

ESTIMATIVA DE PARÂMETROS EM MODELOS DE DINÂMICA DE HIV POR OTIMIZAÇÃO

Data de aceite: 01/09/2023

Ronaldo da Silva Cardoso

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (PPGEP)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6895271066855626>

Mailson Batista de Vilhena

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação de Engenharia de Recursos Naturais da Amazônia (PRODERNA)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/0383588164193085>

Josiel Lobato Ferreira

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (PPGEP)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/0187722217624180>

Bruno Marques Viegas

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (PPGEP)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/1196600058247902>

Emanuel Negrão Macêdo

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (PPGEP)
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/8718370108324505>

RESUMO: A aplicação de modelos matemáticos na área de epidemiologia está em pleno desenvolvimento. Neste trabalho, estimou-se os valores dos parâmetros de dois modelos matemáticos da dinâmica do vírus HIV. O primeiro modelo representa a dinâmica do vírus HIV a longo prazo e o segundo representa a dinâmica das variáveis de estado a curto prazo. Os parâmetros dos modelos foram estimados utilizando os seguintes métodos de otimização do *software* Mathematica: Evolução Diferencial, Nelder Mead e Recozimento Simulado. Os modelos matemáticos foram representados em termos das variáveis de estado de células não infectadas, células infectadas e partículas virais livres, sendo as células infectadas classificadas como infectadas produtivamente e latentemente. Os resultados obtidos neste trabalho foram comparados com medidas simuladas

e modelos da literatura, cujos resultados obtidos apresentaram uma boa concordância e permitiram a análise da dinâmica do vírus, verificando os métodos de otimização utilizados neste trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Dinâmica do HIV, Otimização, Sistemas de EDOS, Modelos Compartmentados, Estimativa de Parâmetros.

PARAMETER ESTIMATION IN HIV DYNAMICS MODELS BY OPTIMIZATION

ABSTRACT: The application of mathematical models in the field of epidemiology is in full development. In this study, parameter values for two mathematical models of HIV virus dynamics were estimated. The first model represents the long-term dynamics of the HIV virus, while the second represents the short-term dynamics of state variables. The model parameters were estimated using the following optimization methods in Mathematica software: Differential Evolution, Nelder-Mead, and Simulated Annealing. The mathematical models were represented in terms of status variables for uninfected cells, infected cells, and free viral particles, with infected cells classified as productively and latently infected. The results obtained in this study were compared with simulated measures and models from the literature. The obtained results showed good agreement and allowed for the analysis of virus dynamics, verifying the optimization methods used in this study.

KEYWORDS: HIV Dynamics, Optimization, EDOS Systems, Compartmentalized Models, Estimate Parameters.

1 | INTRODUÇÃO

Modelos matemáticos, na área médica, são utilizados para estudar, entre outros objetivos, o comportamento de doenças infecciosas na população, planejamento e avaliação de programas de prevenção e controle, ensaios clínicos e análise custo-benefício de intervenções. Esses modelos podem, inclusive, projetar como as doenças infecciosas evoluem ao longo do tempo, podendo prever os padrões evolutivos da dinâmica de uma doença em populações. Esses modelos têm sido usados para estudar a dinâmica da infecção pelo HIV há décadas, fornecendo informações sobre os impactos potenciais de intervenções que são difíceis de medir empiricamente por questões de tempo, logística ou ética (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Como uma doença infecciosa que ainda está sendo estudada, o que representa uma séria ameaça à saúde e segurança pública, o HIV precisa realizar uma extensa pesquisa científica para encontrar uma cura completa e tratamento médico. O principal método de pesquisa na comunidade científica atualmente é analisar e estudar as propriedades dinâmicas da AIDS usando conhecimentos e métodos de outras disciplinas. Nesse sentido, a modelagem matemática do HIV/AIDS pode identificar melhor o comportamento dinâmico do vírus no corpo, obter informações sobre a patogênese da doença e encontrar maneiras eficazes de controlar a doença (QI e MENG, 2021).

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo analisar o comportamento da

dinâmica do vírus HIV através de diferentes modelos matemáticos, cujos parâmetros importantes da dinâmica serão avaliados através de suas estimativas por diferentes métodos de otimização, pois diante da previsão realizada com os modelos será possível contribuir com informações sobre a dinâmica do vírus do HIV para o tratamento da síndrome.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Modelo 1 – Alan S. Perelson, Denise E. Kirschner e Rob de Boer – 1993

O primeiro modelo a ser analisado tem como variáveis de estado as células saudias, T_{ni} , células infectadas latentemente, T_{il} , células infectadas produtivamente, T_{ip} , e as partículas virais livres, V .

Conforme observa-se na Figura 1, neste modelo, o balanço de células saudias é realizado através da contabilização de células saudias produzidas pelo timo a uma taxa s , e cada célula produzida pelo timo, quando em contato com o antígeno, se reproduz a uma taxa, $p T_{ni} f(T_{ni}, T_{il}, T_{ip})$, em que $f(T_{ni}, T_{il}, T_{ip}) = \left(1 - \frac{T_{ni} + T_{il} + T_{ip}}{T_{max}}\right)$ que depende das populações das células saudias, infectadas produtivamente, infectadas latentemente e de partículas virais livres. Dessa forma, o Modelo 1 é representado pelas Equações (1-4)

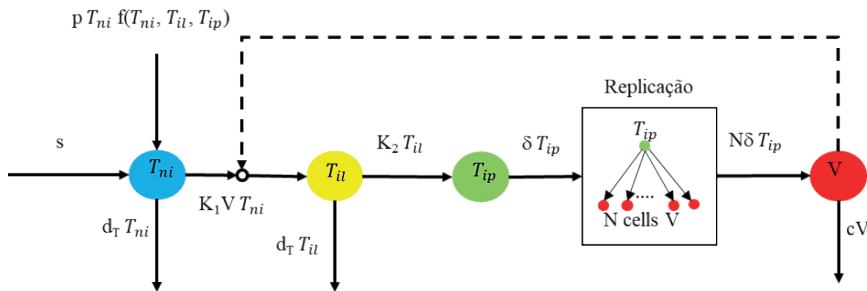


Figura 1 - Balanço de células saudias, infectadas latentemente, infectadas produtivamente e partículas virais para o modelo 1.

$$\frac{dT_{ni}}{dt} = s - d_T T_{ni} + p T_{ni} \left(1 - \frac{T_{ni} + T_{il} + T_{ip}}{T_{max}}\right) - k_1 V T_{ni} \quad (1)$$

$$\frac{dT_{il}}{dt} = k_1 V T_{ni} - d_T T_{il} - k_2 T_{il} \quad (2)$$

$$\frac{dT_{ip}}{dt} = k_2 T_{il} - \delta T_{ip} \quad (3)$$

$$\frac{dV}{dt} = N \delta T_{ip} - k_1 V T_{ni} - cV \quad (4)$$

Os parâmetros desse modelo são:

s : Taxa de suprimento de células T CD4+ a partir de células precursoras;

p: Taxa de crescimento para a população de células T CD4+;

d_T : Taxa de morte da população de células T CD4+ não infectadas;

δ : Taxa de morte da população de células T CD4+ infectadas produtivamente;

c: Taxa de morte de vírus livres;

k_1 : Taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas latentemente por partículas virais livres;

k_2 : Taxa pela qual as células T CD4+ infectadas latentemente tornam-se infectadas produtivamente.

As seguintes condições iniciais foram adotadas: $T_{ni}(0)=10^3\text{mm}^{-3}$, $T_{ip}(0) = 0 \text{ mm}^{-3}$, $T_{il}(0)=0\text{mm}^{-3}$ e $V(0)=10^{-3}\text{mm}^{-3}$, baseadas no trabalho de BEVILACQUA *et al.* (2008).

No estado estacionário, isto é, fazendo as taxas das variáveis de estado iguais a zero:

$$\frac{dT_{ni}}{dt} = 0, \frac{dT_{il}}{dt} = 0, \frac{dT_{ip}}{dt} = 0 \text{ e } \frac{dV}{dt} = 0 \quad (5a-d)$$

Pode-se obter uma relação matemática que informa o número de partículas virais produzidas por cada célula infectada produtivamente em função dos parâmetros, dada pela Equação (6).

$$N_{crit} = \frac{(k_2+d_T)(c+k_1T_0)}{k_2k_1T_0} \quad (6)$$

A Tabela 1 apresenta os valores dos parâmetros obtidos por BEVILACQUA *et al.* (2008) para a solução do modelo matemático apresentado.

Parâmetros	Valores	Unidades
s	10	$\text{dia}^{-1} \times \text{mm}^{-3}$
p	0,03	dia^{-1}
T_{max}	1500	mm^{-3}
d_T	0,02	dia^{-1}
δ	0,24	dia^{-1}
c	2,4	dia^{-1}
k	$2,4 \times 10^{-5}$	$\text{mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$
k_1	$2,4 \times 10^{-5}$	$\text{mm}^3 \times \text{dia}^{-1}$
k_2	$3,0 \times 10^{-3}$	dia^{-1}

Tabela 1 - Valores dos parâmetros referentes aos modelos matemáticos.

Fonte: BEVILACQUA *et al.* (2008).

O número mínimo de partículas virais que uma célula T CD4+ infectada deve produzir para que haja infecção será chamado de N_{crit} . Essa definição é importante para obter o número de partículas virais geradas por cada célula infectada produtivamente no estado estacionário, pois o N_{crit} é o número que irá informar a partir de qual quantidade de

partículas virais ocorrerá o processo de infecção. Utilizando os parâmetros apresentados na Tabela 1, encontra-se $N_{crit} = 774$, cujo valor está de acordo com o obtido em BEVILACQUA *et al.* (2008).

Os valores apresentados na Tabela 1 foram utilizados para o cálculo do N_{crit} no modelo 1 e para o cálculo do N do modelo 2, que será discutido a seguir.

2.2 Modelo 2 – Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson – 1999

Neste modelo, nas equações para representar a dinâmica das células saudas e virais, a taxa de produção de células saudas é representada por uma função logística que faz com que essa população tenha uma saturação em T_{max} células. Em relação as células virais, a diferença está que neste modelo considera-se as replicações das células infectadas. Os balanços de células saudas, infectadas e virais são apresentadas de maneira qualitativamente na Figura 2 e o sistema matemático para este modelo é apresentado nas Equações (7–9).

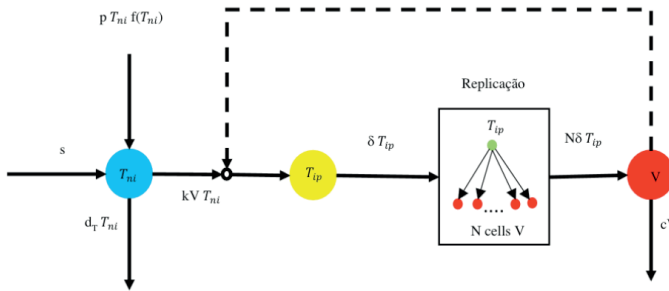


Figura 2 - Balanço de células, saudas, infectadas e partículas virais para o modelo 2.

$$\frac{dT_{ni}}{dt} = s - d_T T_{ni} + p T_{ni} \left(1 - \frac{T_{ni}}{T_{max}}\right) - kV T_{ni} \quad (7)$$

$$\frac{dT_{ip}}{dt} = kV T_{ip} - \delta T_{ip} \quad (8)$$

$$\frac{dV}{dt} = N \delta T_{ip} - cV \quad (9)$$

Os parâmetros do modelo 2 são:

s: Taxa de suprimento de células T CD4+ a partir de células precursoras;

p: Taxa de crescimento para a população de células T CD4+;

d_T : Taxa de morte da população de células T CD4+ não infectadas;

δ Taxa de morte da população de células T CD4+ infectadas produtivamente;

c: Taxa de morte de vírus livres;

k: Taxa pela qual as células T CD4+ tornam-se infectadas produtivamente por partículas virais livres.

Para esse modelo, foram utilizadas as condições iniciais de $T_{ni}(0) = 10^3 \text{mm}^{-3}$,

$T_{ip}(0)=0\text{mm}^{-3}$, $T_{ii}(0)=0\text{mm}^{-3}$ e $V(0)=10^{-3}\text{mm}^{-3}$, baseadas no trabalho de BEVILACQUA *et al.* (2008).

Como no modelo anterior partimos das taxas das variáveis de estado iguais a zero para chegarmos a um número mínimo de partículas virais geradas por cada célula infectada, e obtemos a seguinte relação de N em função dos parâmetros.

Escolhendo valores para N , de modo a avaliar o que ocorre nos casos em que o sistema está no estado estacionário, ou seja, $N=100$, ou não está em equilíbrio para os demais valores de N :

$$N = \frac{c}{kT_{ni0}} \Rightarrow N = \frac{2.4}{2.4 \times 10^{-5} \times 10^3} \Rightarrow N = 100 \quad (10)$$

2.3 Métodos de otimização

2.3.1 NDSOLVE – Mathematica

A NDSOLVE é uma função intrínseca do *software* Mathematica que resolve numericamente equações e sistema de equações diferenciais. Neste trabalho, ela foi usada para resolver os sistemas de equações diferenciais utilizando os parâmetros de referência obtidos por BEVILACQUA *et al.* (2008). Neste trabalho, as medidas estimadas foram obtidas usando os três métodos de otimização citados a seguir.

2.3.1.1. DifferentialEvolution

É um método de otimização de busca direta paralela estocástica que é bastante rápido e razoavelmente robusto. A evolução diferencial é capaz de lidar com funções objetivas não diferenciáveis, não lineares e multimodais. Ele tem sido usado em aplicações de redes neurais com pesos inteiros reais e restritos. Em uma população de soluções potenciais dentro de um espaço de busca n -dimensional, um número fixo de vetores é inicializado aleatoriamente e depois evoluído ao longo do tempo para explorar o espaço de busca e localizar os mínimos da função objetivo. A cada iteração, chamada de geração, novos vetores são obtidos pela combinação de vetores escolhidos aleatoriamente na população atual (mutação).

Os vetores de saída são então misturados com um vetor de destino predeterminado. Essa operação é chamada de recombinação e produz o vetor de teste. O vetor de teste é aceito para a próxima geração se, e somente se, resultar em uma redução no valor da função objetivo. Este último operador é conhecido como seleção.

2.3.1.2. NelderMead

Esse é um método de otimização de busca direta que funciona moderadamente bem para problemas estocásticos. Baseia-se na avaliação de uma função nos vértices de um

simplex. Em seguida, encolhendo iterativamente o simplex conforme os melhores pontos são encontrados até que algum limite desejado seja obtido (NELDER e MEAD, 1965).

2.3.1.3. Simulated Annealing

Existem certos problemas de otimização que se tornam incontroláveis usando métodos combinatórios, conforme o número de objetos se torna grande. Para esses problemas, existe um algoritmo prático muito eficaz chamado de recozimento simulado (assim chamado porque imita o processo sofrido por átomos mal colocados em um metal quando é aquecido e depois lentamente resfriado). Embora seja improvável que essa técnica encontre a solução ideal, muitas vezes ela pode encontrar uma solução muito boa, mesmo na presença de dados ruidosos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Solução dos problemas diretos

Para a solução do modelo direto, utilizou-se os valores dos parâmetros apresentados na Tabela 1, cujos resultados estão apresentados nas Figuras 3 e 4.

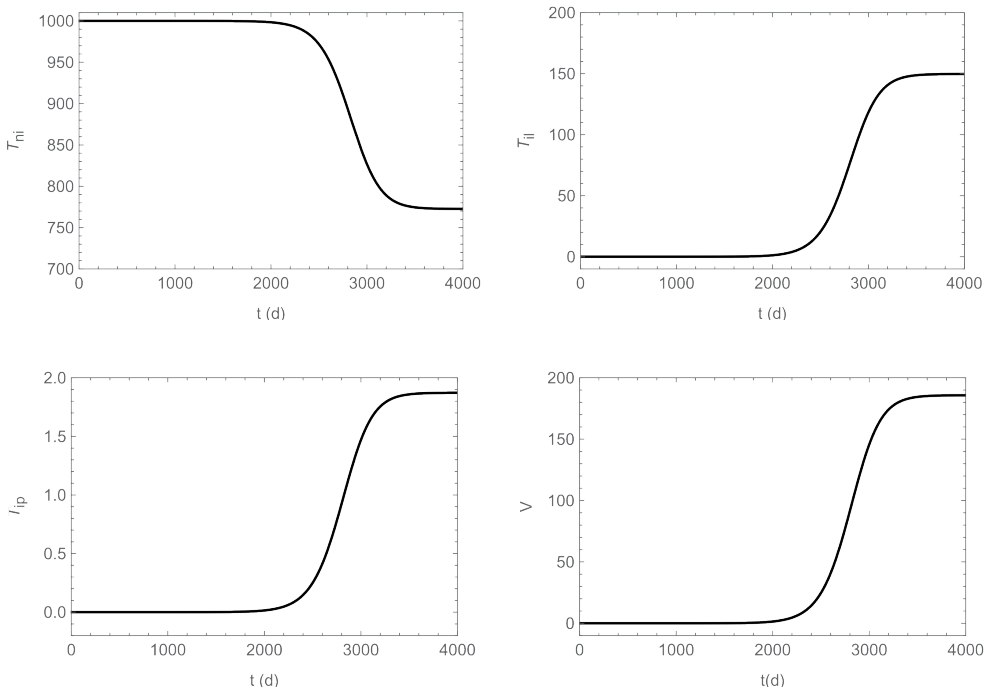


Figura 3 - Solução do modelo 1 utilizando o método de Runge-Kutta.

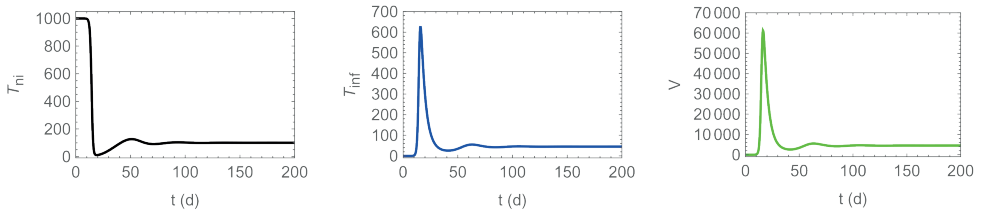


Figura 4 - Solução do modelo 2 utilizando o método de Runge-Kutta.

De acordo com os resultados, o primeiro modelo tem sua dinâmica aparente em um longo período de infecção do vírus, que é até 4000 dias. Enquanto o segundo modelo apresenta uma interação das células com o vírus em um menor período, 200 dias.

3.2 Resultados das estimativas dos parâmetros

Foram simulados resultados usando números aleatórios com erro de 1% ($s = 1\%$) e 5% ($s = 5\%$), para 25 amostras ($N_{med} = 25$), para os dois modelos, em que o **caso a** representa o método **DifferentialEvolution** na rotina NMINIMIZE do Mathematica, o **caso b** o método de **NelderMead** na rotina NMINIMIZE do Mathematica e o **caso c** o método **SimulatedAnnealing** na rotina NMINIMIZE do Mathematica.

As Tabelas 2 e 3 representam as estimativas dos parâmetros para o modelo 1, considerando os três métodos de otimização.

$\sigma = 1\%$, $N_{med} = 25$, $T_{max} = 1500 \text{ (mm}^{-3}\text{)}$								
Parâmetros	$s \text{ (d}^{-1} \text{ mm}^{-3}\text{)}$	$p \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$d_r \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$\bar{\delta} \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$c \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$k_1 \times 10^5 \text{ (mm}^3\text{/d)}$	$k_2 \times 10^3 \text{ (mm}^3\text{/d)}$	
Parâmetros de Referência	10	0,03	0,02	0,24	2,4	2,4	3	
NMinimize								
Restrições	$7 \leq s \leq 14$	$0,015 \leq p \leq 0,045$	$0,015 \leq d_r \leq 0,03$	$0,1 \leq \bar{\delta} \leq 0,5$	$1 \leq c \leq 4$	$0,8 \leq k_1 \times 10^5 \leq 8$	$2 \leq k_2 \times 10^3 \leq 80$	
Caso – “a”	Estimativa	11,81	0,0278	0,0204	0,1078	3,9575	2,4862	5,2511
Caso – “b”	Estimativa	7,745	0,0380	0,0230	0,4572	2,0695	3,9389	2,7239
Caso – “c”	Estimativa	11,95	0,0305	0,0218	0,1401	3,8660	4,4699	2,0000

Tabela 2 - Resultado das estimativas do modelo 1 com $s = 1\%$.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; a – DifferentialEvolution; b – NelderMead; c – SimulatedAnnealing.

$\sigma = 5 \%$, $N_{med} = 25$, $T_{max} = 1500 \text{ (mm}^{-3}\text{)}$								
Parâmetros		$s \text{ (d}^{-1} \text{ mm}^{-3}\text{)}$	$p \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$d_T \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$\delta \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$c \text{ (d}^{-1}\text{)}$	$k_1 \times 10^5 \text{ (mm}^3\text{/d)}$	$k_2 \times 10^3 \text{ (mm}^3\text{/d)}$
Parâmetros de Referência		10	0,03	0,02	0,24	2,4	2,4	3
NMinimize								
Restrições		$7 \leq s \leq 14$	$0,015 \leq p \leq 0,045$	$0,015 \leq d_T \leq 0,03$	$0,1 \leq \delta \leq 0,5$	$1 \leq c \leq 4$	$0,8 \leq k_1 \times 10^5 \leq 8$	$2 \leq k_2 \times 10^3 \leq 80$
Caso – “a”	Estimativa	13,17	0,0313	0,0228	0,1033	3,3620	2,2236	5,4863
Caso – “b”	Estimativa	7,745	0,0380	0,0230	0,4572	2,0695	3,9389	2,7239
Caso – “c”	Estimativa	12,11	0,0361	0,0234	0,3474	2,9894	4,7749	2,0000

Tabela 3 – Resultado das estimativas do modelo 1 com $s = 5 \%$.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; a – DifferentialEvolution; b – NelderMead; c – SimulatedAnnealing.

Utilizando os valores dos parâmetros obtidos pelos métodos de otimização, foram obtidos os gráficos das células não infectadas (T_{ni}), infectadas latentemente (T_{il}), infectadas produtivamente (T_{ip}) e de vírus livres (V). Para a representação da comparação dos resultados, foram avaliadas as condições com $N_{med} = 25$ e erros de 1 e 5%, conforme apresentam as Figuras 5 e 6, respectivamente.

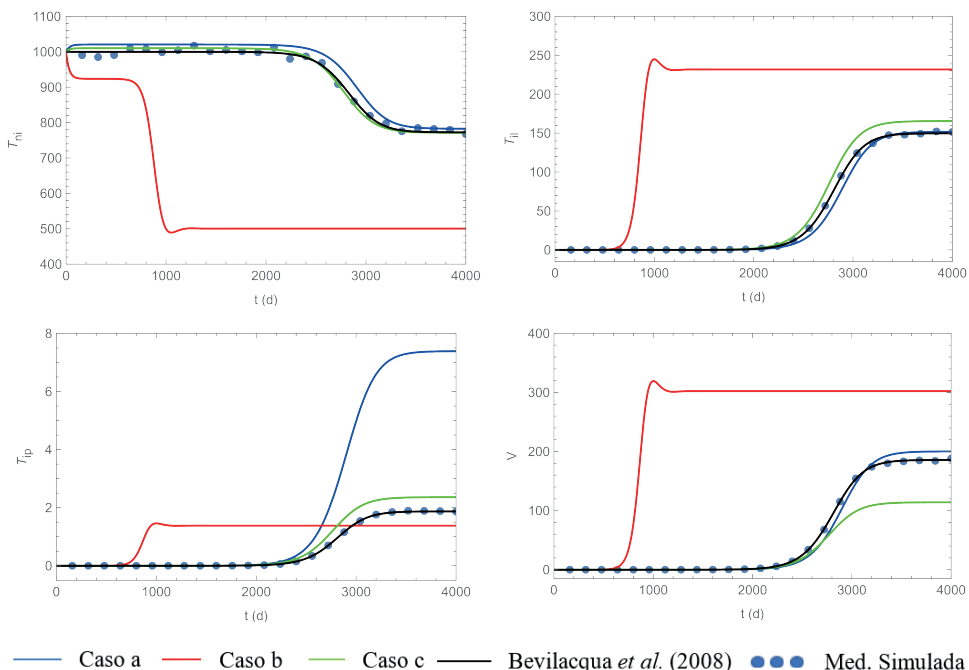


Figura 5 – Solução do modelo 1 usando valores de referência, medidas simuladas e estimadas com $\sigma = 1 \%$ e $N_{med} = 25$.

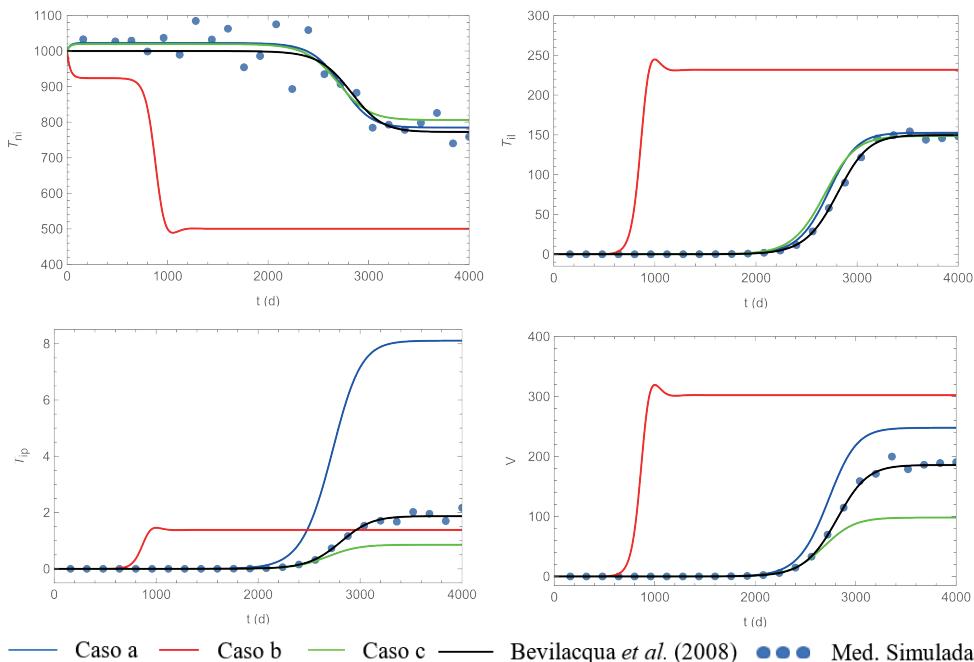


Figura 6 – Solução do modelo 1 usando valores de referência, medidas simuladas e estimadas com $\sigma = 5\%$ e $N_{med} = 25$.

Observando os resultados obtidos, Tabelas 2 e 3, Figuras 5 e 6, verifica-se que os métodos tendem a convergir a um resultado satisfatório quando é iniciado de valores próximos aos valores de referência. Isso ocorre por conta da tendência da dependência linear dos parâmetros analisados. A variação de alguns parâmetros, como $\bar{\delta}$, não influenciaram tanto nos resultados. No entanto, outros parâmetros como d_T , k_1 , k_2 e c , quanto mais distantes dos parâmetros de referência, tendem a não convergir (BEVILACQUA *et al.*, 2008).

Biologicamente, as dinâmicas analisadas no modelo 1 indicam que em um primeiro momento, com a entrada do vírus no organismo, o sistema imunológico reage e a partir desse processo há um aumento de células sadias e uma diminuição de partículas virais. Em um segundo momento, bastante longo por conta das células infectadas latentemente, tem-se uma estabilidade no número das variáveis de estado. Após esse momento, as células infectadas latentemente tornam-se infectadas produtivamente e ocorre um aumento do número de partículas virais, por conta de sua reprodução estar relacionada com a morte da célula que o vírus invadiu, resultando em um maior número de vírus que infectará um maior número de células. Essa relação pode ser observada nos gráficos, em que há um aumento de partículas virais e de células infectadas, seguido de uma diminuição de células sadias. Quando o número de células sadias chega a 200mm^{-3} no plasma sanguíneo, ocorre o diagnóstico da AIDS.

As Tabelas 4 e 5 representam as estimativas dos parâmetros para o modelo 2,

considerando os três métodos de otimização.

$\sigma = 1 \%$, $N_{med} = 25$, $T_{max} = 1500$ (mm ³)							
Parâmetros		s (d ⁻¹ mm ⁻³)	p (d ⁻¹)	d_T (d ⁻¹)	δ (d ⁻¹)	c (d ⁻¹)	$k_1 \times 10^5$ (mm ³ /d)
Parâmetros de Referência		10	0,03	0,02	0,24	2,4	2,4
NMinimize							
Restrições		$7 \leq s \leq 14$	$0,015 \leq p \leq 0,045$	$0,015 \leq d_T \leq 0,03$	$0,1 \leq \delta \leq 0,5$	$1 \leq c \leq 4$	$0,8 \leq k_1 \times 10^5 \leq 8$
Caso – “a”	Estimativa	10,83	0,0306	0,0221	0,2618	2,4839	2,2621
Caso – “b”	Estimativa	7,446	0,0166	0,0156	0,1312	1,8495	3,7890
Caso – “c”	Estimativa	10,16	0,0389	0,0270	0,2329	2,3309	2,4783

Tabela 4 - Resultados das estimativas do modelo 2 com $\sigma = 1 \%$.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; a – DifferentialEvolution; b – NelderMead; c – SimulatedAnnealing.

$\sigma = 5 \%$, $N_{med} = 25$, $T_{max} = 1500$ (mm ³)							
Parâmetros		s (d ⁻¹ mm ⁻³)	p (d ⁻¹)	d_T (d ⁻¹)	δ (d ⁻¹)	c (d ⁻¹)	$k_1 \times 10^5$ (mm ³ /d)
Parâmetros de Referência		10	0,03	0,02	0,24	2,4	2,4
NMinimize							
Restrições		$7 \leq s \leq 14$	$0,015 \leq p \leq 0,045$	$0,015 \leq d_T \leq 0,03$	$0,1 \leq \delta \leq 0,5$	$1 \leq c \leq 4$	$0,8 \leq k_1 \times 10^5 \leq 8$
Caso – “a”	Estimativa	9,852	0,0315	0,0174	0,2159	2,3887	2,6688
Caso – “b”	Estimativa	7,446	0,0166	0,0156	0,1312	1,8495	3,8078
Caso – “c”	Estimativa	10,46	0,0350	0,0173	0,2422	2,6821	2,5035

Tabela 5 - Resultados das estimativas do modelo 2 com $\sigma = 5 \%$.

Legenda: IC – Intervalo de confiança; a – DifferentialEvolution; b – NelderMead; c – SimulatedAnnealing.

Utilizando os valores dos parâmetros obtidos pelos métodos de otimização, foram obtidos os gráficos das células não infectadas (T_{ni}), infectadas produtivamente (T_{ip}) e de vírus livres (V). Para a representação e comparação dos resultados, foram avaliadas as condições com $N_{med} = 25$ e erros de 1% e 5%, conforme apresentam as Figuras 7 e 8, respectivamente.

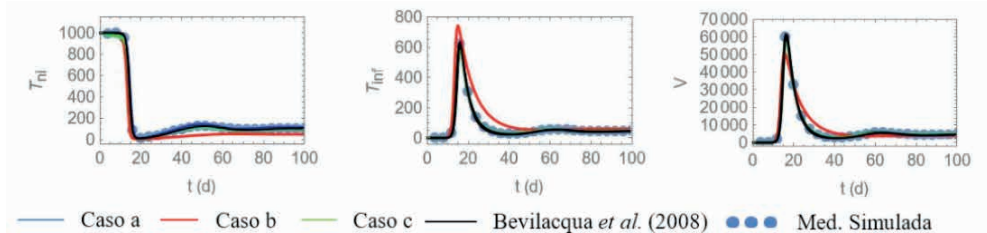


Figura 7 - Solução do modelo 2 usando valores de referência, medidas simuladas e estimadas com $\sigma = 1\%$ e $N_{med} = 25$.

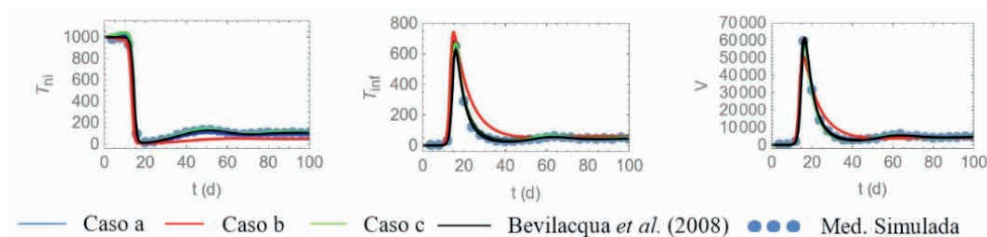


Figura 8 - Solução do modelo 2 usando valores de referência, medidas simuladas e estimadas com $\sigma = 5\%$ e $N_{med} = 25$.

No modelo 2, obteve-se um melhor resultado por conta de um menor número de equações e menor número de parâmetros. Quanto menor o erro adotado, melhor foram os resultados obtidos. Os resultados foram comparados com os apresentados na Tabela 1, cujos valores estão de acordo com os obtidos por BEVILACQUA *et al.* (2008).

4 | CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que o número de partículas virais influencia na estimativa dos parâmetros. Para cada modelo, confirmou-se um valor para N , em que a partir desse valor tem-se uma modificação nas variáveis de estado de forma que os resultados estão de acordo com os da literatura.

Nos dois modelos foram usados o mesmo valor de $N = 1000$, que representa o número de partículas virais produzidas por célula infectada. O método de Runge-Kutta mostrou-se eficaz na solução dos modelos matemáticos avaliados, cujos resultados apresentados estão de acordo com os da literatura.

Os métodos de otimização estudados mostraram que é possível prever a dinâmica do vírus HIV, cujos parâmetros estimados servem para prever o comportamento das variáveis de estado ao longo do tempo, possibilitando diferentes análises da dinâmica e com isso permitindo tomadas de decisões com relação ao vírus.

REFERÊNCIAS

Bevilacqua, J. S.; Rafikov, M.; Guedes, C. L. C. Modelagem em biomatemática. São Paulo. SBMAC. 2008.

Nelder, J. A.; Mead, R., "A Simplex Method for Function Minimization", *Comput. J.*, 7, 308-313, 1965.

Oliveira, R. B.; Rubio, F. A.; Anderle, R.; Sanchez, M.; Souza, L. E.; Macinko, J.; Dourado, I.; Rasella, D., "Incorporating social determinants of health into the mathematical modeling of HIV/AIDS". *Sci. Rep.*, 12, 20541, 2022.

Perelson, A. S.; Kirschner, D. E.; De Boer, R., "Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells", *Math Biosci.*, 114, 81-125, 1993.

Perelson, A. S.; Nelson, P. W.; "Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo", *SIAM Review*, 41, 3-44, 1999.

Qi, H.; Meng, X., "Mathematical modeling, analysis and numerical simulation of HIV: The influence of stochastic environmental fluctuations on dynamics", *Mathematics and Computers in Simulation*, 187, 700-719, 2021.