), proposto recentemente para descrever a evolução temporal das células infectadas e saudáveis, reproduz corretamente as duas escalas de tempo observadas em dados experimentais. Ampliaremos o estudo deste modelo para investigar o papel da topologia e da dimensionalidade da rede em seu comportamento dinâmico. Em particular, consideraremos os casos da rede triangular (2D) e da rede cúbica (3D). Nestas situações, um estudo detalhado do comportamento da infecção primária e da latência clínica em função dos parâmetros do modelo é apresentado. Observamos comportamentos tipo lei de potência para o pico da infecção primária com a concentração inicial de células infectadas, e do período de latência com a probabilidade de infecção de novas células que entram no sistema, relacionando tais grandezas com a formação de estruturas espaciais locais, que seriam responsáveis pela segregação de células saudáveis e infectadas nos tecidos dos nodos linfáticos. Observamos, também, que a mudança de topologia e dimensão espacial não altera o período da infecção primária em relação àquele obtido para a rede quadrada. No entanto, em relação ao comportamento exibido para o modelo na rede quadrada, o período de latência clínica sofre variações significativas na rede cúbica sendo pouco afetado na rede triangular, embora ambos os casos apresentem o mesmo comportamento qualitativo verificado em dados experimentais. Para analisarmos o estado estacionário das concentrações, desenvolvemos um método de campo médio válido para qualquer dimensão que corrobora os resultados obtidos pelo modelo autômato celular.

## Abstract

In this work we study several aspects of the dynamics of the infection by the human immunodeficiency virus (HIV) in the lymphoid tissues. The adopted methodology, which is rather appropriated to investigate such a problem, incorporates the local interactions among the target cells created by the environment generated by these tissues. The complexity of such interactions leads to two distinct time scales for the infection dynamics. The first one is associated with the fast and local interactions governing the primary response, which lasts for days to weeks. The other one – of order of months to years – is associated with slow and long-ranged interactions responsible for the clinical latency period. During this period a gradual deterioration of the immune system occurs leading to the onset of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). We study a cellular automata model defined on a square lattice, which was recently proposed to describe the spread of the infection in the lymphoid tissues. The model describes the two time scales observed on the evolution of the concentration of target and infected cells in infected patients. Here it is extended to investigate the role of the topology and lattice dimensionality upon its dynamical behavior. In particular, we study the dynamics of the model on the triangular (2d) and cubic (3d) lattices. For both cases, as well as for its original version, we performed an analysis of the robustness of the dynamical patterns of the primary infection and of the clinical latency period as a function of some parameters of the model. The position and the amplitude of the primary response peak exhibit a power law behavior with respect to the initial concentration of infected cells, with the same exponent irrespective to the considered lattices. However, the clinical latency period scales with the probability of appearance of new infected cells with distinct exponents depending on the lattice dimensionality. For the three-dimensional model this behavior corresponds to a reduction of the clinical latency period roughly by a factor of three when compared to the results obtained for the two-dimensional ones. Nevertheless, we verify that regarding changes in the local neighborhood and dimensionality of the lattice the cellular automata model studied so far, exhibit a very robust dynamical behavior within a large region of its parameter space. Finally, the equilibrium concentration of infected, healthy and dead cells were studied by a mean field approach corroborating the results obtained by the cellular automata model.

# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	O HIV e sua interação com o sistema imunológico . . . . .	1
1.2	Principais modelos e abordagens matemáticas utilizadas no estudo da infecção pelo HIV . . . . .	9
1.2.1	Modelos com equações diferenciais determinísticas e/ou estocásticas . . . . .	9
1.2.2	Modelos discretos - Autômatos celulares . . . . .	10
1.3	Objetivos e estudos realizados na tese . . . . .	13
<b>2</b>	<b>Modelo de autômatos celulares para a dinâmica da infecção por HIV em duas dimensões</b>	<b>15</b>
2.1	Principais hipóteses teóricas e justificativas experimentais: regras do autômato . . . . .	15
2.2	Resultados para a rede quadrada . . . . .	19
2.2.1	A infecção primária . . . . .	22
2.2.2	Período de latência e surgimento da AIDS . . . . .	24
2.3	Modelo definido na rede triangular . . . . .	28
2.3.1	Descrição das propriedades da rede e alterações nas regras do autômato . . . . .	28
2.3.2	Resultados para a rede triangular . . . . .	30
<b>3</b>	<b>Modelo para a dinâmica da infecção por HIV na rede cúbica</b>	<b>36</b>
3.1	Propriedades da rede cúbica e alteração nos parâmetros do autômata	36
3.2	Resultados para rede cúbica . . . . .	38
<b>4</b>	<b>Aproximação de “campo médio” para os modelos discretos de infecção pelo HIV</b>	<b>47</b>
4.1	Definição das equações de “campo médio” . . . . .	47

---

4.2	Solução de equilíbrio . . . . .	50
4.3	Comparação dos resultados de campo médio com o modelo automato celular . . . . .	53
<b>5</b>	<b>Conclusões, perspectivas e comentários finais</b>	<b>56</b>
<b>A</b>	<b>Cálculo da distância média <math>\bar{r}</math> entre primeiros vizinhos em uma distribuição uniforme de partículas com densidade <math>n</math></b>	<b>61</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>65</b>

# Lista de Figuras

1.1	Diagrama do sistema linfóide humano ressaltando alguns dos órgãos e tecidos envolvidos na resposta imunológica: timo, baço, medula óssea, rede de vasos linfáticos e nodos linfáticos (linfonodos).	4
1.2	Microscopia eletrônica exibindo o processo de incorporação de um vírus do HIV ao citoplasma de uma célula T CD4+.	6
1.3	Gráfico experimental da evolução da concentração de células T CD4+ (quadrados abertos) e de titulação de vírus (círculos cheios) no organismo de um paciente não tratado (gráfico experimental obtido originalmente por Pantaleo et.al.[9]).	8
2.1	Microscopia eletrônica de um nodo linfático (linfonodo): (a) ampliação de 4X, (b) ampliação de 40X, (c) ampliação de 100X	16
2.2	Microscopia eletrônica de um nodo linfático (linfonodo): (a) corte transversal de um linfonodo típico, com a descrição de sua organização interna (b) estrutura interna de um linfonodo.	17
2.3	Evolução das concentrações de células saudáveis em <i>quadrados abertos</i> , infectadas em <i>círculos cheios</i> e mortas em <i>triângulos abertos</i> . Rede quadrada, com $L = 900$ , $p_{hiv} = 0.05$ , $R = 4$ , $\tau = 4$ , $p_{reg} = 0.99$ , $p_{infect} = 10^{-5}$ . A escala de tempo (eixo horizontal) é mudada de semanas para anos a partir da 12 <sup>a</sup> semana.	20
2.4	Evolução do desvio padrão nas concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas. Utilizando os mesmos parâmetros e código para os símbolos adotado na figura 2.3	21
2.5	Padrões típicos da evolução das concentrações de células na rede quadrada para (a) 5 semanas, (b) 30 semanas, (c) 38 semanas e (d) 300 semanas. Células saudáveis em azul, infectadas A em amarelo, infectadas B em verde e células mortas em vermelho	23

2.6	Evolução das concentrações de células, padrões típicos durante a infecção primária, em (a) configuração inicial, (b) três semanas, (c) cinco semanas e (d) nove semanas. As cores representam células especificadas na legenda da figura 2.5 . . . . .	24
2.7	(a) Densidade máxima de células infectadas e (b) Variação da posição do pico durante a infecção primária, ambos em função de $p_{hiv}$ , e em escala log-log. . . . .	25
2.8	Um dos mecanismos de formação das estruturas compactas onde: células infectadas A (amarelo), infectadas B (verde), saudáveis (azul) e mortas (vermelho) . . . . .	26
2.9	Período de latência clínica como função de $p_{infec}$ em escala log-log . . . . .	27
2.10	Tempo de ocorrência e valor do máximo desvio de células infectadas como função de $p_{infec}$ em escala log-log . . . . .	28
2.11	Definição da rede triangular . . . . .	29
2.12	Evolução das concentrações na rede triangular para $R = 3$ (em preto) e $R = 4$ (em vermelho). Células saudáveis em <i>quadrados abertos</i> , infectadas em <i>círculos cheios</i> e mortas em <i>triângulos abertos</i> . . . . .	30
2.13	Evolução das concentrações para rede quadrada (em preto) e triangular (em vermelho). Células saudáveis em quadrados abertos, infectadas em círculos fechados e mortas em triângulos abertos. . . . .	31
2.14	Padrões típicos formados na rede triangular . . . . .	32
2.15	Ampliação da estrutura interna das fontes de células infectadas da figura 2.14 observadas em $t = 30$ . . . . .	33
2.16	(a) Densidade máxima de células infectadas e (b) Variação da posição do pico durante a infecção primária, ambos em função de $p_{hiv}$ e em escala log-log. . . . .	33
2.17	Período de latência clínica como função de $p_{infec}$ para a rede triangular, considerando a média sobre 300 amostras e parâmetros usados na figura 2.3, exceto para $R_b = 3$ . . . . .	34
3.1	Disposição dos sítios numa rede cúbica, mostrando que cada sítio (círculo cheio) possui 26 vizinhos (círculos vazios) . . . . .	38
3.2	Dinâmica das concentrações para rede cúbica, $L = 300$ , $p_{hiv} = 0.005$ , $R = 13$ , $\tau = 4$ , $p_{reg} = 0.99$ , $p_{infec} = 10^{-6}$ . Células saudáveis ( <i>quadrados abertos</i> ), infectadas ( <i>círculos cheios</i> ) e mortas ( <i>triângulos abertos</i> ) . . . . .	39
3.3	Evolução do desvio padrão para concentração de células. Mesmos parâmetros utilizados na figura 3.2 . . . . .	40
3.4	Padrões típicos da rede cúbica ( $L = 250$ ) obtidos num corte em $z=125$ . . . . .	41

3.5	Corte de uma rede cúbica durante a infecção primária. . . . .	42
3.6	Comportamento de escala da infecção primária (a) Variação da máxima densidade de células infectadas em função de $p_{hiv}$ (b) Variação da posição do pico da infecção primária em função de $p_{hiv}$ , ambos em escala log-log. . . . .	43
3.7	Período de latência clínica como função de $p_{infec}$ em escala log-log. . .	44
3.8	Variação da concentração de células no estado estacionário em função de $\tau$ . Estimativa das frentes de onda em vermelho e valores obtidos por simulação para 50 amostras, em preto. Células saudáveis em <i>quadrados abertos</i> , infectadas em <i>círculos cheios</i> e mortas em <i>triângulos abertos</i> . . . . .	46
4.1	Concentrações no estado estacionário em função de $\tau$ . Campo médio <i>Quadrados abertos</i> , simulação em <i>círculos abertos</i> , campo médio por iteração em <i>asterisco</i> e estimativa das estruturas compactas em <i>triângulos abertos</i> . . . . .	54
4.2	Concentrações no estado estacionário em função de $p_{reg}$ . <i>Quadrados abertos</i> campo médio, <i>círculos abertos</i> simulação, <i>asterisco</i> campo médio iterado. . . . .	55
5.1	Microscopia eletrônica de um aglomerado de células infectadas (sincício)	58
5.2	Rede com quebra de simetria, onde cada célula da rede quadrada está dividida em 16 partes. Note a célula em vermelho onde ressaltamos um raio de ação para sua vizinhança. . . . .	59
5.3	Distribuição de probabilidade para os períodos de latência obtidos para 10000 amostras numa rede quadrada $L = 900$ , com os mesmos parâmetros utilizados no gráfico 2.3 . . . . .	60

# Lista de Tabelas

3.1	Concentração de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário para a rede cúbica segundo estimativa das estruturas compactas e por simulação computacional, ambos com parâmetro $\tau = 4$	45
4.1	Parâmetros utilizados no cálculo dos valores estacionários das densidades via aproximação de “campo médio” e através de simulação computacional	52
4.2	Concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário segundo, método de “campo médio”	52
4.3	Concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário segundo simulação computacional	52

# Capítulo 1

## Introdução

*“Sou a dor da tortura, uma nova ditadura, terminal da loucura, sou o vírus sem cura. Sou o HIV que você não vê, você não me vê, mas eu vejo você”*

O gosto do Azedo - Rita Lee.

### 1.1 O HIV e sua interação com o sistema imunológico

Como doença clinicamente conhecida a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) é bastante recente. Oficialmente os primeiros casos foram reportados entre outubro de 1980 e maio de 1981, ao Centro para Controle de Doenças (CDC) nos Estados Unidos, referentes a 26 casos de Sarcoma de Kaposi (uma espécie de câncer) e de cinco casos de pneumonia em adultos jovens, sem doença básica relacionada a depressão do sistema imunológico. Nesta época apontou-se que estas ocorrências não eram normais quando comparadas aos registros anteriores, e que duas outras evidências indicavam uma conexão entre estes casos: todos ocorreram em Los Angeles e Nova Iorque e todos os pacientes eram homossexuais masculinos.

Logo após em 1982, casos similares foram notificados em vários pontos do globo, mas rapidamente quatro regiões se destacaram em termos de densidade de ocorrência: Estados Unidos, Haiti, Europa Ocidental e África Equatorial. São também deste mesmo ano os primeiros casos registrados no Brasil. Contabilizando-se desde a descoberta da doença (início dos anos 80) até 1999 aproximadamente 19 milhões de pessoas em todo o mundo já morreram vítimas da AIDS. Só em 1999 além das 34,3 milhões de pessoas infectadas já existentes foram registrados 5,4 mi-

lhões de novos casos de infecção. Embora o número de ocorrências da doença no continente asiático não seja bem conhecido, estima-se que até o final da primeira década do século XXI só neste continente 100 milhões de pessoas estarão infectadas. Estatísticas globais atualizadas podem ser obtidas no site <http://www.unaids.org>. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) o número de casos de AIDS apenas no Brasil é de 210.447 pessoas (de 1998 à março de 2001), sendo que desde 1996, a epidemia vem crescendo em média com uma taxa de 20 mil novos casos por ano, e cerca de 50% das pessoas com AIDS já morreram.

Inicialmente acreditou-se que os casos se tratavam de uma espécie de câncer até então não catalogado, em seguida especialistas concluíram que estavam diante de uma nova doença, não hereditária, ou seja, adquirida e capaz de reduzir drasticamente a quantidade de linfócitos (glóbulos brancos) presentes no sangue das pessoas infectadas. Com este déficit os pacientes desenvolvem uma série de doenças oportunistas, provocadas por bactérias e por outros vírus, tais como a herpes (*Herpes simplex e Herpes zoster*), a tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), a pneumonia (*Pneumocystis carinii*) e a giárdia (*Giardia lamblia*). Ocorre ainda o desenvolvimento de tumores do tipo Sarcoma de Kaposi, de linfomas ou de doenças neurológicas (encefalopatias e neurites periféricas). Devido a estas características a doença ganhou o nome Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS - do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*).

A descoberta do agente causador da síndrome só foi anunciada dois anos após seu reconhecimento, quando Barré-Sinoussé e colaboradores do Instituto Pasteur, em Paris, isolaram um retrovírus relacionado a um vírus do grupo HTLV (*Human T Leukemia Lymphoma Viruses*). Este resultado em seguida foi corroborado por um grupo norte-americano que isolou amostras semelhantes. Em 1986 padronizou-se a nomenclatura do vírus que foi batizado de HIV (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*), sigla que adotaremos neste trabalho. O vírus é esférico, com diâmetro aproximado de 110 nm e pertence a família *Retroviridae*, subfamília *Lentivirinae*, possuindo um genoma com cerca de 9.193 nucleotídeos, associado a um ADN-polimerase e um ARN-dependente, denominado transcriptase reversa. É esta transcriptase que permite a cópia de uma fita de ARN viral em ADN, com conseqüente incorporação ao genoma da célula hospedeira.

A maioria do seres vivos têm seu código genético escrito numa cadeia de ADN (ácido desoxirribonucléico). No caso dos vírus, este código pode estar criptografado numa cadeia de ADN ou de ARN (ácido ribonucléico) protegido do meio externo por uma membrana (glipoprotéica no caso do HIV), uma descrição mais detalhada sobre os vírus pode ser encontrada no livro *Viruses, Plagues and History* [1]. Por não serem capazes de se auto reproduzir eles necessitam invadir o núcleo de uma

célula animal ou vegetal para utilizarem-se clandestinamente de seu maquinário de produção de proteínas. Desta forma, quando a célula produz uma cópia de seu código genético a fim de se reproduzir, ela cria indiretamente uma cópia do vírus.

Para entendermos como o vírus é capaz de desestabilizar o sistema imunológico humano vamos nos ater rapidamente à interação parasita-hospedeiro e nos mecanismos desenvolvidos por nosso corpo para detectá-los e se necessário destruí-los [2]. Para uma revisão detalhada do funcionamento e da estrutura geral do sistema imunológico indicamos as referências [3, 4].

A imunidade na realidade é gerada por uma série de processos que protegem o organismo contra antígenos ou agentes patógenos *ou patogênicos*: células, moléculas (como no caso das toxinas microbianas), venenos, resíduos celulares, etc.. O sistema imunológico é considerado juntamente com o cérebro um dos sistemas mais complexos da natureza. No entanto ao contrário do cérebro, ele é um sistema composto de vários compartimentos e distribuído ao longo do corpo. Ele é composto pelas correntes sanguínea e linfática, por células genericamente conhecidas como glóbulos brancos (ou leucócitos), células epiteliais e estromáticas e os órgãos linfáticos primários (medula óssea e timo) e secundários (baço, amígdalas, linfonodos, adenóides, etc..) conforme mostrado na figura 1.1. Os órgãos primários são os principais locais de produção de linfócitos, uma classe importante de glóbulos brancos e envolvida em todas as respostas imunológicas. Os linfócitos dividem-se em dois grandes sub-grupos: os linfócitos timo-dependentes (T) e os os bursa-dependentes (B). Nestes órgãos primários as células se reproduzem e amadurecem, estabelecendo suas características funcionais, aprendendo a discriminar entre elementos necessários ao organismo e que portanto devem ser tolerados e elementos estranhos a ele que devem ser eliminado. No seres humanos os linfócitos T são produzidos no timo e os linfócitos B na medula óssea. A formação de linfócitos nos órgãos primários é seguida por sua migração para os órgãos secundários, que fornecem o ambiente necessário para que os linfócitos interajam entre si e com os antígenos, desencadeando a resposta imunológica quando necessário.

De forma geral o processo inicia-se com o reconhecimento de uma especificidade molecular estranha, deflagrando a primeira fase da resposta imunológica conhecida como indução. Dá-se então a fagocitose do antígeno por células denominadas macrófagos. Quando o antígeno não é completamente eliminado na fagocitose, o subproduto deste processo é apresentado a outra classe de células conhecidas como linfócitos T, e por isto os macrófagos são também chamados de células apresentadoras de antígenos (APC). Dentre os linfócitos T encontramos duas categorias morfológicamente parecidas mas de ações distintas. Os chamados de T CD4+ que possuem em sua superfície marcadores reconhecidos por um reagente específico, anticorpo

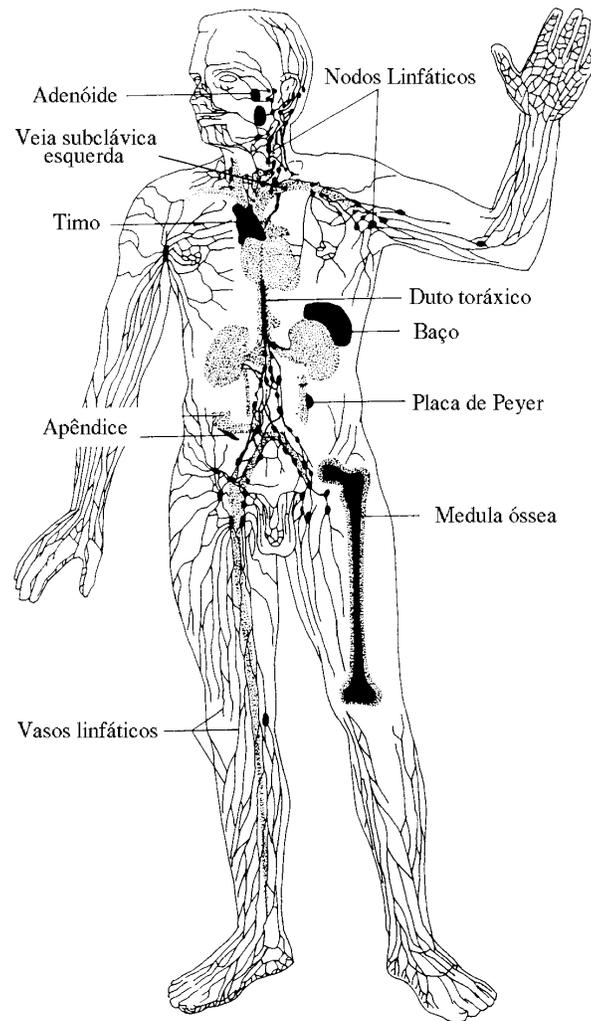


Figura 1.1: Diagrama do sistema linfóide humano ressaltando alguns dos órgãos e tecidos envolvidos na resposta imunológica: timo, baço, medula óssea, rede de vasos linfáticos e nodos linfáticos (linfonodos).

monoclonal OKT4/Leu3 e servem como mediadores da resposta imunológica celular e por isso são chamados de células T auxiliares. Já os linfócitos T CD8+ apresentam um marcador reconhecido por outro anticorpo monoclonal (OKT8/Leu2a) e atuam predominantemente na eliminação de células infectadas. Os macrófagos apresentam

então o antígeno já processado as células T CD4+. Estas células uma vez ativadas vão secretar proteínas (mensageiros químicos) chamadas linfocinas que por sua vez irão ativar quando necessário tanto a produção de células T CD8+ que atuam em células infectadas, como de células B que atuam na eliminação de antígenos livres. Os linfócitos B após uma fase de maturação produzem os anticorpos, proteínas dotadas da capacidade de aderir especificamente à superfície dos antígenos agindo como marcadores. Uma vez marcados estes antígenos são fagocitados. A identificação de um antígeno provoca o crescimento exponencial via divisão celular de linfócitos adequados para eliminar o corpo estranho. Quando o antígeno encontra-se neutralizado o sistema regula-se a fim de cessar a resposta imune.

Cada vírus possui uma certa afinidade, ou tropismo, com um tipo de célula, no caso do vírus do HIV estas células são os da série T CD4+. Inicialmente este vírus adere à célula através de receptores moleculares localizados na superfície da mesma. Em seguida a membrana viral se funde à membrana celular, de forma que o ARN do vírus e suas proteínas associadas são liberados para o citoplasma da célula. Uma destas proteínas é a ADN-polimerase ou transcriptase reversa, que é responsável pela transcrição do ARN do vírus em ADN, duplicando-o. O ADN viral é então transportado até o núcleo da célula onde é então incorporado ao seu ADN. Esta integração leva à produção de cópias do ARN viral, sendo que o ARN transcrito servirá tanto para manufatura de proteínas virais, através do ARN mensageiro, quanto de genomas para produção de próximas gerações de vírus. O envelope de proteínas que irá constituir a membrana do vírus é então produzido no retículo endoplasmático rugoso através da ação de ribossomos. Após o processamento no complexo de Golgi, o envelope de proteínas e a membrana da célula hospedeira se combinam com o ARN da partícula viral, produzindo assim um novo vírus. Vale ressaltar que nem toda célula infectada é capaz de produzir novos vírus, já que algumas não são capazes de sintetizar estas proteínas. Quando o ARN do HIV é transcrito uma série de erros são introduzidos, dando origem assim a novas espécies mutantes de vírus [5]. Para uma descrição mais pormenorizada do processo de infecção celular indicamos os trabalhos de Nowak e McMichael [6], Haseltine e Wong-Staal [7] e o livro *Immunology* [8]. Na figura 1.2 podemos observar uma microscopia eletrônica de um vírus e sua incorporação ao citoplasma de uma célula T CD4+.

Uma das hipóteses ou teorias sobre a origem da AIDS baseia-se no fato de que o vírus uma vez dentro das células produz modificações quantitativas na população de linfócitos prejudicando o reconhecimento dos antígenos e não ativando os linfócitos T CD8+, já que ao longo da doença há uma redução lenta desta produção dos mesmos, levando o organismo rapidamente a uma aguda deficiência imunológica, que o deixa susceptível a diversos tipos de doença. Apesar desta teoria não ter sido

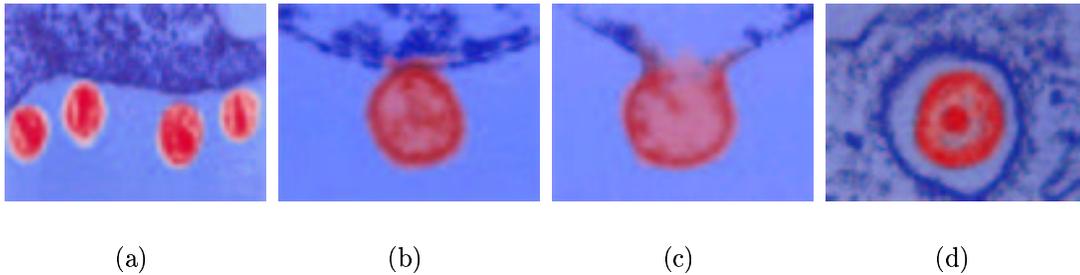


Figura 1.2: Microscopia eletrônica exibindo o processo de incorporação de um vírus do HIV ao citoplasma de uma célula T CD4+.

até agora fundamentada por evidências experimentais, é importante ressaltar que a redução gradual da população de T CD8+, começa a ser cada vez mais observada em experimentos.

Embora a dinâmica do processo varie bastante de um paciente para outro, o padrão típico que descreve a infecção de um indivíduo pelo vírus do HIV foi observado em estudos do início da década de 1990 [9, 10] revelando a existência de três fases bem características: a infecção primária, o período de latência clínica com a decréscimo gradual da contagem de células alvo e a manifestação da AIDS. A infecção primária, comum à maioria das viremias, corresponde a um período que pode variar de dias até semanas; nela podemos detectar um elevado número de células T CD4+ infectadas e de partículas virais [11, 12, 13], seguida por uma forte supressão pelo sistema imunológico, que pode levar a concentração de vírus no sangue diminuir por até 100 vezes ou mais [14]. Seguindo-se à infecção primária temos um período de latência muito variável, podendo se estender de meses a anos, onde detectamos uma concentração muito baixa, mas constante, de vírus e de partículas infectadas. Neste período a contagem de células T CD4+ declina gradualmente em todos os pacientes, levando progressivamente a uma degradação de seus sistemas imunológicos e o aparecimento da AIDS. Experimentalmente têm-se analisado a importância de células T CD4+, denominadas células imunocompetentes inativas ou latentes, que apesar de infectadas só passam a produzir vírus quando ativadas. Estas células poderiam então servir de uma espécie de reservatório de vírus que justificaria a presença da infecção por períodos mais longos [14].

O paciente é dito ter adquirido a síndrome quando a contagem de células T CD4+ atinge níveis da ordem de 30% da contagem usual de um indivíduo saudável. O tempo médio medido a partir da infecção até o desenvolvimento da AIDS pode

variar de 8 a 10 anos. No entanto, uma fração entre 5 e 10% destes pacientes denominados pacientes "não-progressores", mesmo na ausência de tratamento permanecem com a contagem de células T CD4+ normal e uma quantidade muito pequena ou até indetectável de vírus [15, 16, 17, 18, 19]. Por outro lado uma quantia semelhante de pacientes, em torno de 10%, desenvolvem AIDS num período muito mais curto por volta de 2 a 5 anos [18, 19, 20]. A existência de indivíduos "não-progressores" sugere que uma espécie de imunidade natural ao HIV possa existir, fato este de importante consequência clínica.

Embora se tenha inicialmente acreditado, que este longo período de latência clínica era determinado por uma baixa concentração de partículas virais, vários trabalhos da metade da década de 1990 [21, 22, 23], descrevem este período como sendo de intensa replicação viral no tecido linfático. De acordo com estes trabalhos cerca de 10 bilhões de partículas são criadas e destruídas todos os dias no organismo, embora o paciente infectado exiba um quadro clinicamente assintomático. Associada a esta elevada replicação viral também temos a produção de novos mutantes todos os dias. Estes fatores e mais outros ainda não esclarecidos levam lentamente (durante o período de latência clínica) a uma aguda imunossupressão. O gráfico 1.3, obtido originalmente por Pantaleo et al. [9], apresenta o padrão para a evolução temporal das concentrações de células T CD4+ e de partículas virais no organismo de um paciente infectado e não submetido a tratamento. Nele podemos identificar as 3 diferentes fases dinâmicas do processo infeccioso descrito anteriormente.

Diversos tipos de tratamento a fim de eliminar o vírus tem sido propostos. A grande maioria tem a intenção de inibir a transcrição do vírus agindo sobre a transcriptase reversa ou sobre a protease viral necessária para quebrar as proteínas precursoras que formaram o vírus. Algumas drogas interferem na integração entre o ADN viral e o genoma da célula hospedeira [8], outras drogas agem no sentido de bloquear moléculas específicas, que se localizam na superfície das células T CD4+, e que aparentemente são utilizadas pelo HIV para entrar na célula [24]. Contudo tal tratamento tem ação transitória e não ocorre redução efetiva na produção do vírus nas formas mais graves da doença. Uma segunda alternativa concentra-se na intenção de reativar a capacidade de defesa do paciente com medidas conhecidas como imunoestimulação e imunossustituição, induzindo a proliferação e a diferenciação de linfócitos tipo T e B [2]. Dentre as medidas preventivas de controle à doença, existe um grande empenho em se conseguir uma vacina, no entanto até hoje isto não foi possível via métodos tradicionais devido a grande variação de genoma do vírus e sua elevada taxa de mutação [25]. Como a perspectiva de cura ainda é remota, a melhor forma de combater a disseminação da doença continua sendo a utilização de preservativos nas relações sexuais, seringas descartáveis no consumo

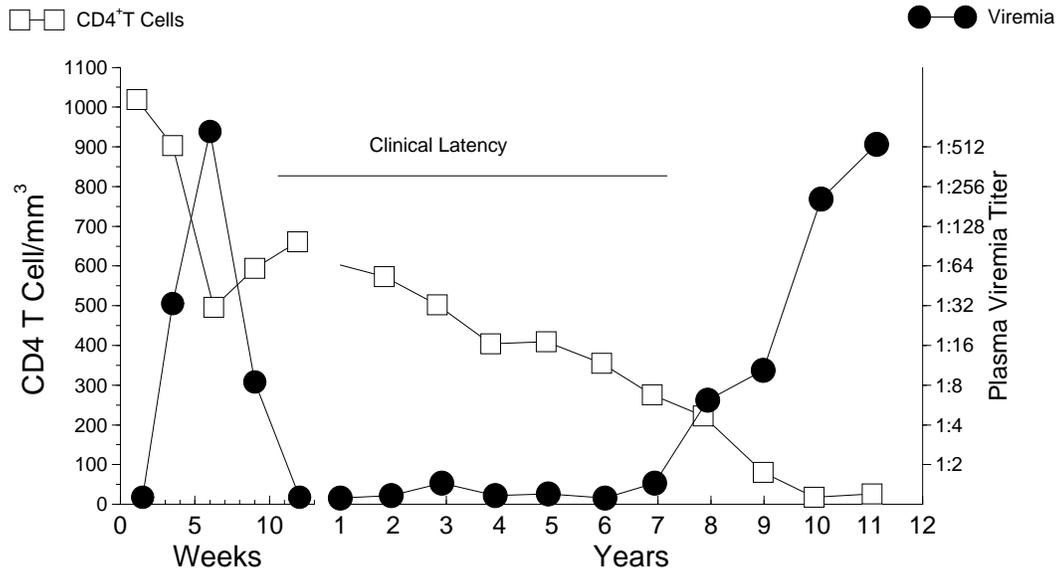


Figura 1.3: Gráfico experimental da evolução da concentração de células T CD4+ (quadrados abertos) e de titulação de vírus (círculos cheios) no organismo de um paciente não tratado (gráfico experimental obtido originalmente por Pantaleo et.al.[9]).

de drogas injetáveis e uma monitoração eficiente dos bancos de sangue e de seus derivados.

Desde a identificação da doença grandes avanços tecnológicos foram alcançados: a determinação do processo de transmissão e reprodução do vírus, o desenvolvimento de reações sorológicas para diagnósticos mais precisos, tratamentos para aumentar o tempo de sobrevivência do paciente, seguido por uma busca por soluções eficientes que levem à eliminação do vírus. Resta ainda uma pergunta interessante: Qual a origem do vírus HIV? Algumas das hipóteses levantadas sugerem a existência prévia da doença antes de sua recente observação, no entanto, não existem estudos conclusivos a este respeito. Outra possibilidade é que o vírus tenha sido transmitido de outros primatas para o homem. Experimentos revelam que alguns símios africanos e asiáticos possuem um vírus chamado STLV (*Simian T-cell leukemia virus*) semelhantes aos do grupo HTLV (*Human T-cell leukemia virus*). Por fim uma outra hipótese a ser considerada é que um retrovírus já dotado de tropismo para linfócitos humanos tenha originado um mutante cuja atividade leucemogênica tenha sido substituída por ação citopática.

## 1.2 Principais modelos e abordagens matemáticas utilizadas no estudo da infecção pelo HIV

### 1.2.1 Modelos com equações diferenciais determinísticas e/ou estocásticas

Atualmente existe uma grande variedade de abordagens matemáticas utilizadas na modelagem da infecção pelo vírus do HIV. Estes estudos descrevem diferentes fenômenos dentro do processo de infecção e disseminação do vírus no organismo, mas, até recentemente, nenhum foi capaz de descrever completamente os três estágios da infecção observados experimentalmente. Isto ocorre em certa medida porque boa parte dos mecanismos da doença permanecem desconhecidos. Tradicionalmente a matemática tem servido como grande ferramenta em todos os níveis de descrição, e tem desempenhando papel primordial no entendimento da dinâmica da doença. A maior parte da literatura existente no que diz respeito a modelagem matemática está concentrada nos modelos contínuos envolvendo EDO's e EDP's (equações diferenciais ordinárias e parciais). Neste tipo de modelagem a propagação da infecção se dá em compartimentos como o sangue ou o sistema de vasos linfáticos do indivíduo, prevalecendo o caráter homogêneo das interações entre os diferentes elementos do sistema. Ou seja, assume-se que o corpo, ou parte dele seja um meio contínuo onde as células T CD4+ e a população viral interagem segundo um sistema de equações diferenciais acopladas. Estas aproximações tipo campo médio desconsideram muitos detalhes das interações e descartam a importância das flutuações.

Desde o final da década de 1980 modelos estocásticos como os desenvolvidos por Merrill [26], May e Nowak [27, 28] tem apresentado uma boa descrição dos estágios primários da doença onde a quantidade de células infectadas e de partículas virais são pequenas. Por outro lado modelos determinísticos como aqueles desenvolvidos por Anderson [29], de Boer e Perelson [30], Perelson e Nelson [31], examinam as mudanças no número médio de células infectadas e fornecem uma explicação mais significativa para os estágios mais avançados da doença, quando a população de vírus é significativamente mais elevada e as taxas de replicação e mutação do vírus têm papel determinante na dinâmica [32, 28]. Estes modelos procuram explicar o decréscimo na contagem de células T CD4+.

Em trabalhos como o de Kirschner [33], as duas escalas de tempo bem características da doença só são obtidas independentemente para conjuntos diferentes de parâmetros. Numa recente publicação Kirschner [34] tenta exprimir a inhomogeneidade do meio, considerando a possibilidade de fluxo de partículas virais e de células T CD4+ infectadas entre o sangue e o sistema de vasos linfáticos. Porém, com es-

te ingrediente, não foi possível descrever o processo de infecção primária, apenas o período de latência. Embora todos estes trabalhos tenham contribuído enormemente para o entendimento de diferentes aspectos do processo de infecção, este tipo de modelagem não permite reproduzir com um mesmo modelo as diferentes escalas de tempo e portanto o padrão completo de infecção observado experimentalmente.

### 1.2.2 Modelos discretos - Autômatos celulares

Os autômatos celulares são modelos matemáticos com um grande número de componentes idênticos em que o tempo, espaço e variáveis são discretos. A cada sítio ou célula do espaço discreto associamos uma ou mais variáveis com um conjunto finito de valores. Estes autômatos (variáveis) dispostos regularmente ao longo de uma rede podem interagir entre si via acoplamentos locais ou não locais. A evolução temporal do estado de um dado autômato irá depender do seu estado e dos estados de sua vizinhança (pré-estabelecida) num passo de tempo anterior.

Originalmente os autômatos celulares foram propostos por von Neumann e Ulam (entre as décadas de 50 e 60) [35, 36, 37], como uma possível idealização de sistemas biológicos sob uma ótica de estruturas lógicas. Importantes contribuições foram dadas por Turing (1936) [38], que formalizou o conceito de computabilidade; Conway (1970) [39] implementando os primeiros autômatos celulares bidimensionais e seu “Jogo da Vida” (ver referências recentes de Gomes e colaboradores [40, 41, 42, 43]), Wolfram (1983) [44] que especificou uma série de propriedades dos autômatos e estabeleceu alguns conceitos físicos abrindo novas perspectivas para este tipo de modelagem na área da física, e Toffoli [45] aplicando diretamente autômatos para modelar problemas físicos.

Devido a complexidade dos padrões de crescimento formados e da diversidade de seu comportamento dinâmico, ambos gerados a partir de simples regras locais (ou não), os autômatos foram rapidamente aplicados ao estudo de diversos sistemas como: fluidos turbulentos [46], auto-organização em redes neurais [47], terremotos [48], dinâmica social [49], ecossistemas [50], incêndios florestais [51], mecanismos de reação e difusão [52] e avalanches em pilhas de areia [51, 53]. Estes, dentre tantos outros sistemas genericamente denominados *sistemas complexos*, tem como traço marcante o fato de serem dinâmicos e formados por uma grande quantidade de componentes que interagem tipicamente de forma não linear.

Por meio da segunda lei da termodinâmica sabemos que sistemas físicos macroscópicos isolados e reversíveis tendem com o passar do tempo a estados de máxima entropia, ou em outras palavras de máxima “desordem”. Em contra partida, sistemas “dissipativos” que envolvem irreversibilidade ou sistemas abertos podem, sob

dadas condições, partir de estados de maior para menor entropia, "auto-organizando-se". Estes estados finais apresentam com frequência características "complexas". Através dos autômatos celulares podemos estudar modelos gerais capazes de extrair os comportamentos de auto-organização [54] e talvez características universais [44] comuns a estes sistemas.

Para uma revisão abrangente da literatura acerca das propriedades gerais dos autômatos celulares e de suas aplicações indicamos ao leitor o recente livro *Cellular Automata - A Discrete Universe* [55]. Aqui, vamos descrever brevemente as principais características deste tipo de modelagem. Inicialmente vamos introduzir o conceito de classes de comportamento, proposto por Wolfram [44]. Para isso consideremos um modelo unidimensional onde a cada sítio ( $i$ ) da rede associamos uma variável  $\sigma_i(t)$  que pode assumir um número finito de valores dentre os inteiros no intervalo  $[0, k - 1]$ . A atualização deste estado num tempo posterior depende do estado do sítio e de seus vizinhos no instante considerado. Definimos o alcance da interação através do parâmetro  $r$ , que leva em conta o número de vizinhos de um dado sítio: deste modo existem  $k^{2r+1}$  estados possíveis para um dado autômato associado a um sítio da rede. A evolução temporal do estado do autômato  $i$  é dada por:

$$\sigma_i(t) = F_i[\sigma_{i-r}(t-1), \dots, \sigma_i(t-1), \dots, \sigma_{i+r}(t-1)] \quad (1.1)$$

onde  $F_i : \{\text{vizinhança do sítio } i\} \rightarrow \{0, 1, \dots, K - 1\}$  é uma função arbitrária que especifica a regra de atualização dos autômatos celulares. Em geral esta regra é homogênea de forma que  $F_i = F, \forall i$ . O estudo da dinâmica do sistema em geral envolve a análise do espaço de fase que é uma representação matemática de todos os possíveis estados do sistema. No caso discutido, cada ponto no espaço de fase representa uma configuração única do conjunto de autômatos, e sua evolução no tempo descreve uma trajetória. Ao examinarmos o comportamento desta trajetória para tempos longos observamos que ela pode levar a diferentes tipos de atratores que, segundo Wolfram, podem ser classificados em quatro classes diferentes de sistemas dinâmicos, como se segue abaixo:

- Classe 1 : pontos fixos no espaço de fase correspondendo a estados homogêneos
- Classe 2 : ciclos limites que correspondem a estados periódicos
- Classe 3 : atratores estranhos correspondendo a estruturas não periódicas
- Classe 4 : atratores quasi-periódicos correspondendo a estruturas fixas e propagantes que interagem

Neste último grupo encontramos a maior parte dos sistemas complexos modelados através de autômatos celulares, tais como os modelos de propagação de epidemias e biologia evolucionária. Para estes modelos encontramos comportamentos com características similares tanto a atratores estranhos quanto a ciclos limites. Vale ressaltar que outras classificações foram propostas posteriormente, de forma a subdividir algumas destas quatro grandes classes, Manna e Stauffer [56] estudaram a sistemática de transição para autômatos celulares em redes quadradas, classificando-as em sete diferentes tipos de comportamento enquanto que Gerling [57, 58] classificou autômatos celulares em redes triangular, hexagonal e tridimensional, com respeito aos seus pontos fixos e períodos. Encontramos ainda um outro tipo de classificação elaborada por Langton [59, 60], que introduz um parâmetro  $\lambda$  definido como a razão entre o número de possíveis configurações que são mapeadas num dado estado e o número total de possíveis configurações.

Quando modelamos sistemas biológicos, é necessário extrair propriedades macroscópicas das interações entre os componentes elementares. No caso específico do sistema imunológico, em geral, os detalhes a respeito destas interações não são conhecidos. A idéia é reproduzir comportamentos cooperativos pela descrição das interações entre os “glóbulos brancos” e seus produtos. Note que na realidade este é o mesmo procedimento utilizado por um físico em problemas de mecânica estatística. Este tipo de abordagem que descreve interações locais levam em conta o papel das flutuações na determinação do comportamento do sistema e do ponto de vista da mecânica estatística do não equilíbrio eles são bastante úteis uma vez que possuem relativa facilidade de implementação. A utilização de autômatos celulares para simular sistemas biológicos nos possibilita uma melhor explicação dos mecanismos microscópicos que levam aos seus comportamentos macroscópicos. De uma forma geral diversos problemas em biologia podem se utilizar deste tipo de abordagem, já que eles se prestam a modelagem onde as distâncias de interação podem variar de nanômetros a micrômetros, como no caso de sistemas subcelulares até quilômetros em problemas de ecologia e de propagação de epidemias.

Para propor um modelo satisfatório a fim de descrever as principais características do sistema imunológico nós precisamos inicialmente definir quais os elementos fundamentais que participam no estudo que pretendemos desenvolver, quais as interações locais importantes entre eles, as regras que descrevam tais interações e os mecanismos adaptativos inerentes a estes sistemas, buscando comparar as quantidades globais estudadas à dados macroscópicos.

Como trabalhos importantes nesta área podemos citar as contribuições de Kaufman, Urbain e Thomas [61], onde são consideradas as interações entre células T, B, anticorpos e determinados antígenos. Em seguida, Weisbuch e Atlan [62],

propuseram nova abordagem baseada na teoria de Jerne para o estudo de doenças auto-imune. Desde então, outros trabalhos foram propostos como os de Pandey e Stauffer [63], Stauffer e Weisbuch [64], Zorzenon dos Santos e Bernardes [65, 66, 67, 68] e Tomé e Drugowich [69], dentre outros. Para uma bibliografia mais satisfatória nesta área indicamos a revisão da literatura apresentada por Zorzenon dos Santos [70].

Embora estes trabalhos tenham sido pioneiros na descrição do sistema imunológico e importantes para se chegar ao tipo de modelagem que desenvolvemos nos dias atuais, destacamos os trabalhos de Zorzenon dos Santos e Bernardes [65, 66, 67, 68] que foram os primeiros a fazer comparações diretas com dados experimentais.

Recentemente, diversas propostas tem sido sugeridas para explicar a dinâmica de interação entre o vírus do HIV e o sistema imunológico, dentre os últimos trabalhos encontrados na literatura destacamos o de Zorzenon dos Santos e Coutinho [71], que será objeto de estudo desta tese. Neste trabalho, um modelo tipo autômato celular estocástico de quatro estados, em duas dimensões considerando uma vizinhança de Moore, foi proposto para descrever a evolução temporal da concentração de células infectadas e saudáveis, em todo o período da infecção, obtendo corretamente as duas escalas de tempo observadas em dados experimentais, relacionadas à infecção primária e ao período de latência clínica onde baixíssimas concentrações do vírus são observadas, durante aproximadamente 7 anos. Como veremos no próximo capítulo no modelo este processo pode ser explicado através da formação de estruturas espaciais ao longo da rede, indicando mais uma vez que as interações locais são fundamentais para uma compreensão satisfatória do sistema imunológico e em particular do processo infeccioso que envolve o vírus do HIV.

Com relação à modelagem da infecção pelo HIV destacamos ainda os trabalhos desenvolvidos por Pandey e colaboradores [72, 73, 74, 75] que consideraram interação entre células T4, T8, macrófagos e partículas virais numa rede cúbica, com atualização assíncrona. Estes modelos incorporaram as inhomogeneidades do meio através de regras probabilísticas e da mobilidade das células que compõe o sistema imunológico. Admitindo que as partículas virais permanecem imóveis, e considerando ainda efeitos de mutação, eles são hábeis em reproduzir os processos iniciais característicos da infecção, mas assim como no caso dos modelos “contínuos”, fundamentados em equações diferenciais, cobrem apenas parte dos aspectos envolvidos no fracasso da ação do sistema imunológico contra a disseminação do vírus.

## 1.3 Objetivos e estudos realizados na tese

Como vimos nas seções anteriores, diversas abordagens matemáticas têm sido propostas para descrever a dinâmica de interação parasita-hospedeiro na modelagem do comportamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Distinguimos os modelos contínuos que envolvem equações diferenciais e modelos discretos (autômatos celulares). Nesta última categoria observamos que a possibilidade de interações locais entre células de diversos tipos abriga um ingrediente importante: a inhomogeneidade das interações entre as células que compõem o sistema imunológico. É importante ressaltar que no caso do HIV o último aspecto levantado revela-se crucial uma vez que as células alvo do vírus pertencem ao próprio sistema imunológico (células T CD4+ na maioria). Nesta tese estudamos alguns aspectos da complexidade da dinâmica, revelada pela existência de duas escalas de tempo distintas, segundo a abordagem recentemente proposta por Zorzenon dos Santos e Coutinho [71]. Neste trabalho ampliamos o estudo deste modelo para investigar os comportamentos do pico da infecção primária e do período de latência clínica em função de seus parâmetros.

No capítulo 2 estudamos os comportamentos de lei de potência da amplitude e posição do pico da infecção primária com a concentração inicial de células infectadas ( $p_{hiv}$ ) e do período de latência com a probabilidade de uma célula regenerada infectar-se ( $p_{infect}$ ), identificando a influência da formação de estruturas locais na rede para determinação da dinâmica. Ainda no capítulo 2 observamos a relevância da topologia da rede sobre o modelo, realizando simulações numa rede triangular (2D), sob a mesma ótica anterior, comprovando uma grande robustez dos resultados.

Uma vez observado que sob mesma dimensionalidade o comportamento da dinâmica não se altera, mesmo com alterações na disposição dos sítios (rede triangular), no capítulo 3 passamos a investigar o processo infeccioso num sistema tridimensional (rede cúbica). Adaptando as regras do autômato proposto ainda obtivemos um comportamento qualitativamente semelhante para as duas fases da evolução.

No capítulo 4 apresentamos e discutimos um estudo comparativo entre as concentrações de equilíbrio obtidas através de um método de campo médio aplicável a qualquer dimensão, desenvolvido para este modelo e a simulação numérica em sistemas 2D e 3D, corroborando-as. Finalmente, no capítulo 5, apresentamos resumidamente as conclusões do trabalho e suas possíveis perspectivas.

## Capítulo 2

# Modelo de autômatos celulares para a dinâmica da infecção por HIV em duas dimensões

*“É esse o vírus que eu sugiro que você contraia. Na procura pela cura da loucura, Quem tiver cabeça dura vai morrer na praia”*

A carta - Djavan & Gabriel, O Pensador.

### 2.1 Principais hipóteses teóricas e justificativas experimentais: regras do autômato

Os fatores locais, contato célula-célula, que desencadeiam a disseminação do HIV no organismo ainda não são bem compreendidos, no entanto acredita-se que células dendríticas desenvolvam um papel relevante na infecção inicial [76, 77, 78, 79, 80, 81]. A principal função deste tipo de célula é capturar antígenos do sistema periférico sanguíneo e transportá-los até os nodos linfáticos, onde eles são reconhecidos e atacados por outras células do sistema imunológico, estimulando a chamada imunização primária. No caso do HIV, o vírus se aproveita do ambiente gerado pelos tecidos linfáticos para infectar suas células alvo: T CD4+ e macrófagos, estes últimos com uma menor frequência que os primeiros. É importante ressaltar que as células do sistema imunológico passam mais tempo localizadas nos tecidos linfáticos do que circulando no sangue e linfa. Se num dado instante de tempo analisarmos a distribuição destas células nos diferentes compartimentos do sistema imunológico,

veremos que apenas uma pequena fração, da ordem de 2-4%, das células se encontram circulando, enquanto que a maioria delas encontram-se nos tecidos linfáticos [82, 83]. Dentro deste padrão de distribuição estas células levam da ordem de minutos circulando no sistema imunológico periférico e da ordem de horas atravessando os tecidos linfáticos. Evidências experimentais indicam que os tecidos linfáticos, em particular os linfonodos são os maiores reservatórios de HIV do organismo vivo [84, 85].

Os linfonodos formam parte de uma rede orgânica que filtra o antígeno do líquido tecidual ou da linfa em sua passagem dos canais periféricos para o duto torácico (ver figura 1.1), possuem em geral um diâmetro que pode variar de 1 a 25 mm, um formato arredondado ou renal e uma abertura por onde vasos sanguíneos penetram e abandonam o gânglio. Eles frequentemente ocorrem na junção de ramificações de vasos linfáticos, envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo e organizados em três áreas: córtex (área de células B), paracórtex (área de células T) e medula que contém cordões do tecido linfóide. No paracórtex podem ser encontradas diversas células com grandes quantidades de antígenos em sua superfície. Nas figuras 2.1 e 2.2 podemos visualizar a ampliação de um linfonodo onde observamos sua estrutura interna, assemelhando-se a uma esponja.

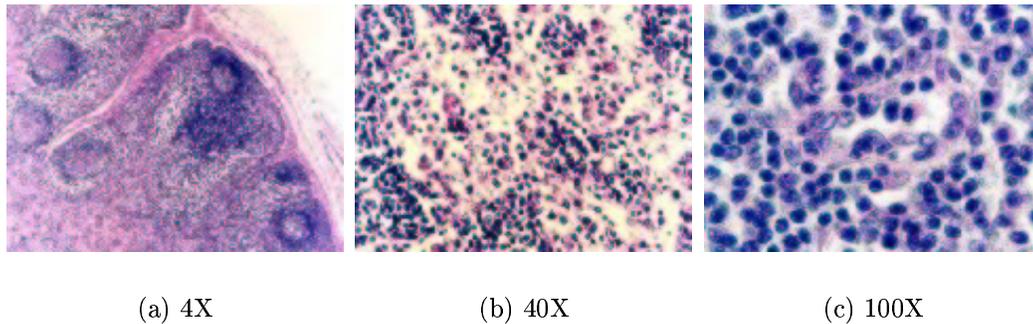


Figura 2.1: Microscopia eletrônica de um nodo linfático (linfonodo): (a) ampliação de 4X, (b) ampliação de 40X, (c) ampliação de 100X

O modelo estudado ao longo deste trabalho proposto por Zorzenon dos Santos e Coutinho [71], pela primeira vez na literatura leva em conta a localização espacial que ocorre nos nodos linfáticos e como isto influi na propagação da infecção. O trabalho parte da premissa de que as escalas de tempo envolvidas na resposta imunológica de um indivíduo saudável, combinado à alta taxa de replicação e mutação do vírus e a localização espacial gerada nos linfonodos são ingredientes suficientes

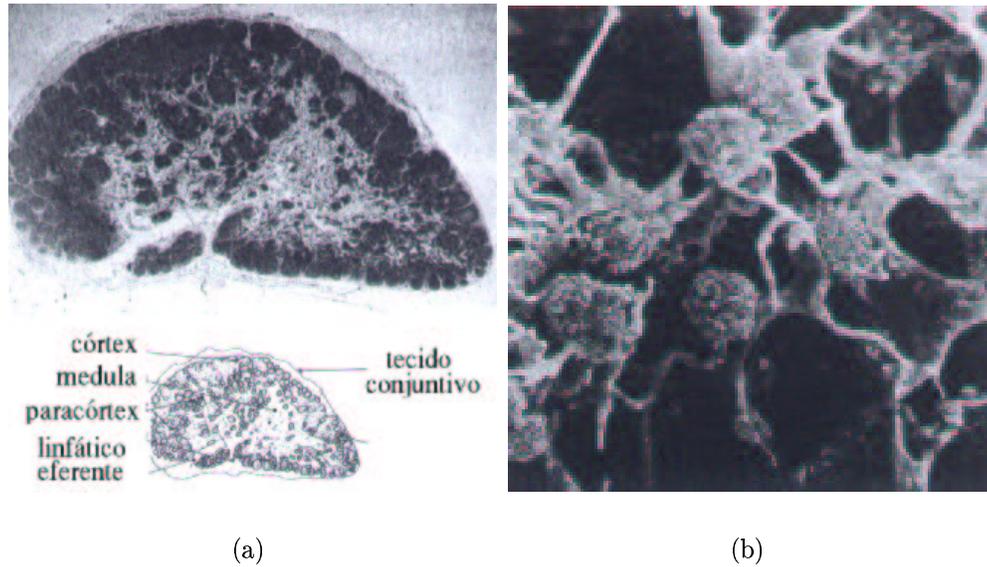


Figura 2.2: Microscopia eletrônica de um nodo linfático (linfonodo): (a) corte transversal de um linfonodo típico, com a descrição de sua organização interna (b) estrutura interna de um linfonodo.

para explicar a dinâmica de tres estágios observada em pacientes infectados. Levando em conta os elementos essenciais do sistema e as interações fundamentais entre os mesmos (sem levar em conta os detalhes das interações moleculares), eles descrevem a interação entre as células nos linfonodos através de regras pré-determinadas. Se observarmos a figura 2.2 percebemos que durante a passagem das células pelos tecidos linfáticos, a interação entre células vizinhas pode ser aproximada por uma superfície plana sem perda de generalidade. Sendo assim, no modelo original os autores testam a hipótese mencionada acima utilizando uma rede bidimensional e mostram sua plausibilidade.

No modelo, a cada sítio da rede associamos uma célula que pode assumir quatro estados, os quais procuram descrever os possíveis estados das células alvo encontradas nos tecidos linfáticos, levando em conta a ação do vírus e do sistema imunológico. As células saudáveis, representam células T  $CD4^+$  e ou macrófagos que não foram infectadas pelo vírus. No modelo, as células infectadas podem estar em dois estados, infectada A e infectada B, o primeiro representa as células infectadas que possuem alta capacidade de contaminar outras células saudáveis, enquanto o segundo caracteriza células contaminadas que já foram detectadas pelo

sistema imunológico e que, pelo desenvolvimento de uma resposta específica, serão eliminados pelo organismo. No entanto estas últimas quando presentes em certas concentrações podem ainda infectar células saudáveis. As células infectadas ao serem destruídas dão origem a células mortas. As células mortas são eliminadas pelo sistema imunológico e substituídas por novas células produzidas pela medula óssea, assegurando, assim, a dinâmica do sistema.

As regras de atualização são então aplicadas sincronamente a todas as células que ocupam os sítios de uma rede quadrada  $L \times L$  com condições de contorno periódicas. A configuração inicial consiste em sua maioria de células saudáveis com uma concentração inicial  $p_{hiv}$  de células infectadas tipo A. A cada passo de tempo, que se associa o intervalo de uma semana.

1. Células Saudáveis : *Se uma célula saudável possui pelo menos um de seus oito vizinhos (vizinhança de Moore) no estado infectada A, ou pelo menos  $R(2 < R < 8)$  vizinhos no estado infectado B ela se torna infectada A no próximo passo de tempo. Caso contrário ela permanece saudável.*
2. Células Infectadas A: *Permanecem no estado infectada A durante  $\tau$  intervalos de tempo tornando-se infectada B no passo de tempo seguinte.*
3. Células Infectadas B: *Estas células são totalmente destruídas pelo sistema imunológico, tornando-se então mortas no próximo passo de tempo.*
4. Células Mortas: *Uma célula morta será substituída por uma célula saudável com probabilidade  $(1 - p_{infec})p_{reg}$ , ou por uma célula infectada com probabilidade  $p_{reg}p_{infec}$ , ou ainda permanecer morta com probabilidade  $(1 - p_{reg})$ .*

Note que a dinâmica de propagação se dá por contato célula-célula (regras 2 e 3 determinísticas) ou eventualmente por outros meios, através de uma regra estocástica (regra 4). Esta última regra descreve a entrada no sistema de novas células saudáveis com probabilidade  $p_{reg}$ , e dentre estas a de novas partículas infectadas, com probabilidade  $p_{infec}$ , vinda de outros compartimentos ou correspondendo a células imunocompetentes que são ativadas. O valor de  $p_{hiv}$  é fixado, inicialmente em 0.05, com base nos dados experimentais obtidos em trabalhos de Schnittman e colaboradores [84, 85], onde eles mostram que 1 em 100 ou 1000 células ancoram o ADN viral durante a infecção primária. Estudos realizados no final da década de 90 [25] revelam que nos primeiros estágios da infecção pelo vírus do HIV um paciente chega a produzir 10 bilhões de partículas por dia, incluindo 10 milhões de mutantes, determinando assim uma fração de aproximadamente  $10^{-4}$  novas células de T CD4+ infectadas. Baseado ainda no fato de que 1 em  $10^4 - 10^5$  células no sistema sanguíneo

periférico apresentam proteínas virais estimamos  $p_{infec} \sim 10^{-5}$ . O valor de  $p_{reg}$  é escolhido afim de simular uma alta capacidade de regeneração celular. Ao substituímos as células mortas com probabilidade  $\sim 99\%$  descrevemos os mecanismos regulatórios de realimentação uma vez que, se o número de células mortas é baixo entram poucas células novas, ao passo que se este número é alto, entrarão muitas células novas. O parâmetro  $\tau$  (regra 2), que descreve o tempo no qual o organismo desenvolve uma resposta de supressão à infecção, foi fixado em 4 semanas, uma vez que o período necessário para gerar ação de uma resposta imunológica pode variar de 1 a 8 semanas, dependendo do antígeno ou do patógeno.

## 2.2 Resultados para a rede quadrada

Utilizando os parâmetros e as regras discutidas na seção anterior, passamos a estudar alguns aspectos da dinâmica de infecção neste modelo. Os resultados apresentados no gráfico 2.3 correspondem a uma média sobre 1000 amostras, ou seja, realizações de distintas configurações iniciais. Consideramos como concentração de células infectadas a soma das densidades das células infectadas A e B. É importante notar as diferentes escalas de tempo envolvidas na dinâmica de infecção. Uma escala mais rápida da ordem de dias e/ou semanas associada à infecção primária e uma escala mais lenta, da ordem de meses e/ou anos, associada ao período de latência clínica.

Durante a infecção primária vemos um aumento na quantidade de células infectadas em detrimento do número de saudáveis, seguido de uma diminuição das células infectadas eliminadas pela resposta do sistema imunológico. Tal situação é totalmente revertida em onze semanas, prazo no qual, as células mortas são eliminadas pelo organismo (células mortas apresentam um máximo em torno da 7<sup>a</sup> semana). Logo após a infecção primária, o sistema mostra uma recuperação, com a concentração de células saudáveis estabilizando-se num patamar elevado durante várias semanas, período que vai até o primeiro ano da simulação ( $\sim 50$  semanas), a partir daí a concentração de células infectadas cresce enquanto que a de saudáveis decresce monotonicamente. Quando a densidade de células saudáveis atinge então um valor da ordem de 30% do valor de um indivíduo normal ( $\sim 7$  anos na figura 2.3) o paciente em geral manifesta a síndrome da imunodeficiência adquirida, fase na qual o paciente torna-se vulnerável a doenças oportunistas que dificilmente serão debeladas por seu sistema imunológico. Segundo Pantaleo et al. [21] esta deficiência esta associada à carência de células T CD4+, um fato que ainda não está comprovado como sendo a única causa da mesma. A dinâmica do modelo mostra

também que a fração de células infectadas, saudáveis e mortas atingem então um patamar estável em torno do décimo segundo ano. Cabe observar que as flutuações nas concentrações (barras de erro) durante a infecção primária são desprezíveis, indicando que a dinâmica inicial é invariante com relação às diferentes condições iniciais, diferentemente do que ocorre no período de latência clínica, onde os desvios revelam uma maior variedade de situações como mostrado na figura 2.4. Isto enfatiza a robustez do modelo em gerar uma grande diversidade de casos (ou evoluções diferentes) para um mesmo conjunto de parâmetros, já que esta evolução temporal depende das condições iniciais de infecção nos linfonodos e da maneira como ao longo do processo novas células infectadas entram no sistema. O desvio padrão para cada concentração cresce a partir de pequenos valores medidos durante a infecção primária atingindo um máximo próximo ao valor médio do tempo de latência clínica e em seguida decrescendo para valores quase nulos ao atingir o estado estacionário. Para compreendermos a origem dessas flutuações devemos observar o que ocorre com a evolução do sistema nos diferentes estágios do processo.

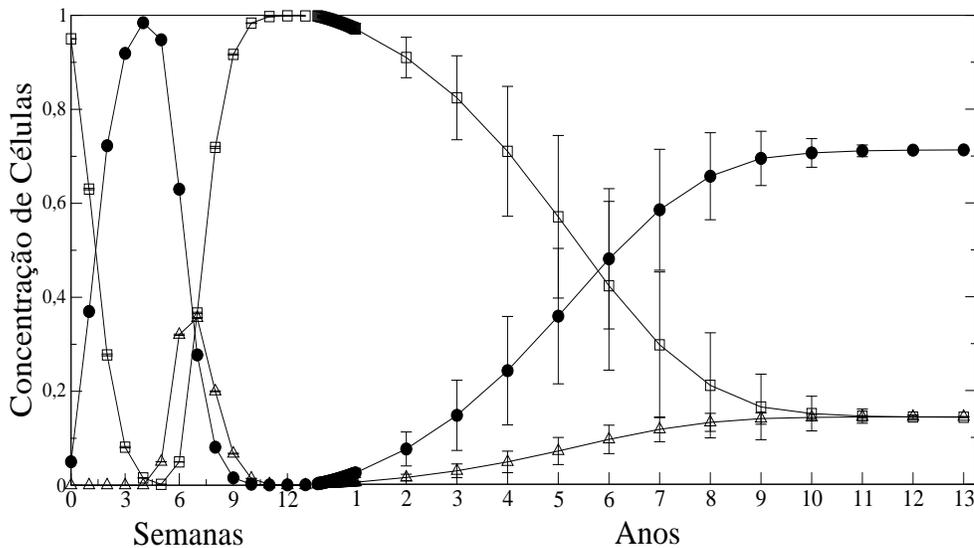


Figura 2.3: Evolução das concentrações de células saudáveis em *quadrados abertos*, infectadas em *círculos cheios* e mortas em *triângulos abertos*. Rede quadrada, com  $L = 900$ ,  $p_{hiv} = 0.05$ ,  $R = 4$ ,  $\tau = 4$ ,  $p_{reg} = 0.99$ ,  $p_{infec} = 10^{-5}$ . A escala de tempo (eixo horizontal) é mudada de semanas para anos a partir da 12ª semana.

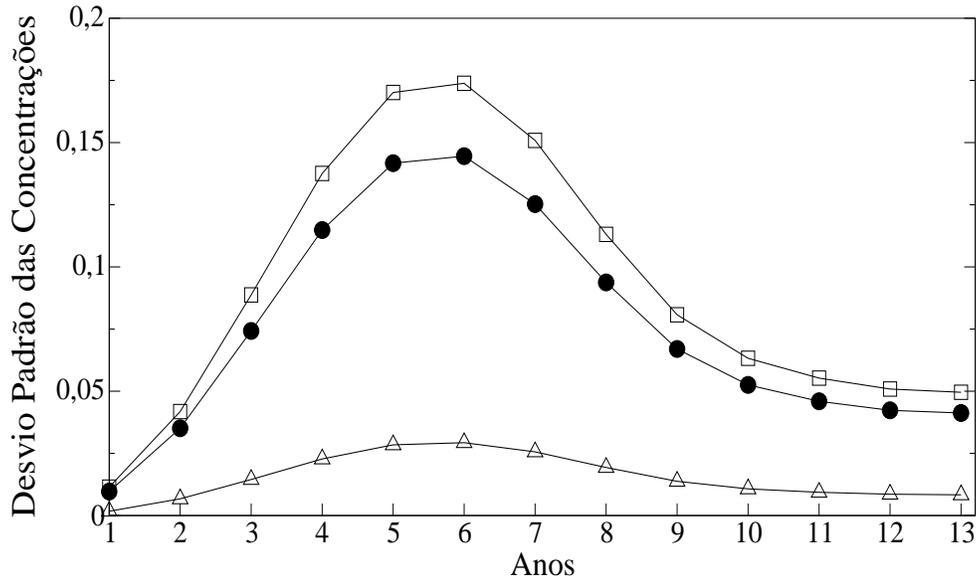


Figura 2.4: Evolução do desvio padrão nas concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas. Utilizando os mesmos parâmetros e código para os símbolos adotado na figura 2.3

Na figura 2.5 (a-d) apresentamos uma ampliação de padrões formados em quatro instantes distintos de uma simulação típica. Na configuração correspondente a quinta semana (a) isto é, no pico da infecção primária, observamos ao longo de toda a rede a formação de pequenas estruturas compostas por uma célula morta (vermelho), circundada por uma camada de células infectadas B (verde) e outra A (amarelo), com alguns aglomerados de células saudáveis (azul). Posteriormente observamos a presença de agregados de células infectadas que dinamicamente se manifestam sob as duas formas apresentadas nas figuras (b) e (c), cuja estrutura básica é uma onda multidirecional. Esta onda é formada por  $\tau$  camadas de células tipo A (amarelo), uma camada de células B (verde), seguida por uma camada de células mortas (vermelho) e outra de células saudáveis (azul). O primeiro tipo denominaremos "não compacto", já que as células saudáveis compõem seu interior. Trata-se de uma onda multidirecional que se extingue ao colidir com outras estruturas. O segundo tipo consiste de uma estrutura compacta formada aproximadamente por sucessivas camadas de células infectadas A (espessura  $\tau$ ), infectadas B e mortas. Estas

estruturas serão denominadas "fontes" já que geram periodicamente novas frentes de onda. A figura 2.5(c) mostra as mesmas estruturas apresentadas em 2.5(b) após 8 passos de tempo, evidenciando assim a periodicidade da evolução dos dois tipos de estruturas. No instante  $t = 300$  mostrado na figura 2.5 (d) temos a rede praticamente tomada por estruturas fechadas, com o número de células infectadas excedendo em muito a concentração de células saudáveis. Neste regime as densidades das espécies atingem o estado estacionário correspondendo aos últimos anos do gráfico 2.3. Este padrão corresponderia biologicamente ao comprometimento do tecido em estágios avançados da doença, como observado experimentalmente. A formação das estruturas descritas acima, bem como as diferentes dinâmicas e os parâmetros que as controlam em cada etapa do processo será alvo de estudo detalhado nas próximas subseções.

### 2.2.1 A infecção primária

Inicialmente vamos observar uma ampliação de quatro padrões formados em quatro instantes diferentes na rede, para os mesmos parâmetros utilizados na figura 2.5. A figura 2.6(a) corresponde à configuração inicial com uma concentração de 5% de células infectadas, em 2.6(b) observa-se a propagação de células infectadas a partir de cada célula infectada inicial. Esta propagação atinge o valor máximo em cinco semanas, como mostrado na figura 2.6(c). A partir desse ponto as células infectadas começam a ser eliminadas pela resposta imunológica e são em sua maioria substituídas por novas células saudáveis supridas pela medula óssea, como mostrado em 2.6(d). Podemos então caracterizar a infecção primária como uma interação rápida e local entre vizinhos mais próximos. De acordo com Pantaleo et al. [9, 17] este pico da infecção primária, que pode variar de 2 a 6 semanas após a contaminação é, caracterizado por um súbito aumento da viremia e da concentração de células infectadas, e nele o indivíduo exibe sintomas comuns a outras infecções virais. Segue-se então uma forte supressão da carga viral através de uma ação específica do sistema imunológico. Ainda segundo Pantaleo et al. [17], a dinâmica posterior deve com certeza trazer marcas desta disseminação inicial desenfreada que se dá particularmente no tecido linfático.

Conforme observamos em nosso estudo, a evolução da dinâmica durante a infecção primária é ditado basicamente pela concentração inicial de células infectadas presentes no sistema ( $p_{hiv}$ ) e localização das mesmas. Em uma configuração inicial com uma distribuição perfeitamente uniforme, esta concentração determina a distância média entre as células contaminadas mais próximas e desta forma o tempo de recobrimento máximo da rede pelas frentes de onda de células infectadas. Um

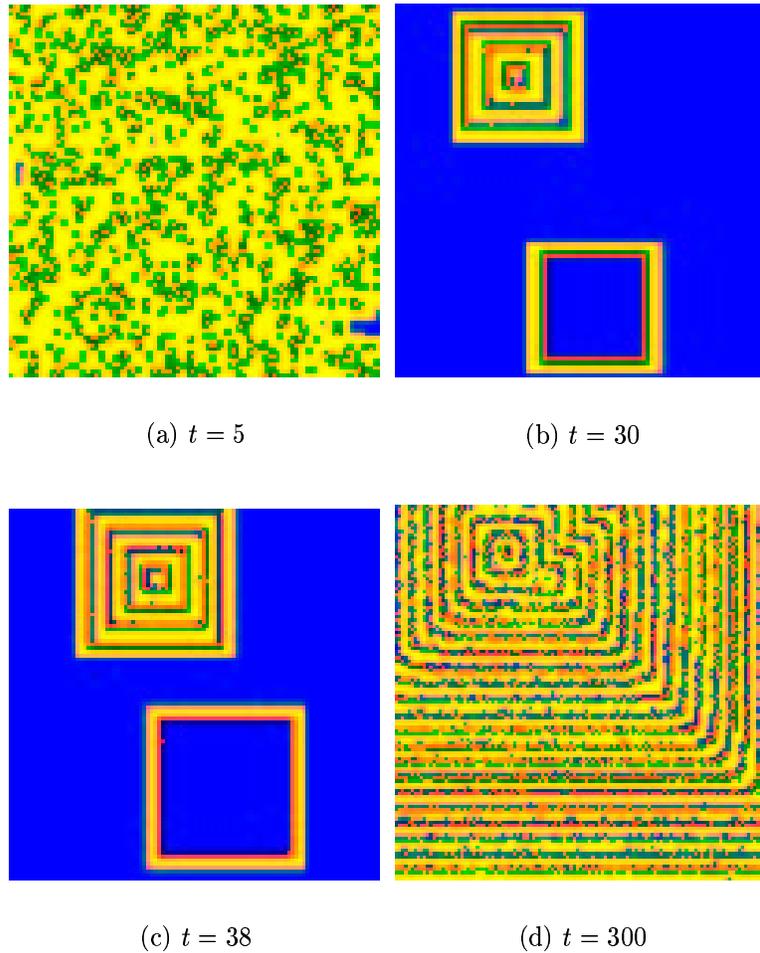


Figura 2.5: Padrões típicos da evolução das concentrações de células na rede quadrada para (a) 5 semanas, (b) 30 semanas, (c) 38 semanas e (d) 300 semanas. Células saudáveis em azul, infectadas A em amarelo, infectadas B em verde e células mortas em vermelho

cálculo analítico nos indica que a distância média ( $\bar{r}$ ) entre os sítios contaminados deve escalar com  $\bar{r} \sim p_{hiv}^{-0.5}$  (ver Apêndice A). Nos dois gráficos da figura 2.7 exibimos resultados obtidos para este modelo, para o valor máximo da concentração de células infectadas durante a infecção primária (gráfico 2.7(a)) e para o instante em que ocorre o pico da infecção primária (gráfico 2.7(b)), ambos em função de  $p_{hiv}$ .

Como utilizamos escala logarítmica, em ambos os casos, observamos um comportamento de lei de potência, sendo os expoentes respectivamente  $\alpha = 0.473 \pm 0.005$  e  $\beta = 0.44 \pm 0.01$ .

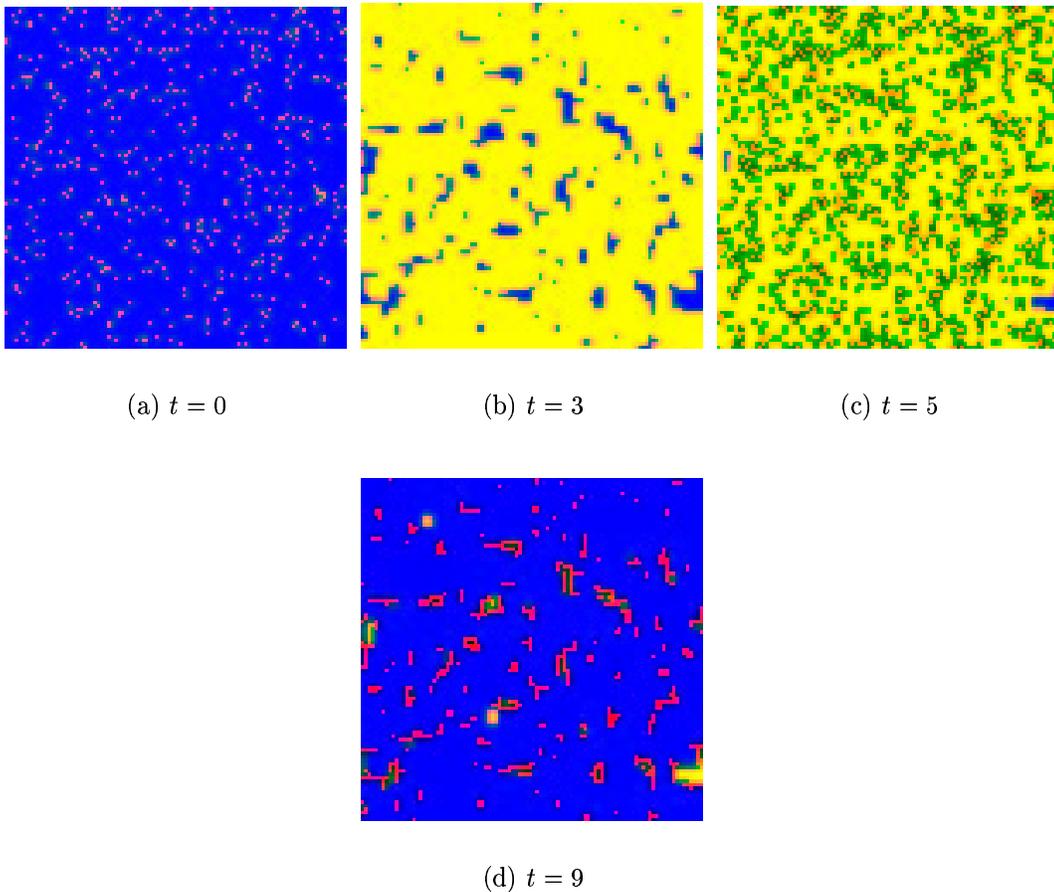


Figura 2.6: Evolução das concentrações de células, padrões típicos durante a infecção primária, em (a) configuração inicial, (b) três semanas, (c) cinco semanas e (d) nove semanas. As cores representam células especificadas na legenda da figura 2.5

## 2.2.2 Período de latência e surgimento da AIDS

Como foi mencionado anteriormente o processo que leva a diminuição da concentração de células saudáveis em nosso modelo, está ligado à formação de dois

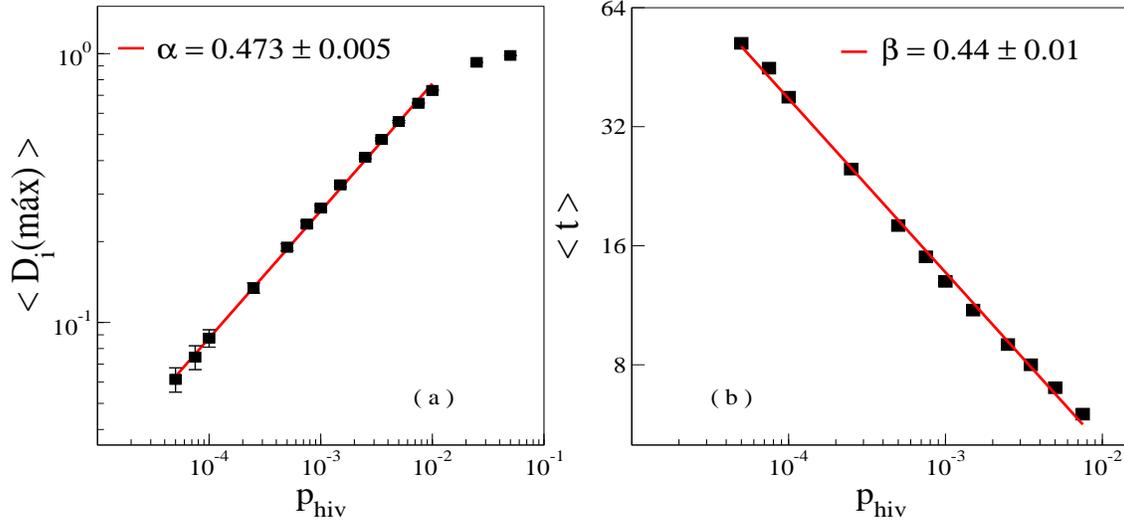


Figura 2.7: (a) Densidade máxima de células infectadas e (b) Variação da posição do pico durante a infecção primária, ambos em função de  $p_{hiv}$ , e em escala log-log.

tipos de estruturas durante o período de latência, ambas gerando a propagação de ondas multidirecionais de células infectadas. Enquanto na infecção primária as frentes de onda geradas dependem de  $p_{hiv}$  e da distribuição espacial inicial das células infectadas, no período de latência clínica elas são criadas a partir de células infectadas remanescentes da colisão das frentes de onda que recobriram a rede durante as doze primeiras semanas e de novas células infectadas que entram no sistema devido a outros processos. Estas células corresponderiam por exemplo a células infectadas que vêm de outros compartimentos ou de células imunocompetentes em estados quiescente que tornam-se ativadas, e nesse modelo entram no sistema por um mecanismo estocástico. Desta forma, sua origem espaço-temporal é bastante diversa e a distância média entre elas não pode ser determinada a partir de um parâmetro específico do modelo.

No entanto, de acordo com as regras do modelo, as células infectadas iniciais serão eventualmente substituídas após sete passos de tempo por novas células saudáveis (probabilidade  $p_{reg}(1 - p_{infec})$ ) ou novas células infectadas (probabilidade  $p_{reg}p_{infec}$ ). Neste último caso, são geradas as estruturas de propagação mostradas na figura 2.5 (b) e (c). As frentes de onda simples (não compactas) se formam com maior frequência ao passo que a formação de estruturas compactas ou fontes, é menos frequente e depende de configurações específicas na vizinhança das novas

células infectadas introduzidas, cuja probabilidade de ocorrência está relacionada com  $p_{infec}$  e  $p_{reg}$ . Como o tempo de recobrimento da rede por estas estruturas é função da distância média entre tais fontes, é necessário conhecer a distribuição espaço-temporal destas fontes para determinar o comportamento do período de latência clínica. A determinação dessa distribuição é bastante complicada e será objeto de estudos posteriores, como comentado no capítulo 5. Entretanto, vamos analisar agora uma das possíveis configurações que nos leva à formação destas estruturas compactas, e estimar com que probabilidade ela ocorre.

Na figura 2.8 mostramos esquematicamente a formação de tal estrutura durante 8 passos de tempo. No instante inicial ( $t = 1$ ) temos uma célula morta (vermelho) rodeada por células tipo B (verde) e de acordo com a regra 4 esta célula pode tornar-se infectada tipo A (amarelo) com probabilidade  $p_{infec} \cdot p_{reg}$ . No instante seguinte  $t = 2$ , figura 2.8, todas as células mortas são substituídas por células saudáveis, o processo passa então a ser determinístico e ditado pelas regras 2 e 3, até os passos 7 e 8 onde recuperamos uma configuração similar a (1), onde ao invés de uma célula morta temos uma célula saudável. Note que a célula regenerada saudável encontra-se rodeada por quatro células infectadas B e assim de acordo com a regra 1, vai se tornar infectada A. Deste modo, a configuração seguinte seria igual a configuração (2) com o aparecimento de uma nova célula infectada, que servirá de fonte sempre com probabilidade  $p_{reg}$  a cada  $(\tau + 3)$  passos de tempo. Nas figuras 2.5 (b) e (c) vemos a ampliação das estruturas compactas típicas observadas durante o período de latência clínica para a evolução da dinâmica utilizando os mesmos parâmetros adotados no gráfico 2.3.

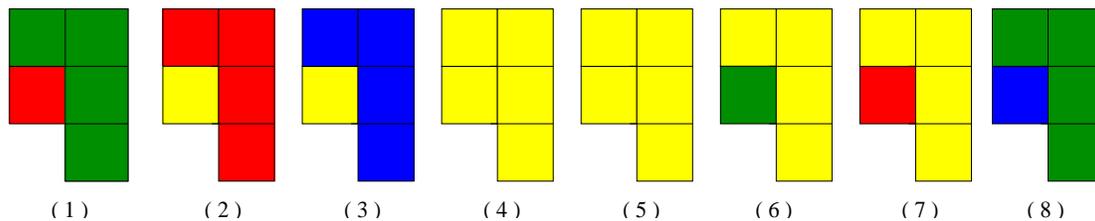


Figura 2.8: Um dos mecanismos de formação das estruturas compactas onde: células infectadas A (amarelo), infectadas B (verde), saudáveis (azul) e mortas (vermelho)

Embora o tempo médio de recobrimento da rede por estruturas compactas, que corresponderia ao tempo de latência clínica, dependa da distribuição espacial e temporal das fontes, ele deve ser proporcional a  $p_{infec}$ , e desta forma a distância

média entre elas também deve escalar com  $(p_{infec}^{-0.5})$ . Isto nos indica uma possível dependência tipo lei de potência do período de latência com  $p_{infec}$ , ou seja o mesmo tipo de dependência discutido na subseção anterior entre a infecção primária e  $p_{hiv}$ . No gráfico 2.9 mostramos o comportamento do tempo de latência com  $p_{infec}$  em escala logarítmica do qual obtem-se uma lei de escala, sobre aproximadamente duas décadas e meia, com o expoente  $\alpha = 0.40 \pm 0.01$ . O parâmetro  $p_{infec}$  além de regular o período de latência também regula o comportamento temporal do desvio padrão das concentrações. No gráfico 2.10 mostramos o valor máximo do desvio na concentração de células infectadas, bem como o instante de tempo para o qual ele ocorre, em função de  $p_{infec}$ . Observamos que, como seria esperado, o instante de ocorrência do máximo desvio escala com o mesmo expoente do tempo de latência clínica porém, neste caso, sobre quase quatro décadas.

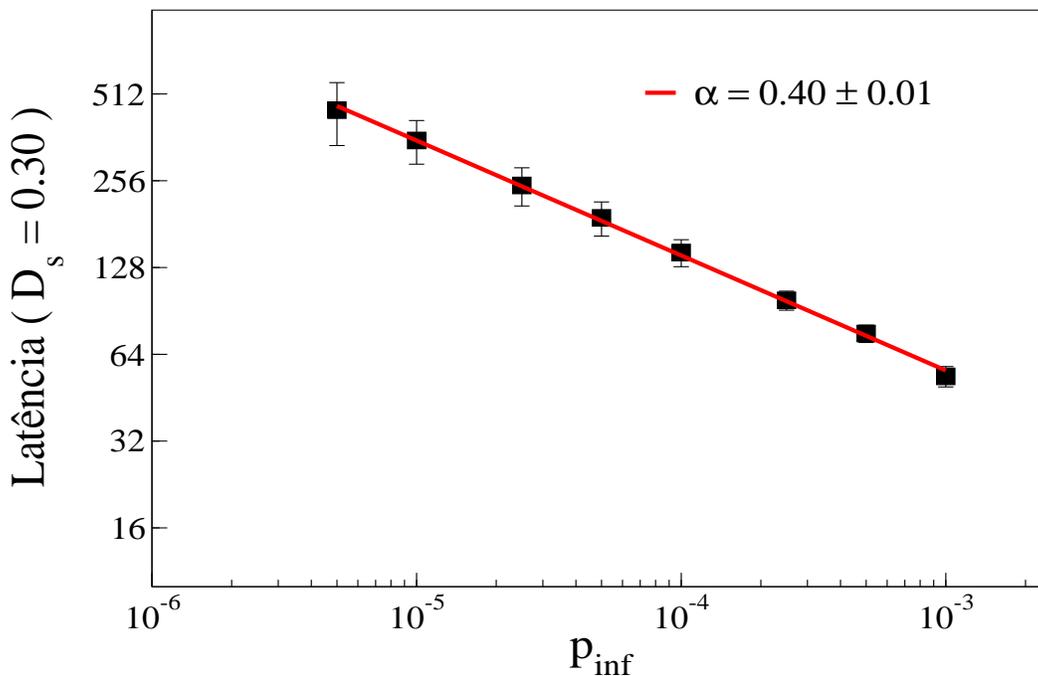


Figura 2.9: Período de latência clínica como função de  $p_{infec}$  em escala log-log

Como último ponto desta análise, investigamos se há alguma correlação entre os padrões finais observados e o valor da concentração dos diferentes tipos de célula. Observe que no estado estacionário toda a rede está coberta por frentes de onda compactas, assim podemos estimar as concentrações finais, observando a área

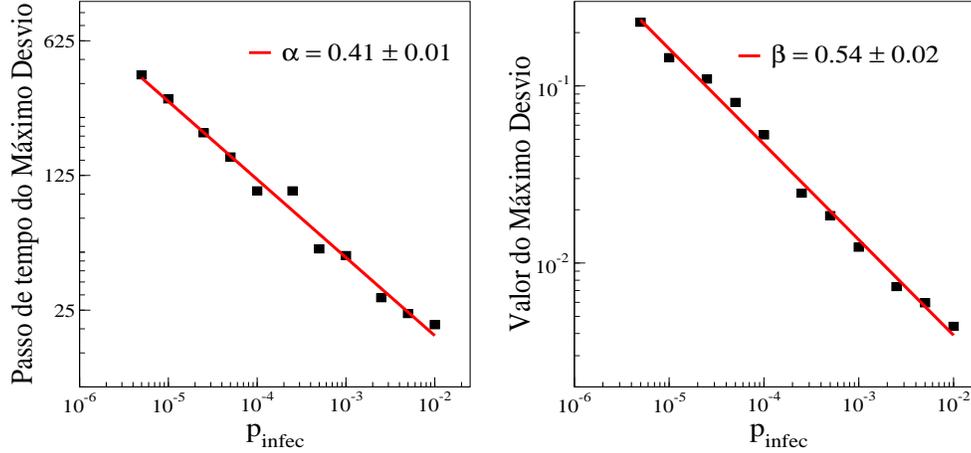


Figura 2.10: Tempo de ocorrência e valor do máximo desvio de células infectadas como função de  $p_{infect}$  em escala log-log

ocupada por uma frente de onda. Note que ela na média é composta por  $(\tau + 3)$  camadas, distribuídas da seguinte forma:  $\tau$  infectadas A, uma infectada B, uma de células mortas, e finalmente uma de células saudáveis. Assim, mantendo-se esta proporção vemos que as concentrações médias podem ser dadas pelas expressões abaixo. Ao escolhermos  $\tau = 4$  (parâmetro utilizado durante a simulação), observamos que estes valores estão em boa concordância com aqueles obtidos através de simulação, via autômatos celulares. Voltaremos a discutir o comportamento das concentrações no estado estacionário com mais detalhes no capítulo 4 quando apresentamos os resultados da aproximação de campo médio desenvolvida para este modelo.

$$C_s = C_m = \frac{1}{(\tau+3)} = 0.1428$$

$$C_i = \frac{(\tau+1)}{(\tau+3)} = 0.7142$$

## 2.3 Modelo definido na rede triangular

### 2.3.1 Descrição das propriedades da rede e alterações nas regras do autômato

Prosseguindo nosso estudo deste modelo em redes bidimensionais, passamos

a investigar a dependência do comportamento da dinâmica com a geometria da rede, ou seja, se a estrutura de distribuição dos sítios na representação dos nodos linfáticos influenciam o processo de infecção. Para tanto utilizamos uma rede triangular de sítios. Como simplificação ao invés de construirmos uma rede geometricamente triangular como a apresentada na figura 2.11(a), utilizamos um processo de "embebimento", na rede quadrada já construída considerando novas conexões entre os sítios como mostrado na figura 2.11(b). Vale observar que nas figuras aqui apresentadas cada sítio é determinado pelo cruzamento de linhas cheias. Note que a estrutura hexagonal do conjunto de células vizinhas, observadas na rede triangular geométrica também permanece na rede construída a partir da rede quadrada, que pode ser obtida da primeira através de uma transformação topológica. Devemos portanto esperar que se houver padrões tipo frente de onda como aquelas observadas na rede quadrada estes se mostrem ligeiramente deformados. Uma consequência imediata desta nova geometria é a diminuição do número de vizinhos, que passa de oito, no caso de uma rede quadrada, para seis no caso atual; uma vez que cada sítio perde dois de seus vizinhos, como podemos observar na figura 2.11(b) onde o sítio  $(i, j)$  perde os vizinhos  $(i - 1, j - 1)$  e  $(i + 1, j + 1)$ .

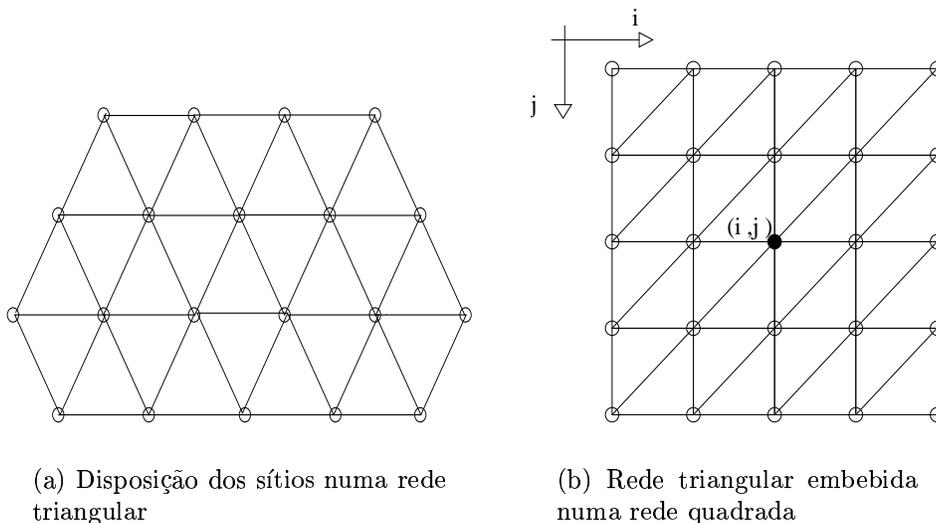


Figura 2.11: Definição da rede triangular

Partindo da suposição que as modificações na topologia do espaço não devem alterar a dinâmica de três estágios do modelo, ou seja, infecção primária, período de

latência e estado estacionário, continuamos a utilizar os mesmos parâmetros,  $p_{hiv}$ ,  $p_{inf}$  e  $p_{reg}$ , já definidos anteriormente. Por outro lado um parâmetro importante que devemos observar nesta análise é o número de vizinhos tipo B necessários para infectar uma célula saudável ( $R$ ), uma vez que na rede quadrada este número foi determinado como sendo a metade de seus vizinhos efetivos, aqui ele assumirá o valor 3. Para fins de comparação na figura 2.12 mostramos a evolução temporal das concentrações para  $R$  igual a 3 e 4 na rede triangular. Note que o processo infeccioso é mais demorado no segundo caso levando a um período de latência superior, embora a infecção primária não registre qualquer alteração significativa.

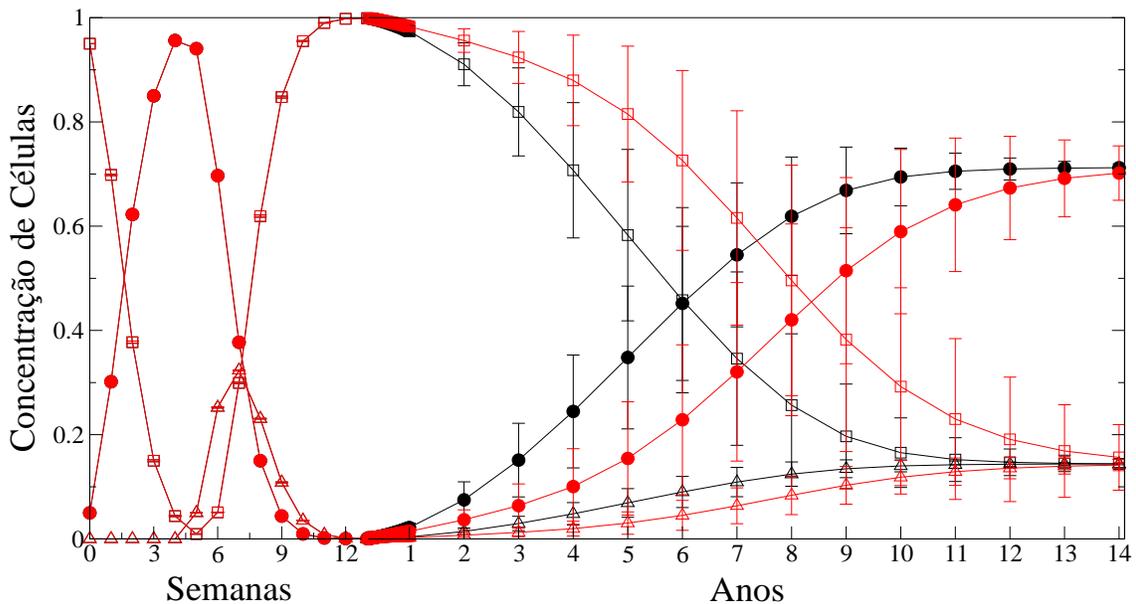


Figura 2.12: Evolução das concentrações na rede triangular para  $R = 3$  (em preto) e  $R = 4$  (em vermelho). Células saudáveis em *quadrados abertos*, infectadas em *círculos cheios* e mortas em *triângulos abertos*

### 2.3.2 Resultados para a rede triangular

O objetivo desta seção é apresentar uma comparação entre os resultados obtidos para as redes triangular e quadrada utilizando os parâmetros adotados nas seções anteriores e especificados para a figura 2.3. Inicialmente observamos na figura 2.13 a evolução das concentrações dos diferentes tipos de células para rede

triangular e quadrada, exibindo o comportamento médio e barras de erro calculados sobre um conjunto de 1000 amostras em ambos os casos. Assim como na rede quadrada, observamos que para a rede triangular persiste a dinâmica de três fases: a infecção primária, o período de latência clínica e manifestação da AIDS. Note, no entanto, que a rede triangular só atinge o período de latência e conseqüentemente o estado estacionário em média 0.5 anos após a rede quadrada, indicando que a propagação do processo infeccioso se torna mais lento. Na figura 2.14 podemos visualizar os padrões formados na rede triangular em 4 instantes de tempo distintos de uma simulação típica. Aqui encontramos o mesmo mecanismo de geração de frentes de onda já discutidos nas seções 2.3.1 e 2.3.2, formando estruturas tanto abertas quanto compactas, mostradas em detalhe nas figuras 2.14 e 2.15. Como mencionado anteriormente, estas estruturas se mostram ligeiramente distorcidas devido ao processo de "embebimento" da rede.

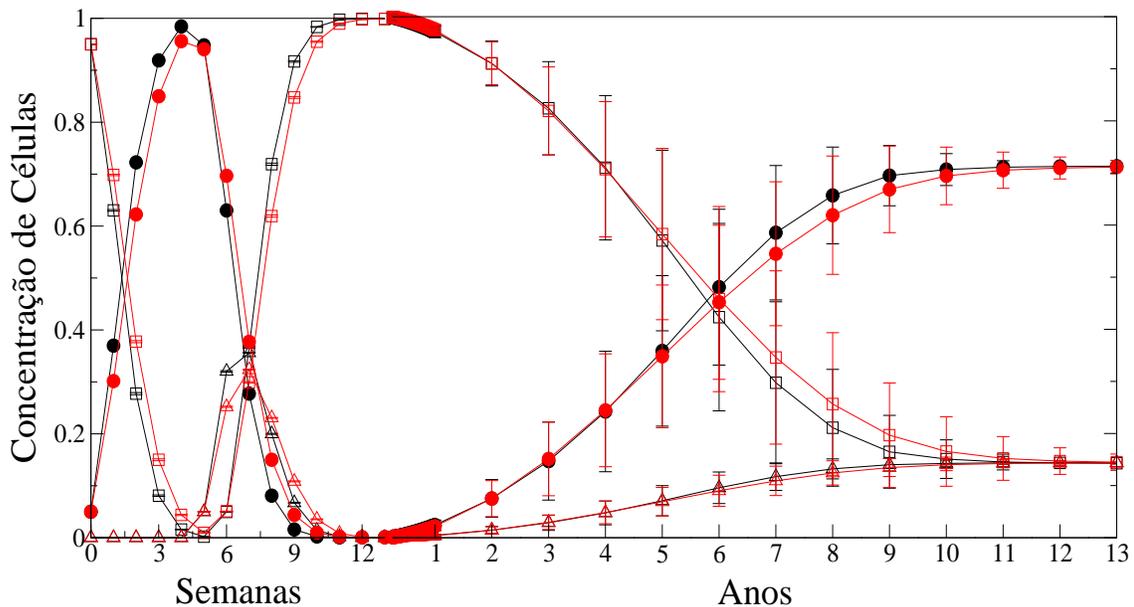


Figura 2.13: Evolução das concentrações para rede quadrada (em preto) e triangular (em vermelho). Células saudáveis em quadrados abertos, infectadas em círculos fechados e mortas em triângulos abertos.

Para determinarmos a concentração máxima de células contaminadas e o intervalo de tempo em que este máximo ocorre durante a infecção primária, relacionamos o tempo necessário para que as frentes recubram toda a rede a partir da

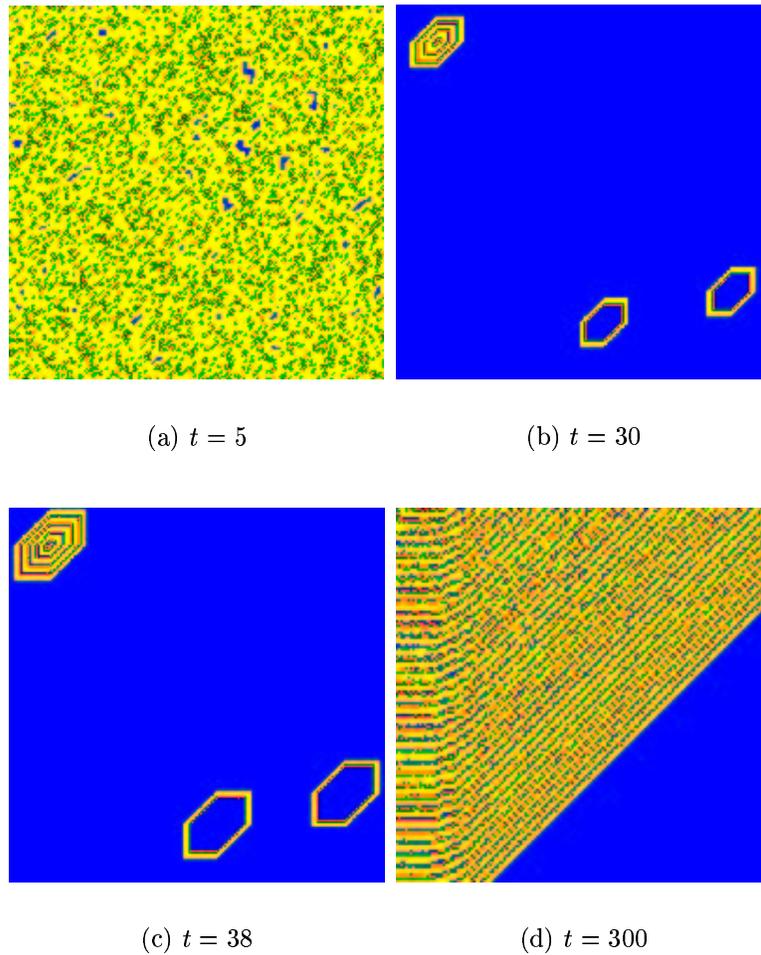


Figura 2.14: Padrões típicos formados na rede triangular

concentração inicial de células infectadas ( $p_{hiv}$ ), como mostrado no gráfico 2.16. Vemos que a dependência destas grandezas com  $p_{hiv}$  é bem descrito por uma lei de potência para um intervalo de duas décadas e meia pelos menos, com expoentes  $\alpha = 0.474 \pm 0.003$  e  $\beta = 0.44 \pm 0.01$ . Observe que estes expoentes coincidem com aqueles calculados através da simulação para a rede quadrada dentro das barras de erro, estando de acordo também com  $\alpha = 0.5$  obtido para uma rede bidimensional, através dos cálculos do Apêndice A. Vale a pena ressaltar que os mesmos mecanismos de ondas compactas e simples, já discutidos para a rede quadrada são

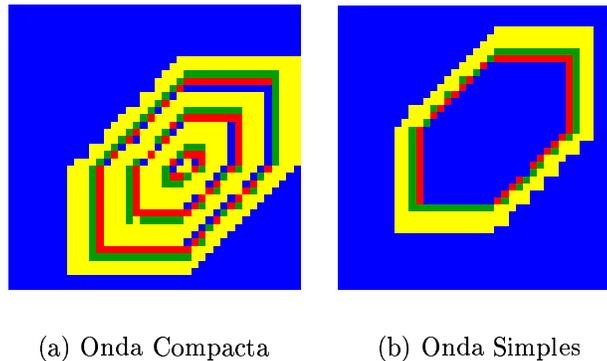


Figura 2.15: Ampliação da estrutura interna das fontes de células infectadas da figura 2.14 observadas em  $t = 30$

encontrados na rede triangular (figuras 2.14 e figura 2.15), onde identificamos as mesmas estruturas internas das ondas com  $\tau$  camadas de células infectadas A (amarelo) e uma camada de células infectadas B (verde), de células saudáveis (azul) e mortas (vermelho).

O período de latência clínica que precede o desenvolvimento da AIDS (onde a concentração de células T  $CD4^+$  saudáveis existentes no organismo decresce a índices inferiores a 30%) está intimamente ligado à formação de estruturas que produzem frentes de onda compacta. Como já discutido anteriormente na seção 2.3.1 a probabilidade de surgimento destas estruturas, ou seja, sua densidade na rede é função de  $p_{infect}$ . Desta forma estudamos também o comportamento do período de latência clínica com  $p_{infect}$  como apresentado no gráfico 2.17 para um conjunto de 300 amostras. Como feito anteriormente para a rede quadrada, calculamos o período de latência como o instante no qual a concentração de células saudáveis decai a 30% do valor usual para um indivíduo saudável.

Como conclusão deste capítulo vemos que o modelo proposto por Zorzenon dos Santos e Coutinho [71] descreve muito bem, do ponto de vista qualitativo, o comportamento das concentrações de células infectadas e saudáveis em indivíduos infectados com o vírus do HIV. Usando parâmetros baseados em valores experimentais, tal modelo é capaz de reproduzir a dinâmica de interação parasita-hospedeiro em suas três fases: a infecção primária, o período de latência clínica, onde observa-se a deterioração do sistema imunológico e a manifestação da AIDS. Analisamos ainda que a influência da disposição dos sítios na rede, não incita alterações significativas

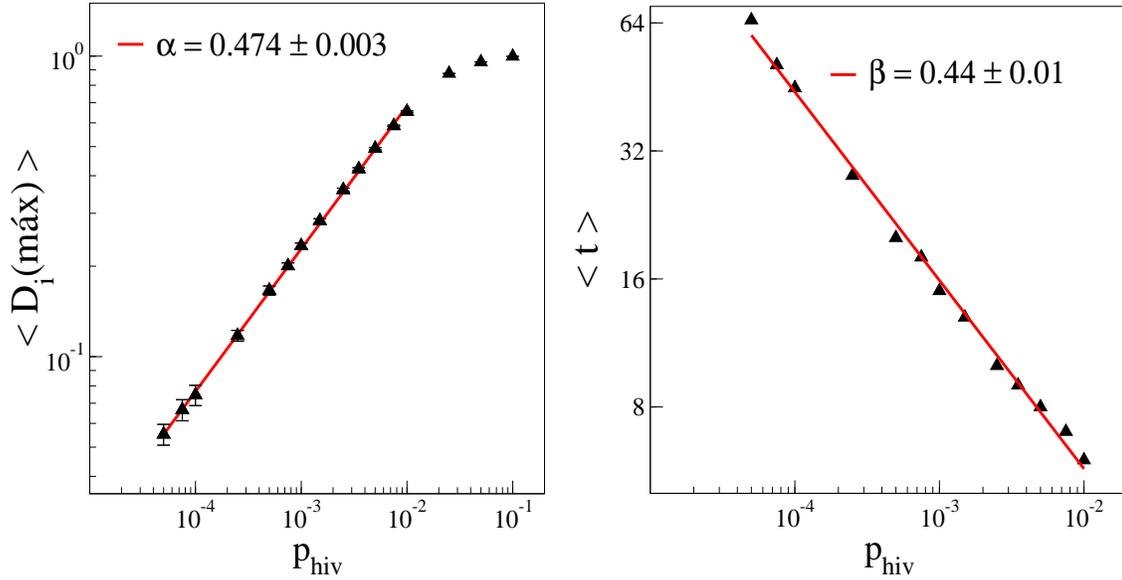


Figura 2.16: (a) Densidade máxima de células infectadas e (b) Variação da posição do pico durante a infecção primária, ambos em função de  $p_{hiv}$  e em escala log-log.

do seu conjunto de parâmetros principalmente no que diz respeito a taxas de regeneração ( $p_{reg}$ ) e de novas células infectadas  $p_{infec}$  para descrever os mesmos resultados, ou seja, o período de infecção primária e o de latência clínica, justificando assim sua robustez. No próximo capítulo manteremos o enfoque sobre a topologia da rede, estudando o mesmo modelo numa rede cúbica comentando suas diferenças com uma rede bidimensional.

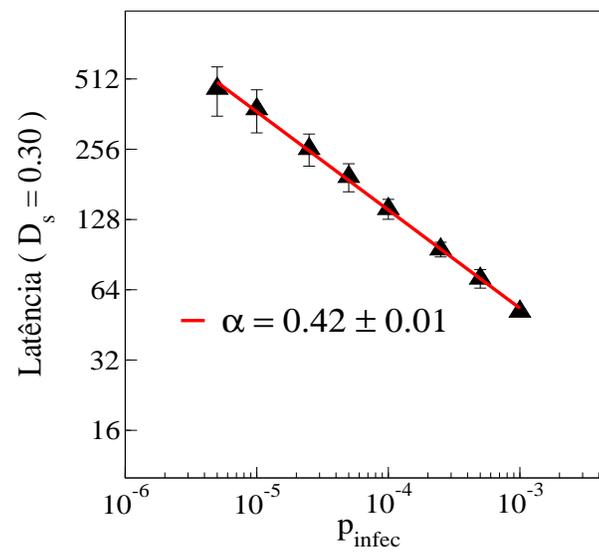


Figura 2.17: Período de latência clínica como função de  $p_{infec}$  para a rede triangular, considerando a média sobre 300 amostras e parâmetros usados na figura 2.3, exceto para  $R_b = 3$ .

## Capítulo 3

# Modelo para a dinâmica da infecção por HIV na rede cúbica

*“Viados americanos trazem o vírus da aids para o Rio no carnaval  
Viados organizados de São Francisco conseguem controlar a propagação do mal.  
Só um genocida em potencial de batina, de gravata ou de avental  
Pode fingir que não vê que os viados tendo sido o grupo-vítima preferencial  
Estão na situação de liderar o movimento para deter a disseminação do HIV”*

Americanos - Caetano Veloso.

### 3.1 Propriedades da rede cúbica e alteração nos parâmetros do autômata

Como vimos no capítulo 2, do ponto de vista estrutural os nodos linfáticos se assemelham a filtros esponjosos. O fluxo lento de células quando comparado a escala de tempo das interações locais, combinado a estrutura esponjosa levou os autores do modelo numa primeira aproximação a descreverem estas interações entre uma célula e a sua vizinhança como ocorrendo numa superfície (2D). No capítulo 2, estudamos alguns aspectos da dinâmica do modelo de autômatos celulares na rede quadrada e a influência da topologia da rede bidimensional nos resultados da dinâmica. O estudo da dinâmica numa rede tridimensional torna-se necessária para investigar a influência da dimensionalidade na dinâmica do modelo, já que os resultados em duas dimensões são bastante satisfatórios.

É importante notar que neste caso as regras de atualização que determinam o estado de cada sítio da rede, devem ser modificadas apenas no que diz respeito

aos parâmetros relacionados a sua dimensionalidade, como é o do número efetivo de vizinhos de cada sítio e das probabilidades de contaminação inicial ( $p_{hiv}$ ) e de infecção ( $p_{infec}$ ), ressaltando que a variação destes dois parâmetros será mantida dentro do limite estabelecido pelos resultados experimentais discutidos na secção 2.1. Tal procedimento é importante a fim de preservarmos a essência do modelo e suas interpretações. Assim, a cada passo de tempo, atualizaremos sincronamente todos os sítios da rede segundo as regras descritas abaixo. Na figura 3.1, mostramos a célula unitária de uma rede cúbica, ressaltando um sítio (círculo cheio) e seus 26 vizinhos (círculos vazios). A cada sítio da rede associamos uma célula que pode figurar num dentre os quatro possíveis estados como discutido no capítulo 2, secção 2.2.

1. *Se uma célula saudável possui pelo menos um de seus 26 vizinhos no estado infectado A, ou pelo menos R ( $2 < R < 26$ ) vizinhos no estado infectado B ela se torna infectada A no próximo passo de tempo. Caso contrário ela permanece saudável.*
2. *As células infectadas A permanecem neste estado durante  $\tau$  intervalos de tempo consecutivos tornando-se tipo B no passo de tempo seguinte.*
3. *As células infectadas B serão destruídas pelo sistema imunológico no passo de tempo seguinte, dando origem a uma célula morta.*
4. *Uma célula morta será substituída por uma célula saudável com probabilidade  $(1 - p_{infec})p_{reg}$ , ou por uma célula infectada com probabilidade  $p_{reg}p_{infec}$ , ou ainda permanecer morta com probabilidade  $(1 - p_{reg})$ , no passo seguinte.*

Como no caso bidimensional consideramos  $R = 4$ , isto é o número de células tipo B necessários para infectar uma célula saudável, igual à metade do número total de vizinhos de uma célula, neste caso consideraremos inicialmente  $R = 13$ . A taxa de regeneração,  $p_{reg}$ , que visa simular a capacidade de realimentação celular permaneceu em 0.99, representando uma alta taxa de regeneração e o número de semanas em que uma célula é mantida no estado infectada B até ser totalmente destruída pela resposta imunológica será  $\tau = 4$ . Por fim fixamos os parâmetros  $p_{hiv} = 5 \cdot 10^{-3}$  e  $p_{infec} = 10^{-6}$ , dentro da faixa determinada experimentalmente, já discutida na secção 2.1.

Durante a implementação do algoritmo que reproduz as regras dos autômatos celulares nos deparamos com alguns problemas técnicos computacionais. Sem dúvida alguma o mais grave de todos diz respeito ao tamanho da rede a ser considerada. Ao considerarmos uma probabilidade  $p_{infec}$  muito pequena ( $\sim 10^{-6}$ ), teríamos que

aumentar consideravelmente o tamanho da rede a fim de que um evento fosse observado, o que implicaria num longo tempo de computação. Este, em parte, é o motivo de não trabalharmos com redes superiores a  $L = 300$ .

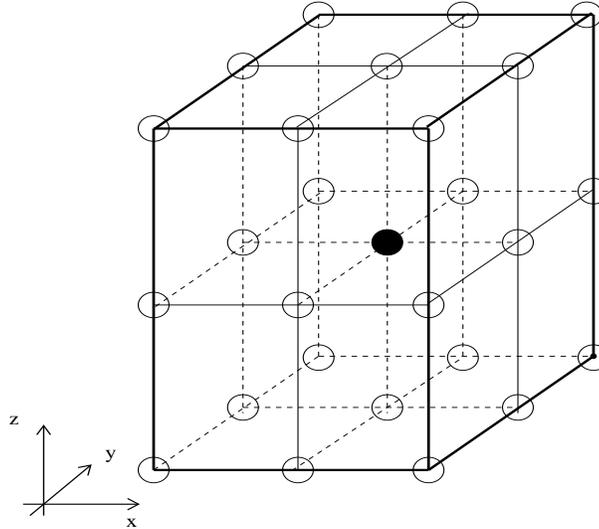


Figura 3.1: Disposição dos sítios numa rede cúbica, mostrando que cada sítio (círculo cheio) possui 26 vizinhos (círculos vazios)

## 3.2 Resultados para rede cúbica

Uma vez redefinidas as regras dos autômatos celulares e escolhidos os parâmetros, vamos analisar o que ocorre com a dinâmica das concentrações de cada tipo de célula. No gráfico 3.2 apresentamos a evolução das concentrações médias de células saudáveis, infectadas ( $A+B$ ) e mortas sobre 100 amostras, ou seja, sobre realizações distintas da configuração inicial. Como nas figuras semelhantes obtidas para redes bidimensionais este gráfico também apresenta duas escalas distintas, semanas e anos (em intervalos de trimestres), e reproduz também a infecção primária e o período de latência de acordo com os resultados experimentais apresentados no capítulo 1.

Partindo de uma pequena fração de células infectadas ( $p_{hiv}$ ) em  $t = 0$ , a concentração de células infectadas cresce rapidamente durante o período de infecção primária, atingindo um máximo por volta da quinta semana, decrescendo até ser totalmente suprimida nas seis semanas subsequentes. As densidades das três espécies de células (infectadas, saudáveis e mortas) parecem então estabilizar-se num inter-

valo de tempo que vai da décima segunda semana até o início do primeiro ano. A partir daí, a fração de células infectadas presentes no sistema passa a crescer, acompanhada por uma diminuição monotônica da fração de células saudáveis até atingirem o estado estacionário num período médio de três anos. No gráfico 3.3 apresentamos o desvio padrão associado às concentrações de cada tipo de célula em função do tempo. As flutuações apresentam valores muito baixos durante a infecção primária, atingindo um valor máximo num tempo em que a densidade de células saudáveis é superada pela de células infectadas. Este comportamento corrobora resultados anteriores que mostravam que a fase inicial (infecção primária) é pouco sensível às variações da condição inicial, ao contrário do que ocorre durante o período de latência, que depende da probabilidade de ocorrência de estruturas compactas, como observado no capítulo 2.

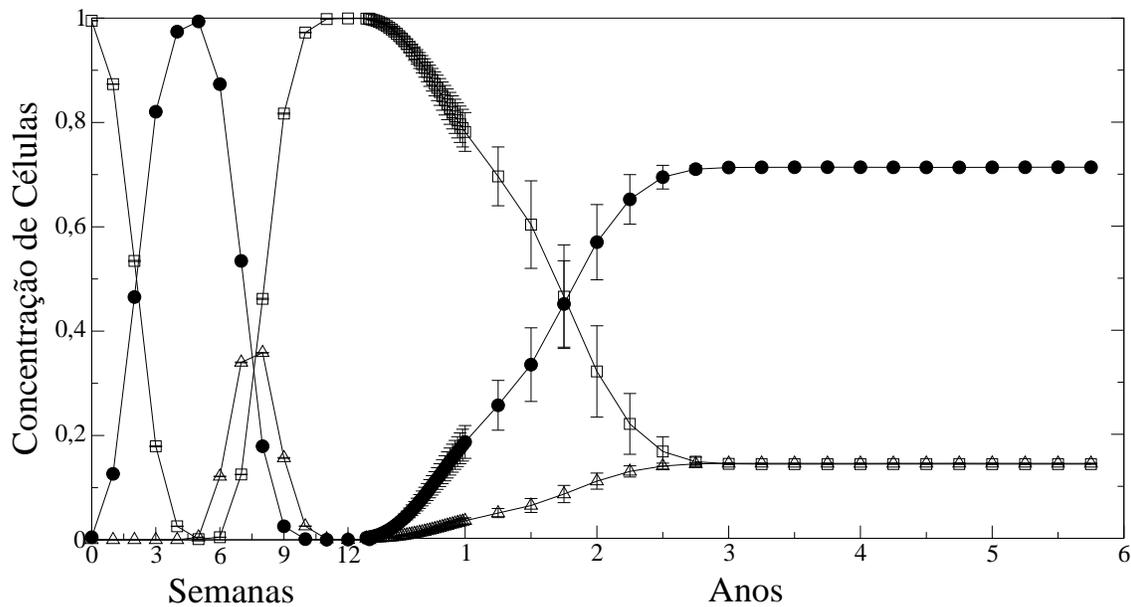


Figura 3.2: Dinâmica das concentrações para rede cúbica,  $L = 300$ ,  $p_{hiv} = 0.005$ ,  $R = 13$ ,  $\tau = 4$ ,  $p_{reg} = 0.99$ ,  $p_{infec} = 10^{-6}$ . Células saudáveis (*quadrados abertos*), infectadas (*círculos cheios*) e mortas (*triângulos abertos*)

Na figura 3.4, apresentamos padrões típicos formados para uma rede cúbica ( $L = 250$ ) em 4 instantes distintos durante uma simulação. As figuras foram obtidas através de um corte no plano  $z = 125$ , nelas podemos visualizar as células infectadas A (amarelo), infectadas B (verde), saudáveis (azul) e mortas (vermelho). Assim

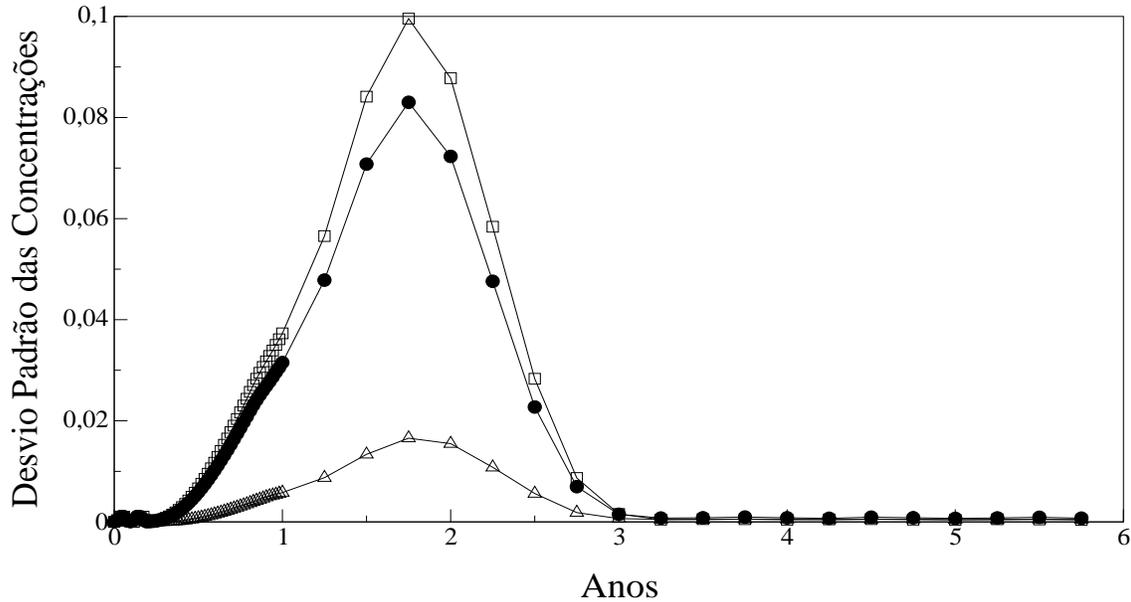


Figura 3.3: Evolução do desvio padrão para concentração de células. Mesmos parâmetros utilizados na figura 3.2

como no caso bidimensional, aqui encontramos ao longo da rede estruturas que se assemelham a frentes de onda multidirecionais compactas e simples. Como estamos observando apenas cortes da rede, algumas dessas frentes de onda se apresentam como um contínuo evidenciado nas figuras 3.4 (b-d). A partir destas figuras podemos associar a evolução temporal das diferentes concentrações de células aos padrões formados pela dinâmica gerada pelas regras de atualização dos autômatos.

Guiados pela mesma estratégia adotada no capítulo anterior, vamos inicialmente analisar os parâmetros que determinam a dinâmica de propagação na infecção primária e posteriormente o período de latência. A infecção primária, associada ao rápido crescimento do número de partículas virais e células infectadas no organismo durante as primeiras semanas do processo, é seguida por uma intensa resposta supressora por parte do sistema imunológico. Do ponto de vista espacial esta dinâmica está ligada ao recobrimento da rede pelas frentes de onda e pode ser entendida como um processo rápido e local, que depende da distância média entre as células infectadas, "verteadouros" de partículas virais. Vale a pena lembrar que aqui essa distribuição espacial deve levar em conta a dimensionalidade do sistema e ser uma função de  $p_{hiv}$ , uma vez que esta probabilidade reflete a concentração inicial de

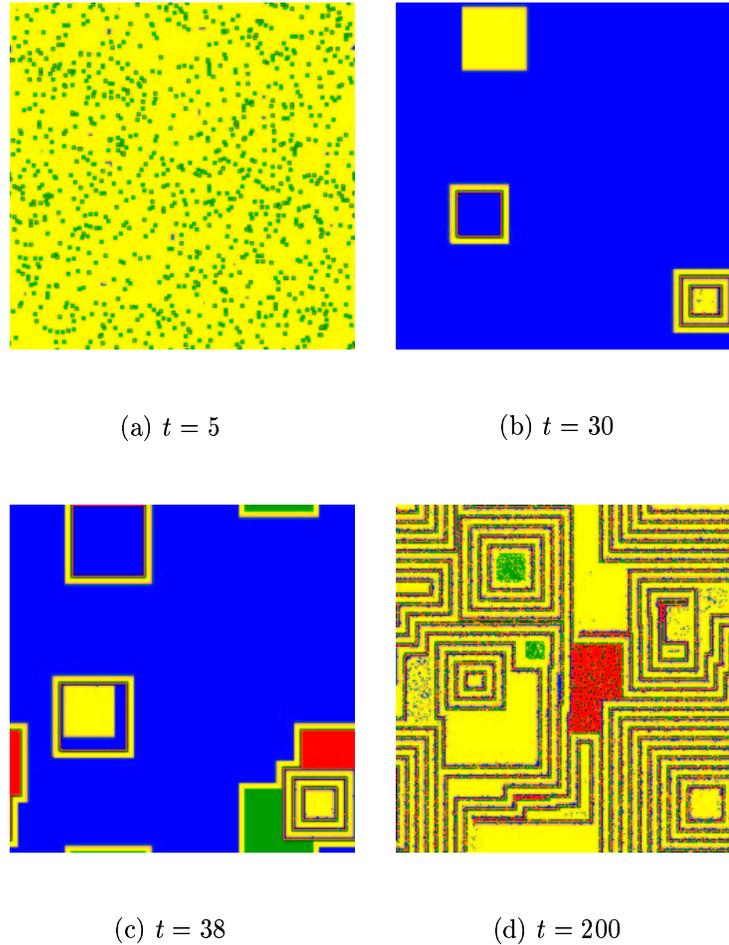


Figura 3.4: Padrões típicos da rede cúbica ( $L = 250$ ) obtidos num corte em  $z=125$

células infectadas. Na figura 3.5 apresentamos os padrões típicos durante a infecção primária em 4 instantes de tempo distintos, para um corte em  $z = 125$  de uma rede cúbica ( $L = 300$ ) e os mesmos parâmetros utilizados na obtenção da figura 3.2. O crescimento na concentração de células infectadas (amarelo e verde) do instante inicial ( $t = 0$ ) passando por  $t = 3$ , até atingir o máximo em  $t = 5$  que é seguido por uma supressão em  $t = 9$ , onde basicamente só temos células saudáveis (azul) e mortas (vermelho).

Como vimos no estudo do modelo bidimensional, existe uma dependência

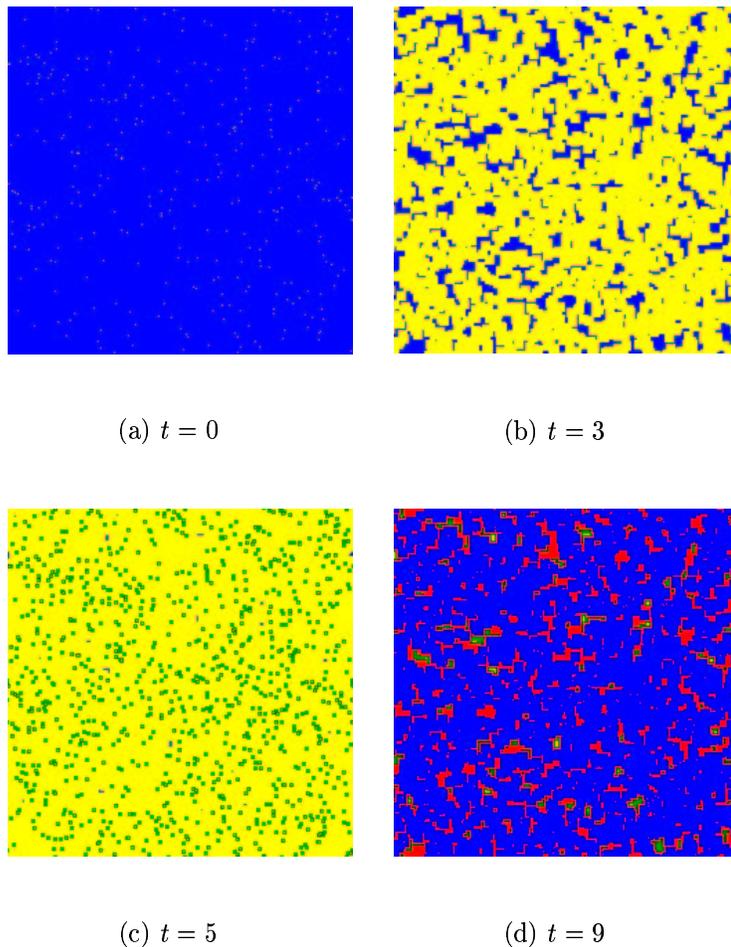


Figura 3.5: Corte de uma rede cúbica durante a infecção primária.

tipo lei de potência tanto da concentração máxima de células infectadas quanto do tempo em que ocorre o pico da infecção primária com  $p_{hiv}$ . Para uma distribuição inicial uniforme de células infectadas e dimensão arbitrária  $d$  a distância média ( $\bar{r}$ ) entre os sítios contaminados deve escalar com  $\bar{r} \sim p_{hiv}^{-1/d}$  (ver Apêndice A) assim, como o instante de ocorrência do máximo recobrimento corresponde à metade desta distância média, podemos obter uma relação entre o passo de tempo da máxima concentração e  $p_{hiv}$ . Na figura 3.6 apresentamos em escala log-log o comportamento médio da máxima concentração de células infectadas e da semana em que ocorre o

pico da infecção primária em função da probabilidade  $p_{hiv}$ , para 50 amostras, utilizando os mesmos parâmetros da figura 3.2. Note que no intervalo observamos comportamento tipo lei de potência (sobre duas décadas e meia) para as duas grandezas, sendo que no caso do pico da infecção primária este resultado encontra-se muito próximo daquele esperado analiticamente,  $\alpha = 1/3$ .

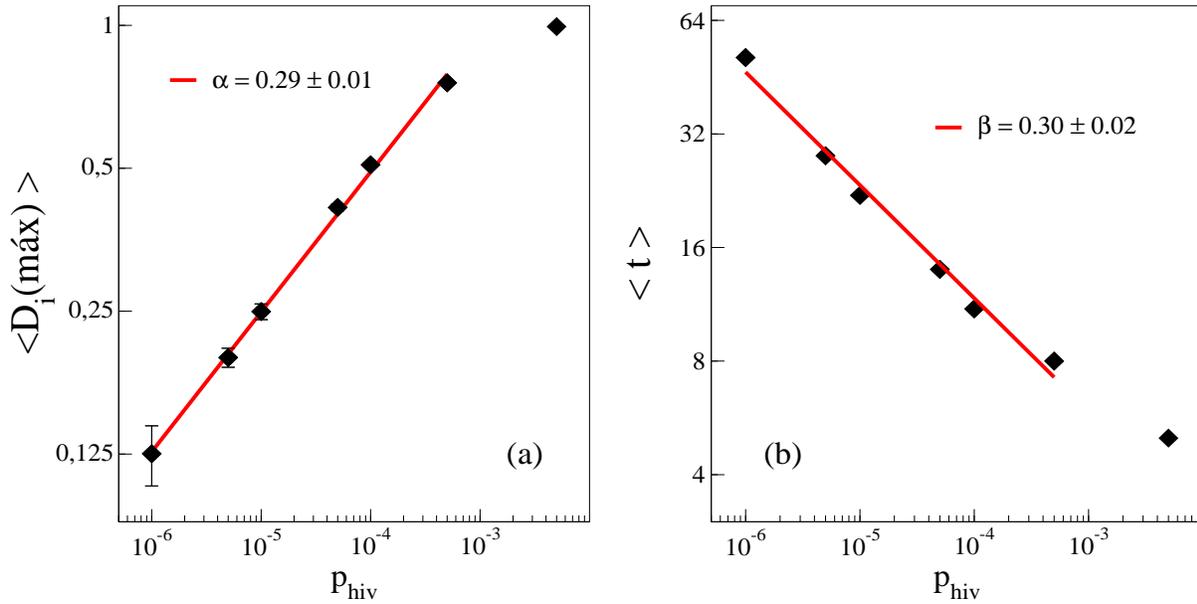


Figura 3.6: Comportamento de escala da infecção primária (a) Variação da máxima densidade de células infectadas em função de  $p_{hiv}$  (b) Variação da posição do pico da infecção primária em função de  $p_{hiv}$ , ambos em escala log-log.

O período de latência clínica é determinado como o intervalo de tempo entre o fim da infecção primária até o momento em que a concentração de células saudáveis atinge um valor fixado clinicamente em 30%. No reticulado da rede formam-se estruturas altamente localizadas que passam a crescer a uma taxa constante devido a novas células infectadas que são introduzidas no sistema por meio da regra estocástica 4. Diferentemente do que ocorre com as estruturas formadas durante a infecção primária, cada sítio infectado tem a capacidade de contaminar 26 vizinhos saudáveis e esta infecção cria padrões periódicos que são regularmente alimentados, do mesmo modo já discutido no capítulo 2 (secção 2.3). De fato, o tempo médio em que a concentração de células saudáveis decresce a 30% como função de  $p_{infec}$ , mostrado na figura 3.7 para 100 amostras, evidencia uma lei de potência com expoente

bem característico  $\alpha = 0.25 \pm 0.01$ , ao longo de 3 décadas em média de variação do parâmetro  $p_{infec}$ .

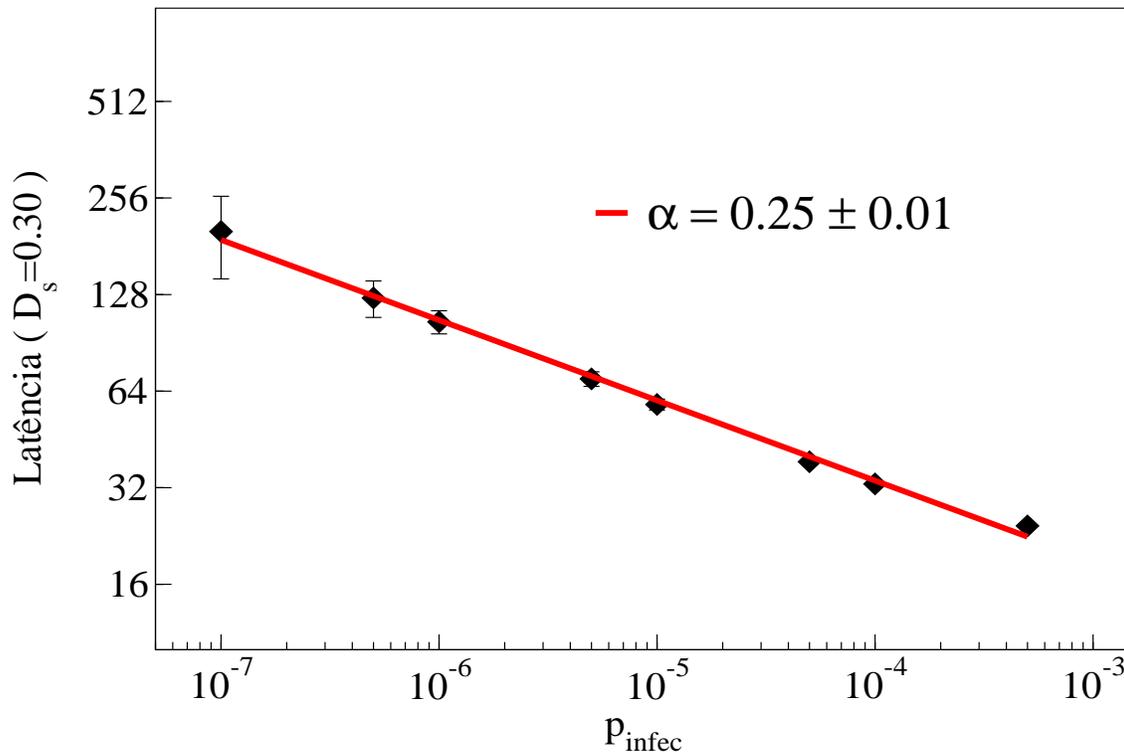


Figura 3.7: Período de latência clínica como função de  $p_{infec}$  em escala log-log.

Vale a pena ressaltar que, diferentemente do que ocorre com o modelo nas redes quadrada e triangular, o período de latência clínica diminui substancialmente para a rede cúbica, para aproximadamente 2 anos em média. Isto aparentemente se deve em grande parte ao número de vizinhos que um célula possui e é um indicativo de que talvez devamos reavaliar nossa definição de vizinhança no modelo em 3D ou indica que talvez a estrutura tridimensional não seja importante e tudo se passe como em duas dimensões.

A última análise a ser feita para a rede cúbica diz respeito ao estado estacionário das concentrações de cada estado para as células. Assim como no caso da rede quadrada uma estimativa destas densidades pode ser obtida em função do tempo de transição de uma célula do estado 1 (célula infectada A) para o estado 2 (célula infectada B). Como vimos no capítulo anterior, isto ocorre porque, em-

bora as frentes de onda multidirecionais formadas durante o período de latência se aniquilem durante uma colisão, elas são periodicamente reconstruídas em "vertedouros" quando da reposição de células mortas por novas células infectadas por outros meios diferentes da infecção por contato. Desta forma, ao recobrirem toda a rede, as ondas mantêm uma proporção entre a densidade a qual pode ser estabelecida aproximadamente pelo número de camadas de cada tipo de célula. Vemos que em um ciclo do processo são formadas  $\tau$  camadas de células infectadas A, e uma camada de células saudáveis, infectadas B e mortas. Assim podemos encontrar uma expressão para estas concentrações:

$$C_s = C_m = \frac{1}{(\tau+3)}$$

$$C_i = \frac{(\tau+1)}{(\tau+3)}$$

Na tabela 3.1 comparamos as concentrações de cada tipo de célula no estado estacionário obtidas por simulações computacionais realizadas numa rede  $L = 250$ , para uma média sobre 50 amostras e os mesmos parâmetros da figura 3.2 e a estimativa discutida acima, para diferentes valores do parâmetro  $\tau$ . Observamos que existe uma boa concordância entre os valores obtidos dentro das barras de erro da simulação. No gráfico 3.8 apresentamos o comportamento das concentrações de cada tipo de célula para uma variação de  $\tau$ , ainda segundo os dois métodos descritos acima. No próximo capítulo voltaremos a discutir o regime de estado estacionário para o modelo em questão através de um método de campo médio geral para qualquer dimensão.

	Estimativa das Frentes de Onda	Simulação Computacional
DS	0.1428	$0.1425 \pm 0.0007$
DI	0.7142	$0.7133 \pm 0.0015$
DM	0.1428	$0.1441 \pm 0.0009$

Tabela 3.1: Concentração de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário para a rede cúbica segundo estimativa das estruturas compactas e por simulação computacional, ambos com parâmetro  $\tau = 4$

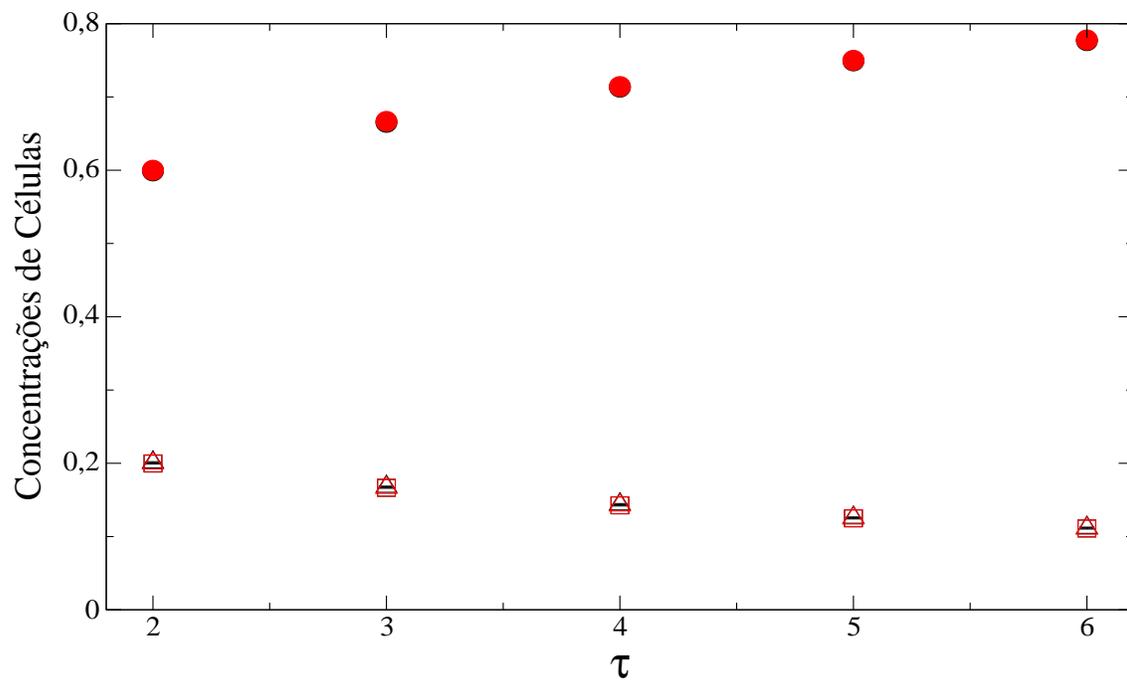


Figura 3.8: Variação da concentração de células no estado estacionário em função de  $\tau$ . Estimativa das frentes de onda em vermelho e valores obtidos por simulação para 50 amostras, em preto. Células saudáveis em *quadrados abertos*, infectadas em *círculos cheios* e mortas em *triângulos abertos*.

## Capítulo 4

# Aproximação de “campo médio” para os modelos discretos de infecção pelo HIV

*“Num lugarejo distante existia um pastor e um rebanho de ovelhas. Um homem chegou e perguntou, “Se eu adivinhar o número correto de ovelhas em seu rebanho eu posso ficar com uma delas?” O pastor disse, “Por favor tente”. O homem respondeu, “ 83”. Espantado diante da resposta o pastor falou, “Este é o número correto”. O homem pegou um dos animais e já ia distante quando o pastor perguntou, “ Se eu adivinhar sua profissão você me devolve a ovelha ? ”. O homem disse, “Por favor tente”. Imediatamente o pastor respondeu, “Biólogo matemático”. O homem retrucou, “Como você adivinhou?”- “ Você pegou meu cachorro””*

Anônimo

### 4.1 Definição das equações de “campo médio”

Nos capítulos 2 e 3 investigamos a aplicação do modelo de infecção para o HIV em duas e três dimensões analisando aspectos relacionados à sua robustez face à variação de parâmetros e da topologia. Neste estudo mostramos a existência de singularidades na dinâmica das concentrações, devido a estruturas formadas ao longo da evolução do sistema, justificando-as por regras de interações locais. Como foi bem observado no capítulo 2, o comportamento da dinâmica não foi alterado significativamente ao mudarmos de rede quadrada para triangular, principalmente com respeito a infecção primária e ao período de latência clínica . Por outro lado os resultados na rede cúbica

foram bem diferentes, indicando que na forma como foi adaptado, o modelo descreve uma dinâmica com três estágios, mas não é capaz de reproduzir a mesma escala de tempo obtida nos casos anteriores.

Neste capítulo estamos interessados numa abordagem um pouco diferente, onde aspectos locais da dinâmica não serão levados em conta. Analisaremos o comportamento global das concentrações apenas do ponto de vista das regras do autômato, sem nos focarmos na interação espacial entre células. Nosso objetivo, neste tipo de análise, é observar de que forma o sistema chega ao estado estacionário tão bem caracterizado através dos gráficos das concentrações e dos desvios das mesmas nos três casos estudados (redes quadrada, triangular e cúbica). Como analisaremos apenas as equações de evolução das densidades dos tipos de célula, sem levar em conta flutuações, denominamos esta abordagem de “campo médio” em analogia ao “espírito” da aproximação de campo médio para sistemas magnéticos [86]. Numa primeira etapa vamos deduzir as equações de evolução das densidades dos diferentes tipos de célula a partir das regras do autômato e em seguida vamos analisar suas soluções tanto do ponto de vista “estático” como do ponto de vista “dinâmico”.

Inicialmente vamos generalizar alguns parâmetros estudados anteriormente, para que nosso tratamento possa ter validade em qualquer dimensão. Admitiremos respectivamente tempos  $\tau_a$  e  $\tau_b$ , para que células infectadas A evoluam para infectadas B e para que estas, se tornem células mortas. Com isso introduzimos estágios diferentes de células do mesmo tipo. Além disso, vamos incorporar a informação a respeito da dimensão topológica do problema em seu número total de vizinhos. Assim nossas células terão um total de  $k$  vizinhos, de forma que o número de vizinhos infectados A e B, necessários para infectar uma célula saudável sejam respectivamente  $R_a$  e  $R_b$ . A concentração inicial de células contaminadas ( $p_{hiv}$ ), bem como as probabilidades de regeneração ( $p_{reg}$ ) e de infecção ( $p_{infec}$ ) seguem definidas assim tal nos capítulos 2 e 3. Podemos agora determinar as equações básicas que regem cada tipo de célula, em cada passo de tempo  $t$ .

Denominaremos por  $D_A(t)$  e  $D_B(t)$  a concentração total de células infectadas A e B, respectivamente, dadas pela soma das concentrações de células infectadas nos diversos estágios, isto é :

$$D_a(t) = D_{a1}(t) + D_{a2}(t) + \cdots + D_{a\tau_a}(t) = \sum_{i=1}^{\tau_a} D_{ai}(t) \quad (4.1a)$$

$$D_b(t) = D_{b1}(t) + D_{b2}(t) + \cdots + D_{b\tau_b}(t) = \sum_{j=1}^{\tau_b} D_{bj}(t) \quad (4.1b)$$

$$D_s(t) + D_a(t) + D_b(t) + D_m(t) = 1 \quad (4.1c)$$

Note que a última equação do conjunto 4.1, abaixo, descreve simplesmente a conservação do número total de células no sistema, ou do ponto de vista computacional apenas a normalização da quantidade de células. O próximo passo é determinar a probabilidade de uma célula se infectar por contato, ou seja, qual a probabilidade  $f$  de que uma célula se infecte por ter entre seus  $k$  vizinhos,  $R_a$  células infectadas A e/ou  $R_b$  células infectadas B. Observe que estas probabilidades não são excludentes e devem depender da densidade de células infectadas no passo de tempo em questão. Um simples exame das possíveis combinações nos leva às expressões abaixo,

$$f = f_a + f_b - f_a f_b \quad (4.2a)$$

$$f_a = \sum_{l=R_a}^k \binom{k}{l} D_a^l (1 - D_a)^{k-l} \quad (4.2b)$$

$$f_b = \sum_{m=R_b}^k \binom{k}{j} D_b^l (1 - D_b)^{k-j} \quad (4.2c)$$

onde  $f_a$  é a probabilidade de existirem pelo menos  $R_a$  células infectadas A e  $f_b$  de existirem pelo menos  $R_b$  células infectadas B, na vizinhança de uma célula saudável. As equações de evolução das concentrações no instante  $(t+1)$  são calculadas a partir das concentrações no instante  $t$ . As células saudáveis no instante  $(t+1)$ , são oriundas de células saudáveis que não possuíam vizinhos infectadas A ou B e de células mortas que se regeneraram não infectadas. As células infectadas A, da primeira geração surgem de células saudáveis que possuíam vizinhos infectados e de células mortas que regeneraram-se infectadas. As concentrações de células intermediárias infectadas A e B, estão acopladas à concentração da geração antecessora. A população de células mortas é composta por células infectadas B do último estágio e por células mortas que não se regeneraram. O conjunto de equações que descreve esta evolução. é dado por:

$$D_s(t+1) = (1 - f)D_s(t) + p_{reg}(1 - p_{infec})D_m(t) \quad (4.3a)$$

$$D_{a1}(t+1) = fD_s(t) + p_{reg}p_{infec}D_m(t) \quad (4.3b)$$

$$D_{a2}(t+1) = D_{a1}(t) \quad (4.3c)$$

$$D_{a3}(t+1) = D_{a2}(t) \quad (4.3d)$$

$$\vdots$$

$$D_{b1}(t+1) = D_{a\tau_a}(t) \quad (4.3e)$$

$$D_{b2}(t+1) = D_{b1}(t) \quad (4.3f)$$

$$D_{b3}(t+1) = D_{b2}(t) \quad (4.3g)$$

$$\vdots$$

$$D_{b\tau_b}(t+1) = D_{b\tau_b-1}(t) \quad (4.3h)$$

$$D_m(t+1) = D_{b\tau_b}(t) + (1 - p_{reg})D_m(t) \quad (4.3i)$$

Nosso estudo se resume então a resolver este sistema de equações com a seguinte condição inicial,  $D_s(t=0) = 1 - p_{hiv}$ ,  $D_{a1}(t=0) = p_{hiv}$ , com todas as demais concentrações nulas.

## 4.2 Solução de equilíbrio

Nosso objetivo é procurar soluções para as concentrações no estado estacionário, onde a densidade populacional média de cada estado, mantenha-se constante. Ou seja, no limite em que o tempo seja muito grande não ocorra variação nas concentrações. Para isso impomos que a variação entre as concentrações entre dois tempos subsequentes seja nula. Uma análise mais cuidadosa das equações 4.3 revela que as concentrações dos diferentes estágios de células infectadas A e B, devem ser iguais no estado estacionário. Assim podemos reescrever o conjunto de equações, como se segue :

$$p_{reg}(1 - p_{infec})D_m - D_s = 0 \quad (4.4a)$$

$$p_{reg}p_{infec}D_m + fD_s - D_{a1} = 0 \quad (4.4b)$$

$$D_{a1} = D_{a2} = \dots = D_{a\tau_a} = D_{b1} = D_{b2} = \dots = D_{b\tau_b} \quad (4.4c)$$

$$D_{b\tau_b} - p_{reg}D_m = 0 \quad (4.4d)$$

Como a fração de células infectadas se distribuem igualmente sobre todos os estágios infectados A e B, podemos escrever a concentração total de infectadas como função apenas de um estágio, por comodidade escrevemos em função de  $D_{b\tau_b}$ . Aliada às equações em 4.4, tomamos a equação (4.1c) para normalização, reescrevendo então uma expressão geral para a concentração de cada tipo de célula.

$$D_i = \overbrace{(\tau_a + \tau_b)}^{\tau} D_{b\tau_b} = \frac{\tau f p_{reg}}{(1 - p_{infec})p_{reg} + f(1 - \tau p_{reg})} \quad (4.5a)$$

$$D_s = \frac{(1 - p_{infec})p_{reg}}{(1 - p_{infec})p_{reg} + f(1 - \tau p_{reg})} \quad (4.5b)$$

$$D_m = \frac{f}{(1 - p_{infec})p_{reg} + f(1 - \tau p_{reg})} \quad (4.5c)$$

Neste contexto observamos que as densidades de cada população são dadas como função de  $f$ , a probabilidade de que uma célula possua  $R_a$  e/ou  $R_b$  vizinhos infectados A e B, respectivamente; como já vimos anteriormente, esta probabilidade depende das concentrações. Em outras palavras obtivemos de forma indireta uma equação auto-consistente para as densidades, bastando encontrarmos uma expressão fechada para a probabilidade  $f$  em função de  $D_{b\tau_b}$ , que a partir de agora passaremos a chamar de  $x$ . Reescrevendo as expressões 4.2 em termos de  $x$ ,  $\tau_a$ ,  $\tau_b$  e da vizinhança das células  $(k, R_a, R_b)$ , obtemos:

$$f(x) = 1 - \sum_{l=0}^{(R_a-1)} \sum_{m=l}^{(l+R_b-1)} \binom{k}{l} \binom{k}{m-l} \tau_a^l \tau_b^{m-l} x^m (1 - \tau_a x)^{k-l} (1 - \tau_b x)^{k+l-m} \quad (4.6a)$$

Reescrevendo a equação 4.5a, em sua forma polinomial mais simples, explicitando os parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  relevantes em sua resolução podemos determinar  $x$  numericamente e conseqüentemente  $f(x)$ , obtendo as concentrações de cada estado no equilíbrio.

$$f(x)(\beta x - 1) + \alpha x = 0 \quad (4.7a)$$

$$\alpha = (1 - p_{infec}) \quad ; \quad \beta = \frac{(1 + \tau p_{reg})}{p_{reg}} \quad (4.7b)$$

Nas tabelas a seguir exibimos os parâmetros utilizados na resolução da equação polinomial 4.7(a) e os valores das concentrações determinados a partir do tratamento de campo médio. Perceba na tabela 4.2 que, independente da dimensão ou do tipo de rede, os valores obtidos para as concentrações de células mortas ( $D_m$ ), infectadas ( $D_i$ ) e saudáveis ( $D_s$ ) são similares àqueles obtidos via simulação de computacional (ver tabela 4.3) dentro do intervalo de erro considerado deste último método.

$k$ (Tipo de Rede)	$p_{reg}$	$p_{infec}$	$(R_a, R_b)$	$(\tau_a, \tau_b)$
$k = 8$ (Quadrada)	0.99	$10^{-5}$	(1,4)	(4,1)
$k = 6$ (Triangular)	0.99	$10^{-5}$	(1,3)	(4,1)
$k = 26$ (Cúbica)	0.99	$10^{-6}$	(1,13)	(4,1)

Tabela 4.1: Parâmetros utilizados no cálculo dos valores estacionários das densidades via aproximação de “campo médio” e através de simulação computacional

	Rede Quadrada	Rede Triangular	Rede Cúbica
$D_s$	0.1428	0.1428	0.1426
$D_i$	0.7131	0.7131	0.7131
$D_m$	0.1441	0.1441	0.1441

Tabela 4.2: Concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário segundo, método de “campo médio”

	Rede Quadrada	Rede Triangular	Rede Cúbica
$D_s$	$0.1432 \pm 0.0051$	$0.1454 \pm 0.0128$	$0.1425 \pm 0.0008$
$D_i$	$0.7127 \pm 0.0042$	$0.7109 \pm 0.0106$	$0.7134 \pm 0.0015$
$D_m$	$0.1440 \pm 0.0009$	$0.1436 \pm 0.0023$	$0.1442 \pm 0.0009$

Tabela 4.3: Concentrações de células saudáveis, infectadas e mortas no estado estacionário segundo simulação computacional

### 4.3 Comparação dos resultados de campo médio com o modelo automato celular

Nesta seção, pretendemos dar ênfase a três métodos distintos de determinar o valor das concentrações no estado estacionário. O primeiro trata-se de um processo iterativo do conjunto de equações 4.3. O segundo método é o campo médio usual já discutido na seção 4.2 e o terceiro e último trata-se da própria simulação desenvolvida nos capítulos 2 e 3. Como observamos no final da seção 2.3.2, os valores das concentrações finais estão relacionados com o número de frentes de onda de cada estado quando a rede está totalmente recoberta. Vimos ainda que este número depende do parâmetro  $\tau$ , tempo em que uma célula permanece no estado infectado A. Assim é natural perguntarmos se o método de "campo médio" é sensível a tal parâmetro.

Na figura 4.1, temos o resultado da comparação dos diversos métodos citados acima no cálculo das densidades de células saudáveis ( $D_s$ ) infectadas ( $D_i$ ) e mortas ( $D_m$ ) e sua dependência com  $\tau$ , mantendo todos os demais parâmetros fixos. As barras de erro no caso da simulação se referem ao conjunto de 1000 amostras utilizadas. Perceba que os valores das concentrações de células saudáveis e mortas são bastante próximos e que estes possuem o mesmo comportamento com  $\tau$ , decrescendo monotonicamente de um valor próximo de 20% até 11%, enquanto que a densidade de infectadas caminha no sentido oposto aumentando de 60% até 77%, confirmando a estimativa do recobrimento da rede pelas frentes de onda.

É interessante lembrar que em nosso modelo a fração final de células mortas depende de dois parâmetros, o tempo em que uma célula permanece no estado infectado B, uma vez que estas células serão eliminadas pelo organismo dando origem às células mortas, e a probabilidade de regeneração de uma célula morta  $p_{reg}$ . Na figura 4.2, mostramos o comportamento da concentração final de todos os estados como função de  $p_{reg}$  para um conjunto de 500 amostras. Como deveríamos esperar, a quantidade de células mortas presentes no sistema diminui consideravelmente quando nos aproximamos da probabilidade 1 para regeneração, pois nessa circunstância poucas células permaneceram mortas. Por outro lado, a fração de células sobreviventes será distribuída entre as células saudáveis e infectadas, daí o aumento destas concentrações.

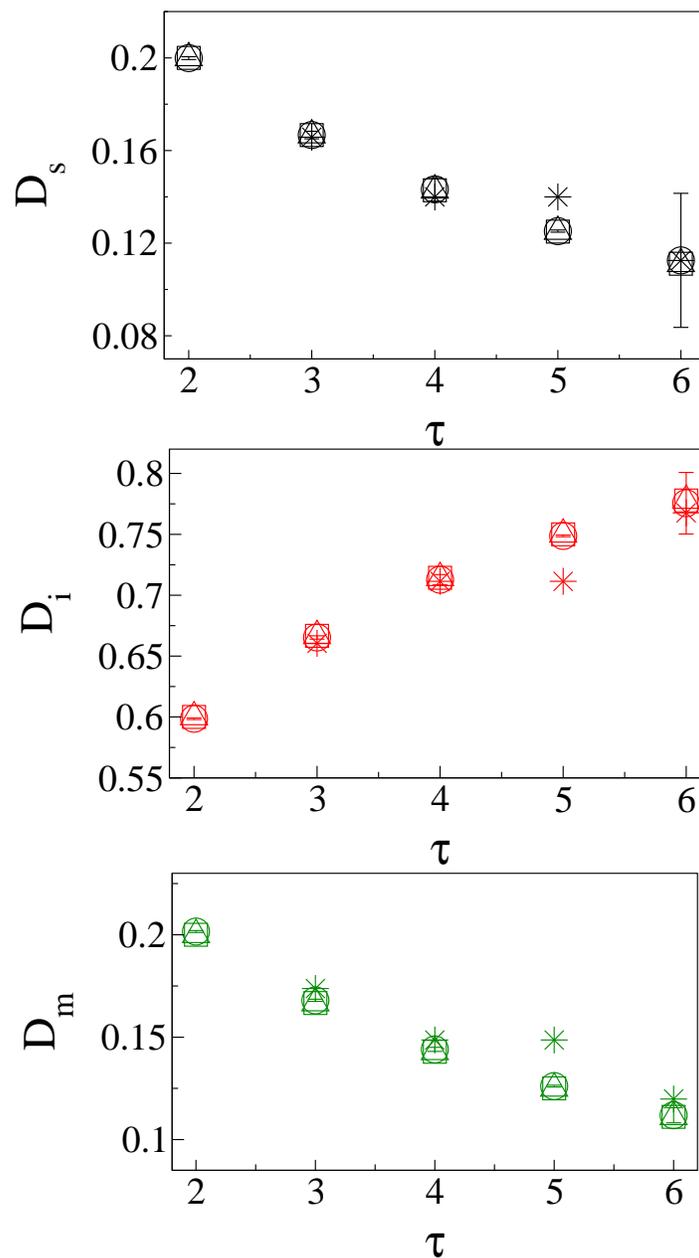


Figura 4.1: Concentrações no estado estacionário em função de  $\tau$ . Campo médio *Quadrados abertos*, simulação em *círculos abertos*, campo médio por iteração em *asterisco* e estimativa das estruturas compactas em *triângulos abertos*.

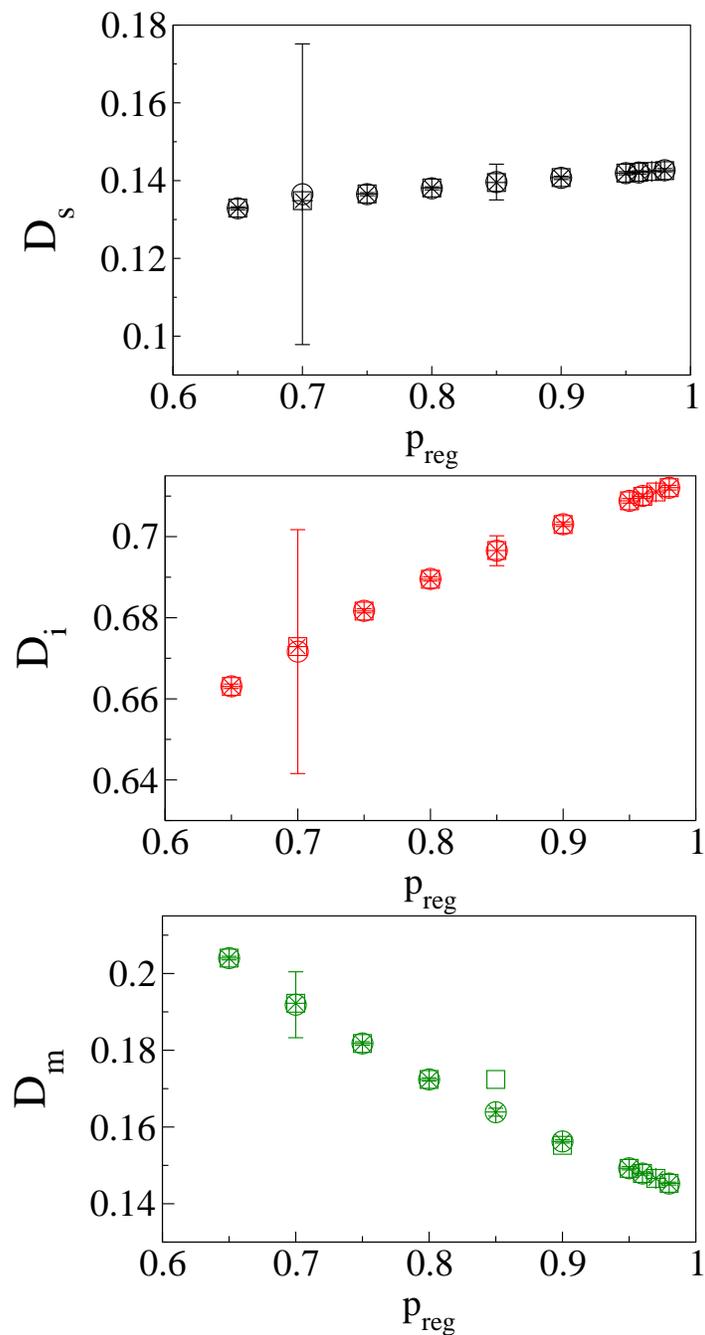


Figura 4.2: Concentrações no estado estacionário em função de  $p_{reg}$ . *Quadrados abertos* campo médio, *círculos abertos* simulação, *asterisco* campo médio iterado.

## Capítulo 5

# Conclusões, perspectivas e comentários finais

*“Peste bubônica, câncer, pneumonia  
Raiva, rubéola, tuberculose, anemia  
Rancor, cisticercose, cacumba, difteria  
Encefalite, faringite, gripe, leucemia  
O pulso ainda pulsa  
O pulso ainda pulsa ...”*

O Pulso - Titãs.

Nesta tese estudamos alguns aspectos na dinâmica da infecção pelo HIV utilizando para isto um modelo de autômato celular definido na rede quadrada proposto na referência [71] o qual reproduz qualitativamente os três estágios da dinâmica observados nos dados experimentais, quais sejam: o período da infecção primária (com escala de tempo da ordem de dias ou semanas), o período de latência clínica (com escala de tempo da ordem de meses a anos) e a posterior falência do sistema imunológico concomitante com o desenvolvimento da AIDS.

Nosso principal objetivo foi investigar a robustez do modelo, no âmbito do seu espaço de parâmetros dentro do intervalo de variação compatível com os dados experimentais, quanto a mudanças na topologia e na dimensionalidade da rede. Para isso, no capítulo 2, reproduzimos o padrão obtido no modelo original [71], elaborando novo código em linguagem C, e estudamos o comportamento do pico da infecção primária e o período de latência clínica fazendo variar alguns parâmetros do modelo. Em seguida, implementamos este modelo na rede triangular (2D), alterando a topologia das interações locais entre os autômatos e, no capítulo 3, generalizamos

---

o modelo para a rede cúbica (3D). Em ambos os casos o comportamento dinâmico com os três estágios do processo infeccioso é qualitativamente reproduzido em todo espaço dos parâmetros considerado, mostrando a robustez do modelo. Em seguida, no capítulo 4, analisamos este modelo através de um tratamento numérico-analítico onde desprezamos as correlações locais, no espírito da aproximação de campo médio, desenvolvida no estudo da transição de fase dos modelos magnéticos. Este estudo foi realizado visando comparar os resultados para as concentrações finais de equilíbrio obtidos através desta aproximação com aqueles obtidos com o modelo de autômatos celulares.

As diferentes análises sobre os parâmetros  $p_{hiv}$  e  $p_{infec}$ , os quais como vimos durante os capítulos 2 e 3, são, respectivamente, responsáveis pelas escalas de tempo da infecção primária e do período de latência, indicam que uma abordagem através de autômatos celulares é capaz de captar os distintos mecanismos de propagação da infecção. Obtivemos um comportamento tipo lei de potência para o período de infecção primária ( $t \sim (p_{hiv})^\alpha$ ) com os mesmos expoentes tanto na rede quadrada ( $\alpha = 0.47 \pm 0.01$ ) quanto na triangular ( $\alpha = 0.474 \pm 0.003$ ). Do mesmo modo conseguimos determinar que o parâmetro  $p_{infec}$  também se relaciona através de uma lei de potência com o período de latência, de forma muito similar para os dois tipos de redes. Isto indica que o período de latência clínica da doença depende fortemente dos mecanismos de inserção de novas células infectadas no sistema.

Por outro lado, vimos no capítulo 3 que, embora a infecção primária seja bem descrita pelo modelo na rede cúbica através de uma lei de potência com expoente  $\alpha = 0.29 \pm 0.01$  para o parâmetro  $p_{hiv}$ , o que concorda com os valores obtidos para as redes bidimensionais, o período de latência clínica médio é bastante afetado, quando comparado com as redes bidimensionais. A dependência do período de latência clínica com  $p_{infec}$  exibe um comportamento lei de potência com expoente  $\alpha = 0.40 \pm 0.01$  nas redes bidimensionais, e com expoente  $\alpha = 0.25 \pm 0.01$  na rede cúbica. Essa diferença impõe uma redução no valor médio do período de latência para valores da ordem de  $2 \sim 3$  anos no caso 3D em relação ao caso 2D (da ordem de  $6 \sim 7$  anos), considerando-se os mesmos parâmetros para o modelo. Isso se justifica porque o tempo de latência está associado à distância média entre as novas células infectadas que entram no sistema. Estas células são infectadas por outros mecanismos que não a propagação por contato, ou seja, corresponderiam as células vindas de outros compartimentos ou células imunocompetentes quiescentes que se tornam ativas.

Portanto, nosso estudo acerca da influência da topologia e da dimensionalidade da rede sobre o comportamento do modelo apresenta uma relevante mudança em relação ao período de latência clínica. Em todos os casos estudados vimos que

o período de latência está relacionado à formação de estruturas espaciais que aprisionam células saudáveis e lentamente comprometem o tecido linfático. São estas estruturas que são sensíveis à dimensionalidade da rede. Conforme discutido por Zorzenon dos Santos e Coutinho [71] estas estruturas podem ser associadas à formação de sincícios (figura 5.1) *in vivo*. Sincícios são aglomerados de células infectadas que se formam devido ao contato célula-célula que ocorre nos tecidos linfáticos. Estes aglomerados se formam normalmente em experimentos *in vitro* tais como os testes sorológicos onde sangue de um indivíduo não infectado é misturado ao sangue de um paciente infectado. A quantidade de aglomerados formados fornece uma estimativa do tempo de vida do paciente. Apesar da constatação destas estruturas em experimentos *in vitro*, até o momento não foi possível comprovar sua formação *in vivo*, por limitações experimentais. No entanto, em outras doenças como anemia em cavalos e encefalite, há evidências de que estes aglomerados se formem *in vivo* e que são responsáveis pela morte do hospedeiro [5, 14]. Neste sentido a influência dos agregados na dinâmica da infecção surge naturalmente do modelo de autômatos e sugere que uma investigação experimental da existência ou não destes agregados *in vivo* podem trazer novos dados na investigação da evolução da infecção pelo HIV.

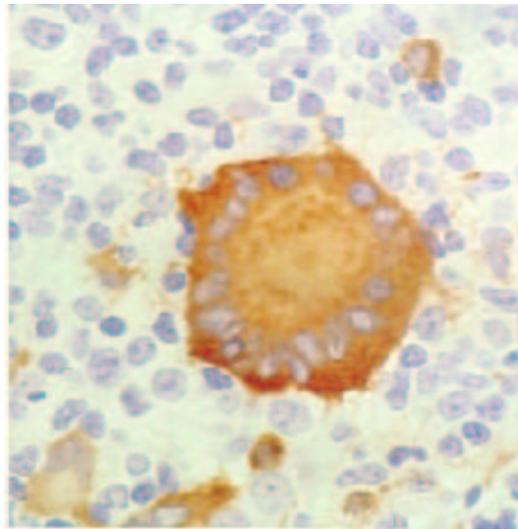


Figura 5.1: Microscopia eletrônica de um aglomerado de células infectadas (sincício)

No intuito de aprimorar a compreensão sobre a formação destas estruturas e de seu papel na permanência do vírus no organismo, seria interessante implementar este modelo numa rede sem a simetria quadrada, por exemplo. Numa primeira

aproximação, podemos considerar uma rede quadrada (2D) dividida em células como mostrada na figura 5.2. Cada célula é subdividida em 16 sub-células e a cada uma destas, associamos uma célula tipo T CD4<sup>+</sup> ou macrófago, sorteada a ocupar aleatoriamente qualquer uma das 16 posições possíveis. Neste caso a regra de atualização dependerá da vizinhança definida por um raio  $R$ . Esperamos com isto obter a formação de estruturas espaciais mais parecidas àquelas observadas experimentalmente. Uma segunda abordagem interessante do ponto de vista físico seria implementar o mesmo modelo numa rede com dimensão fractal  $D$  ( $2 \leq D \leq 3$ ), uma vez que como discutido nos capítulos 2 e 3 os nodos linfáticos possuem uma geometria fractal esponjosa embebida no espaço tridimensional.

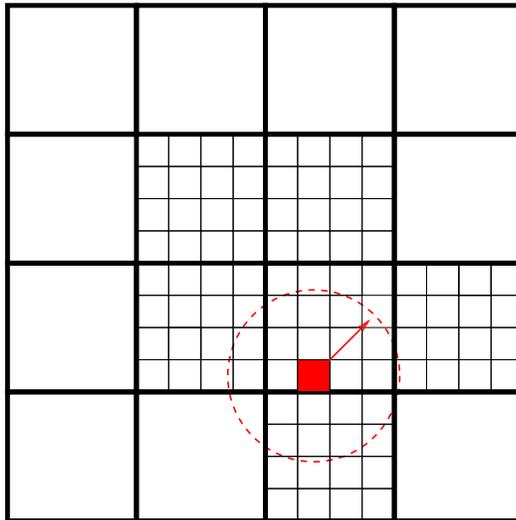


Figura 5.2: Rede com quebra de simetria, onde cada célula da rede quadrada está dividida em 16 partes. Note a célula em vermelho onde ressaltamos um raio de ação para sua vizinhança.

Outra importante perspectiva de desdobramento deste trabalho é investigar a distribuição para o período de latência para um grande número de amostras utilizando o modelo desenvolvido por Zorzenon dos Santos e Coutinho [71], pois como comentado no capítulo 1 uma das grandes questões não elucidadas na infecção pelo HIV é a grande variabilidade de períodos de latência clínica entre os pacientes infectados, acarretando numa distribuição com uma longa cauda. Estudos preliminares sobre esta distribuição dos períodos de latência (normalizado) indicam também uma distribuição com uma cauda longa. Estes resultados são apresentados no gráfico 5.3

para um conjunto de 10000 amostras, utilizando uma rede quadrada de  $900 \times 900$  sítios e com os mesmos parâmetros utilizados no gráfico 2.3 do capítulo 2.

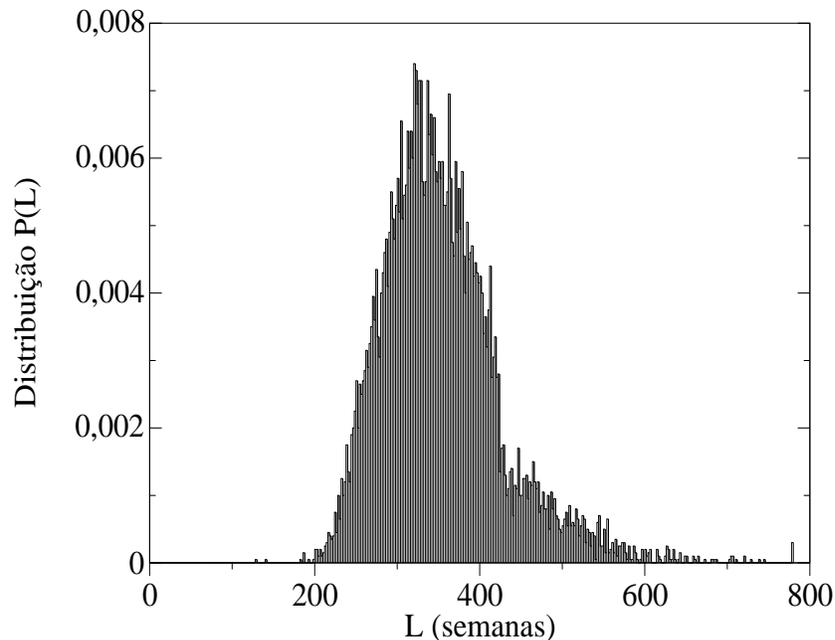


Figura 5.3: Distribuição de probabilidade para os períodos de latência obtidos para 10000 amostras numa rede quadrada  $L = 900$ , com os mesmos parâmetros utilizados no gráfico 2.3

Como podemos observar, a cauda da distribuição se estende sobre todo intervalo de tempo onde se tem relatado na literatura a existência de indivíduos infectados (soropositivos) que entretanto não desenvolveram a síndrome da imunodeficiência adquirida, como comentado no capítulo 1. Um estudo mais aprofundado dessa distribuição, em especial sua dependência com o parâmetro  $p_{infec}$  que governa a re-introdução de novas células infectadas no sistema, no modelo original e suas variantes poderá trazer informações relevantes para a compreensão da dinâmica da infecção pelo HIV.

# Apêndice A

## Cálculo da distância média $\bar{r}$ entre primeiros vizinhos em uma distribuição uniforme de partículas com densidade $n$

Neste apêndice, apresentaremos o cálculo analítico, devido a Chandrasekhar (1945) [87], para a distância média  $\bar{r}$  entre partículas primeiros vizinhos em uma distribuição uniforme com densidade constante  $n$  no espaço  $d$ -dimensional.

Seja, por definição,  $w(r)dr$  a probabilidade de que o primeiro vizinho de uma partícula arbitrária esteja a uma distância entre  $r$  e  $r + dr$ , isto é, confinado em casca hipersférica de raio  $r$  e espessura  $dr$ . Portanto, podemos escrever  $w(r)dr$  como o produto da probabilidade que não exista qualquer partícula na hiperesfera de volume  $V_d(r)$  pela probabilidade que exista pelo menos uma partícula entre as hipersuperfícies  $S_d(r)$  e  $S_d(r + dr)$ , ou seja,

$$w(r)dr = [1 - \int_0^r w(r')dr']nS_d(r)dr. \quad (\text{A.1})$$

Esta equação para  $w(r)$  pode ser transformada de sua forma integral acima para uma forma diferencial, como mostrado a seguir. Reescrevendo A.1 teremos,

$$\int_0^r w(r')dr' = 1 - \frac{w(r)}{nS_d(r)}$$

Derivando ambos os lados em relação a  $r$ ,

$$\frac{d}{dr} \left[ \int_0^r w(r') dr' \right] = -\frac{d}{dr} \left[ \frac{w(r)}{nS_d(r)} \right],$$

donde obtemos,

$$w(r) = -\frac{d}{dr} \left[ \frac{w(r)}{nS_d(r)} \right], \quad (\text{A.2})$$

que pode ser reescrita como

$$\frac{nS_d(r)}{w(r)} \frac{d}{dr} \left[ \frac{w(r)}{nS_d(r)} \right] = -nS_d(r) \quad (\text{A.3})$$

e, em seguida, integrada, obtendo-se:

$$\begin{aligned} \frac{w(r)}{nS_d(r)} &= A e^{-\int nS_d(r) dr} \\ w(r) &= A n S_d(r) e^{-\int nS_d(r) dr} \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

Note na equação anterior que a constante de integração  $A$ , pode ser determinada por normalização da probabilidade  $w(r)$ . Para calcular a integral que aparece no argumento da função exponencial podemos utilizar as definições do volume e da área da superfície da hiperesfera de raio  $r$  na dimensão  $d$ , como função do volume da hiperesfera  $d$ -dimensional de raio unitário  $\Omega_d$  conforme segue abaixo:

$$\begin{aligned} V_d(r) &= \Omega_d r^d \\ S_d(r) &= \frac{dV_d(r)}{dr} = \Omega_d r^{(d-1)} d \end{aligned}$$

logo

$$\int nS_d(r) dr = V_d(r) = \Omega_d r^d$$

assim :

$$w(r) = A d n \Omega_d r^{(d-1)} e^{-n\Omega_d r^d} \quad (\text{A.5})$$

onde

$$\Omega_d = \frac{\pi^{d/2}}{\Gamma(d/2 + 1)}$$

Conforme mencionado acima, a constante A pode ser obtida por normalização, isto é:

$$\int_0^{\infty} w(r) dr = \int_0^{\infty} Adn\Omega_d r^{(d-1)} e^{-n\Omega_d r^d} dr = 1$$

$$Adn\Omega_d \int_0^{\infty} r^{(d-1)} e^{-n\Omega_d r^d} dr = 1 \Rightarrow A = 1$$

Assim, obtemos finalmente a expressão para a distribuição de probabilidade  $w(r)$  de encontrarmos o primeiro vizinho de uma partícula a uma distância entre  $r$  e  $r + dr$ :

$$w(r) = dn\Omega_d r^{(d-1)} e^{-n\Omega_d r^d} \quad (\text{A.6})$$

A distância média  $\bar{r}$  que corresponde ao primeiro momento desta distribuição é dada por:

$$\bar{r} = \int_0^{\infty} r w(r) dr = \int_0^{\infty} r dn\Omega_d r^d e^{-n\Omega_d r^d} \quad (\text{A.7})$$

Para resolver a integral acima façamos a seguinte transformação de variáveis:

$$y = n\Omega_d r^d$$

$$\frac{dr}{dy} = \frac{1}{(n\Omega_d)^{1/d}} y^{(1/d-1)}$$

obtendo,

$$\bar{r} = \frac{1}{(n\Omega_d)^{1/d}} \int_0^{\infty} y^{1/d} e^{-y} dy \Rightarrow \bar{r} = \frac{\Gamma(1/d + 1)}{\Omega_d^{1/d}} \frac{1}{(n)^{1/d}}$$

Substituindo o volume do hipersfera de raio unitário  $\Omega_d(r)$  por sua expressão geral em termos da função Gamma obtemos:

$$\bar{r} = \frac{\Gamma(1 + 1/d)(\Gamma(1 + d/2))^{1/d}}{\Gamma(1/2)}(n)^{-1/d} \quad (\text{A.8})$$

Para finalizar vamos calcular soluções particulares desta expressão para dimensões usuais:

**d=1**

$$\bar{r} = \frac{0.5}{n} \quad (\text{A.9})$$

**d=2**

$$\bar{r} = \frac{0.5}{\sqrt{n}} \quad (\text{A.10})$$

**d=3**

$$\bar{r} = \frac{0.55396\dots}{\sqrt[3]{n}} \quad (\text{A.11})$$

# Bibliografia

- [1] M. B. A. Oldstone. *Viruses, Plagues and History*. Oxford University Press, 4 edition, 1998.
- [2] B. G. Castro, H. G. Pereira, and E. A. de Castilho. AIDS - Síndrome de imunodeficiência adquirida. *Ciência Hoje*, **5**(27):26–37, 1986.
- [3] L. E. Hood, I. L. Weissman, W. B. Wood, and J. H. Wilson. *Immunology*, chapter **7**. The Benjamin/Clummings Publishing Company, INC., 2 edition, 1998.
- [4] I. Roitt, J. Brostoff, and D. K. Male. *Imunologia*, chapter **3**. Manole, 2 edition, 1989.
- [5] J. M. Coffin. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **176**:143, 1990.
- [6] M. A. Nowak and A.J. McMichael. How HIV Defeats the Immune System. *Scientific American*, pages 42–49, **august** 1995.
- [7] W. A. Haseltine and F. Wong-Staal. The Molecular Biology of the AIDS Virus. *Scientific American*, pages 34–42, **october** 1988.
- [8] R. A. Goldsby, T. J. Kindt, and B. A. Osborne. *Kuby - Immunology*, chapter **19**, pages 478–493. W. H. Freeman and Company, 4 edition, 2000.
- [9] G. Pantaleo, C. Graziosi, and A. S. Fauci. The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *The New England Journal of Medicine*, **328**(183):327–335, 1993.
- [10] J. M. Coffin. HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis, and Therapy. *Science*, **267**:483–489, 1996.

- 
- [11] M. Jr. Piatak and M. S. Saag et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*, **259**:1749–1754, 1993.
- [12] E. S. Daar and T. Moudgil et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *The New England Journal of Medicine*, **324**:961–964, 1991.
- [13] S. J. Clark and M. S. Saag et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, **324**:954–960, 1991.
- [14] J. M. Coffin. HIV population dynamics in vivo : implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science*, **267**:483–489, 1995.
- [15] Y. Cao, L. Quin, and L. Zhang et al. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *The New England Journal of Medicine*, **332**:201–208, 1995.
- [16] H. W. Sheppard, W. Lang, and M. S. Asher et al. The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+T - cells levels. *AIDS*, **7**:1959–1966, 1993.
- [17] G. Pantaleo, S. Menzo, and M. Vaccarezza et al. Studies in subjects with long-term non-progressive human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine*, **332**:209–216, 1995.
- [18] J. C. Learmont, A. F. Geczy, and J. Mills et al. Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with attenuated strain of HIV-1. a report from the Sydney Blood Bank Cohort. *The New England Journal of Medicine*, **340**:1715–1722, 1999.
- [19] A. R. Lifson, S. P. Buchbinder, and H. W. Sheppard et al. Long-term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal cd4+ lymphocyte counts immunologic and virologic characteristics. *Journal of Infectious Diseases*, **163**:959–965, 1991.
- [20] J. Phair, L. Jacobson, and R. Detels et al. Acquired immune deficiency syndrome occurring within 5 years of infection with human immunodeficiency virus type 1: the multicenter AIDS cohort study. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome*, **5**:490–496, 1992.

- 
- [21] G. Pantaleo and C. Graziozi et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, **362**:355–358, 1993.
- [22] D. D. Ho, A. U. Neumann, and A. S. Perelson et al. Rapid turnover of plasma virions and cd4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, **373**:123–126, 1995.
- [23] X. Wei, S. K. Gosh, and M. E. Taylor et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, **373**:117–122, 1995.
- [24] E. Pennisi and J. Cohen. Eradicating HIV From a Patient : Not Just a Dream ? *Science*, **272**:1884, 1996.
- [25] T. Beardsley. *In Focus: HIV's Achille's Heel*. *Scientific American*, pages 10–11, **september** 1996.
- [26] S. Merrill. *Modeling the interaction of HIV with cells of the immune response*, volume **83**, chapter Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology, pages 371–385. Springer-Verlag, 1989.
- [27] M. A. Nowak and R. M. May. *Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford - University Press, 2000.
- [28] M.A. Nowak and R. M. May. Mathematical biology of HIV infections : Antigenic variation and diversity threshold. *Mathematical Biosciences*, **106**:1–21, 1991.
- [29] R. M. Anderson and R.M. May. *Complex dynamical behavior in the interaction between HIV and immune system*, chapter Cell to Cell Signalling: From Experiments to Theoretical Models, pages 335–349. Academic Press, 1989.
- [30] R. J. de Boer and A. S. Perelson. Target cell limited and immune control models of HIV infection: A comparison. *Journal of Theoretical Biology*, **190**, 1998.
- [31] P. W. Nelson, James D. Murray, and Alan S. Perelson. A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Mathematical Biosciences*, **163**:210–215, 2000.
- [32] J. K.Kelly. Replication Rate and Evolution in the Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Theoretical Biology*, **267**:359–364, 1996.

- 
- [33] D. E. Kirschner. Using Mathematics to Understand Immune Dynamics. *Notices of the AMS*, **43**(2):191–202, 1996.
- [34] D. Kirschner, G. F. Webb, and Miles Cloyd. Model of HIV-1 Disease Progression Based on Virus-induced Lymph Node Homing and Homing-Induced Apoptosis of CD4+ Lymphocytes. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome*, **24**:352–362, 2000.
- [35] J. von Neumann. *Cerebral Mechanisms in Behavior: The Hixon*, chapter The general and logical theory of automata, pages 1–32. Wiley, 1951.
- [36] S. Ulam. On some mathematical problems connected with patterns of growth of figures. *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, **14**:215–224, 1962.
- [37] J. von Neumann. *University of Illinois Lectures on Theory and Organization of Complicated Automata*, chapter Theory of Self-Reproducing Automata. A. W. Burkus, 1966.
- [38] A. M. Turing. On computable numbers with application to the entscheidungsproblem. *Proc. London Math Soc. Ser.*, **42**:230–265, 1936.
- [39] M. Gardner. Mathematical Games: The Fantastic Combinations of John Conway’s New Solitaire Game ‘Life’. *Scientific American*, **224**(4):120–123, 1970.
- [40] João Batista Crispiniano Garcia. Amassamento e o problema da fragmentação no jogo da vida, 1992. Dissertação de mestrado orientada pelo prof. Marcelo Andrade de Filgueiras Gomes.
- [41] M. A. F. Gomes, T. R. M. Sales, J. B. C. Garcia, T. I. Jyh, and T. I. Ren. On the game of life: population and its diversity. *Physica A*, **197**:604–610, 1993.
- [42] M. A. F. Gomes, J. B. C. Garcia, T. I. Jyh, T. I. Ren, and T. R. M. Sales. Nonlinear dynamics of the cellular automaton game of life. *Physical Review E*, **48**(5):3345–3351, 1993.
- [43] Kathia Mariane Fehsenfeld. Aspectos da dinâmica não-linear do autômato celular jogo da vida., 1996. Dissertação de mestrado orientada pelo prof. Marcelo Andrade de Filgueiras Gomes.
- [44] S. Wolfram. Statistical mechanics of celular automata. *Reviews of Modern Physics*, **55**(3):601–644, 1983.

- 
- [45] N. Margolus and T. Toffoli. Cellular automata machines. *Complex Systems*, **1**:967, 1987.
- [46] H. Chen, S. Chen G. Doolen, and Y. C. Lee. Simple lattice gas models for waves. *Complex Systems*, **2**:259–267, 1988.
- [47] D. R. Franceschetti, B.W. Campbell, and J.W. Hamneken. Hamming nets, Ising sets, cellular automata, neural nets and random walks. *American Journal of Physics*, **61**:50–53, 1992.
- [48] Z. Olami, H. J. S. Feder, and K. Christensen. *Physical Review Letters*, **68**:1244, 1992.
- [49] R. Axtell and J. M. Epstein. *Growing Artificial Societies: Social Science from the Bottom Up*. MIT Press, 1996.
- [50] M. J. Phipps. *Individual-Based Models and Approaches in Ecology: Populations, Communities and Ecosystems*, chapter From local to global: the lesson of cellular automata, pages 165–187. Deangelis, D.L. and L.J. Gross, Chapman and Hall, 1992.
- [51] P. Bak, K. Cheng, and C. Tang. A forest-fire model and some thoughts on turbulence. *Physics Letters*, **147**:297–300, 1990.
- [52] B. Mdor and W. Freedman. Computer simulations of the Belousov-Zhabotinskii reaction. *Science*, **222**:615, 1983.
- [53] P. Bak, C. Tang, and K. Wiesenfeld. "Self-organized criticality: an explanation of 1/f noise". *Physical Review Letters*, **59**:381–384, 1987.
- [54] P. Bak and K. Cheng. "Self-organized criticality". *Scientific American*, pages 46–53, january 1991.
- [55] Andrew Ilachinski. *Cellular Automata - A Discrete Universe*. World Scientific, 2001.
- [56] S. S. Manna and D. Stauffer. Systematics of transitions of square-lattice cellular automata. *Physica A*, **162**:176–186, 1990.
- [57] R. W. Gerling. Classification of three-dimensional cellular automata. *Physica A*, **162**:187, 1990.

- 
- [58] R. W. Gerling. Classification of triangular and honeycomb cellular automata. *Physica A*, **162**:196, 1990.
- [59] C. G. Langton. "Studying artificial life with cellular automata". *Physica D*, **22**:120, 1986.
- [60] C. G. Langton. "Computation at the edge of chaos: phase transitions and emergent computation". *Physica D*, **24**:12, 1990.
- [61] M. Kaufman, J. Urbain, and R. Thomas. Towards a logical analysis of the immune response. *Journal of Theoretical Biology*, **114**:527, 1985.
- [62] G. Weisbuch and H. Atlan. Control of the immune-response. *Journal of Physics A: Mathematics and General*, **21**:L189, 1988.
- [63] R. B. Pandey and D. Stauffer. Immune-response via interacting 3-dimensional network of cellular automata. *J. Phys. (France)*, **50**:1, 1989.
- [64] D. Stauffer and G. Weisbuch. High-dimensional simulation of the shape-space model for the immune-system. *Physica A*, **180**:42, 1992.
- [65] R. M. Zorzenon dos Santos. Transient times and periods in the high-dimensional shape-space model for immune systems. *Physica A*, **196**:12, 1993.
- [66] R. M. Zorzenon dos Santos and A. T. Bernardes. The stable chaotic transition on cellular-automata used to model the immune repertoire. *Physica A*, **219**:1, 1995.
- [67] A. T. Bernardes and R. M. Zorzenon dos Santos. Immune network at the edge of chaos. *Journal of Theoretical Biology*, **186**:173, 1997.
- [68] R. M. Zorzenon dos Santos and A. T. Bernardes. Immunization and aging: A learning process in the immune network. *Physical Review Letters*, **81**:3034, 1998.
- [69] T. Tomé and J.R. Drugowich de Felício. Probabilistic cellular automaton describing a biological immune system. *Physical Review E*, **53**:3976, 1996.
- [70] R. M. Zorzenon dos Santos. *Annual Reviews of Computational Physics*, chapter Immune Responses: Getting Close to Experimental Results with Cellular Automata Models, pages 159–202. World Scientific Publishing Company, 1999.

- 
- [71] R. M. Zorzenon dos Santos and S. Coutinho. Dynamics of the HIV Infection : *a celular automata approach*. *Physical Review Letters*, **87**:168102, 2001.
- [72] R. B. Pandey. Cellular automata approach to interacting cellular network models for the dynamics of cell population in early HIV infection. *Physica A*, **179**:442–470, 1991.
- [73] A. Mielke and R. B. Pandey. A computer simulation study of cell population in a fuzzy interaction model for mutating HIV. *Physica A*, **251**:430, 1998.
- [74] R. Mannion, H. Ruskin, and R. B. Pandey. Effect of cellular mobility on immune response. *Physica A*, **283**:447–450, 2000.
- [75] R. Mannion, H. J. Ruskin, and R. B. Pandey. A monte carlo approach to population dynamics of cells a HIV immune response model. *Theory in Biosciences*, **119**:145, 2000.
- [76] A. I. Spira, P. A. Marx, and B. K. Patterson et al. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal of simiam immunodeficiency into rhesus macaques. *Journal of Experimental Medicine*, **183**:215–225, 1996.
- [77] J. P. Zoetsweij and A. Blauvelt. HIV-Dendritic cell interactions promote efficient viral infection of t cells. *Journal of Biomedical Science*, **5**:253–259, 1998.
- [78] J. Hu, M. B. Gardner, and C. J. Miller. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *Journal of Virology*, **74**:6087–6095, 2000.
- [79] P. Cameron, M. Pope, A. Granelli-Piperno, and R. M. Steinman. Dendritic cells and the replication of HIV-1. *Journal of Leukocyte Biology*, **59**:158–171, 1996.
- [80] S. C. Knight. Bone-marrow-derived dendritic cells and the pathogenesis of AIDS. *AIDS*, **10**:807–817, 1996.
- [81] R. M. Steinman. DC-SIGN: a guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell*, **100**:491–494, 2000.
- [82] D. J. Steckel. The role of inter-cellular adhesion in the recirculation of T lymphocytes. *Journal of Theoretical Biology*, **186**:491, 1997.

- 
- [83] D. J. Steckel et al. A model of lymphocyte recirculation. *Immunology Today*, **18**:216, 1997.
- [84] S. M. Schnittman et al. The reservoir for hiv-1 in human peripheral-blood is a T-cell that maintains expression of CD4. *Science*, **245**:305, 1998.
- [85] S. M. Schnittman et al. Increasing viral burden in CD4+ T-cells from patients with human-immunodeficiency-virus (HIV) infection reflects rapidly progressive immunosuppression and clinical-disease. *Annals of Internal Medicine*, **113**:438, 1990.
- [86] H. E. Stanley. *Phase Transitions and Critical Phenomena*. Clarendon Press - Oxford, 1971.
- [87] S. Chandrasekhar. *Stochastic problems in physics and astronomy*.