

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/01/2022.

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV:
DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS
COMPUTACIONAIS**

Vinícius Machado Martinez

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro - 2020

**CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV:
DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS
COMPUTACIONAIS**

Vinícius Machado Martinez

Orientador: Prof. Dr. **Rubens de Figueiredo Camargo**

Coorientador: Prof. Dr. **Alexandre Naime Barbosa**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Janeiro - 2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Martinez, Vinícius Machado.

Cálculo fracionário aplicado à dinâmica do HIV : dados reais,
estimação de parâmetros e estratégias computacionais / Vinícius Machado
Martinez. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Rubens de Figueiredo Camargo

Coorientador: Alexandre Naime Barbosa

Capes: 90194000

1. Cálculo fracionário. 2. HIV. 3. AIDS (Doença). 4. Terapia
antirretroviral de alta atividade. 5. Estimativa de parâmetros.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário (CF); Derivada Fracionária de
Caputo; Estimação de parâmetros; Terapia antirretroviral; Vírus da
Imunodeficiência Humana.

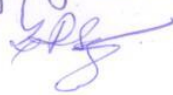
ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de janeiro do ano de 2020, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO - Orientador(a) do(a) Departamento de Matemática / Faculdade de Ciências de Bauru - UNESP, Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES do(a) Faculdade de Tecnologia / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA do(a) Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem / Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. DANIEL TAKATA GOMES do(a) Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Escola Nacional de Ciências Estatísticas (por meio de videoconferência), sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da TESE DE DOUTORADO de VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ, intitulada **Cálculo Fracionário Aplicado à Dinâmica do HIV: Dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO 

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA 

Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES 

Profa. Dra. LENICE DO ROSARIO DE SOUZA 

Prof. Dr. DANIEL TAKATA GOMES

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus amados pais Maria Aparecida e João Sacconi (*in memoriam*). Da primeira sílaba aos mais sofisticados Teoremas, foi (e é) o amor de vocês a fonte da minha capacidade. Por onde quer que eu vá, me sinto no teu sagrado colo, mãe; no afago e na saudade do teu abraço que não passa, pai.

À minha namorada Íria Acosta, pelo amor, pelo carinho, pela paciência. Reencontrar, após 10 anos, o amor que se perdeu no tempo é, no mínimo, insólito. Mas, ora, quem disse que ele se perdeu?

Aos meus amados Tiago Nery e Aline Nery, pela amizade de longa data. Após todas as alegrias, dores e lições da vida, como é bom contar com a olhar fraterno, cúmplice e amoroso de vocês. Obrigado pelos incontáveis puxões de orelha que vocês me dão... Haja orelha! Não falta gratidão.

Às minhas supervisoras Caroline Etane (Seção Técnica de Pós Graduação - FC UNESP/Bauru), Mariane Ducatti/Izilda Ducatti (Colégio Paraíso/Bauru) e Cleonice de Mello (Colégio Anglo/São Manuel), bem como a todos os demais colegas de trabalho, pelos incontáveis episódios de apoio e compreensão quando da minha ausência do convívio profissional, sem os quais jamais poderia ter alcançado o êxito deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Hélio Fernando Gomes Maziviero pelas manhãs, tardes, noites e madrugadas de auxílio e companheirismo na complexa e incessante busca pelas lógicas e estratégias computacionais utilizadas neste trabalho. Do ensino técnico ao doutorado, que dupla não?!

Ao meu orientador Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo, responsável por inspirar o desejo da resposta que a matemática pode trazer à vida,

por conduzir a minha formação acadêmica, proporcionando desafios que exigiram o máximo da minha maturidade enquanto matemático. Se os desejos se renovam ao final de cada etapa, me renovo na direção de poder ser um profissional de excelência a seu nível. Obrigado pela confiança!

Ao Dr. Alexandre Naime Barbosa, Médico Infectologista e Docente da Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu, coorientador e profissional da mais alta competência e respeitabilidade que, mesmo com o compromisso majoritário do bem estar da vida dos portadores do HIV no Brasil e no exterior, não mediu esforços para proporcionar verdadeiros espetáculos e ensinamentos da área médica, pautado na ética e zelo pela ciência de qualidade.

À Dra. Juliana Oslen Rodrigues, médica Infectologista do Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia (SAEI) Domingos Alves Meira (Unesp - Botucatu- SP), pela assistência e discussões dos casos clínicos.

Aos docentes do Programa de Pós Graduação em Biometria, em especial ao Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, cuja convivência inspira excelência.

Aos membros da comissão examinadora, que proporcionaram sugestões tão valiosas quanto produtivas para o formato final desta pesquisa. A sabedoria e a experiência de vocês me proporcionaram caminhos que nem mesmo nos momentos mais otimistas eu poderia esperar.

À todos os colegas discentes pelos longos dias de estudo intenso. Desejo toda a sorte do mundo à vocês!

A todos os funcionários da Seção Técnica de Pós Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu, pelo acolhimento e auxílios prestados.

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

*Suddenly,
I'm not half the man I used to be
(Yesterday - The Beatles)*

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	4
1.1.1 Objetivo Geral	4
1.1.2 Objetivos Específicos	4
1.2 Aspectos básicos do HIV - O vírus da imunodeficiência humana	4
1.2.1 Ciclo de infecção e tratamento antirretroviral	6
2 DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: MODELOS MATEMÁTICOS	10
2.1 Modelo com 3 Compartimentos	12
2.1.1 Existência e unicidade das soluções	14
2.1.2 Pontos de Equilíbrio	18
2.1.3 R_0 - O número reprodutivo básico	20
2.1.4 Análise de estabilidade	22

2.2	Terapia Antirretroviral	28
2.3	Segunda Fase de Decaimento	30
2.4	Erradicação e Persistência Viral	32
3	DINÂMICA DA INFECÇÃO DO HIV: PROPOSTA DE UM MO- DELO MATEMÁTICO VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO	35
3.1	Conceitos preliminares do Cálculo Fracionário	35
3.2	Modelagem de ordem fracionária do HIV	37
3.2.1	Teoria qualitativa para sistemas dinâmicos fracionários	38
3.3	Pontos de equilíbrio	42
3.4	Análise de estabilidade	44
3.4.1	R_0 para o modelo de ordem fracionária	44
3.5	O método numérico de Adams-Bashforth-Moulton generalizado	49
3.5.1	Generalização para o cálculo fracionário	50
3.6	Discretização para o Modelo Fracionário do HIV	53
4	ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS NA DINÂMICA FRACIONÁRIA DO HIV: UMA PROPOSTA QUALI- QUANTITATIVA COM ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS	54
4.1	Motivação	54
4.2	Estratégia A: estimação de parâmetros para um modelo de ordem inteira e perturbação em α independente via derivada fracionária de Caputo . . .	56
4.2.1	Descrição dos dados: paciente do tipo progressor lento	57
4.2.2	Estratégia computacional	58
4.2.3	Descrição das etapas	59
4.2.4	Análise estatística por meio do Índice de Correlação Intraclasse	62
4.3	Estratégia B: estimação paramétrica para α agregado	63
4.3.1	Descrição dos dados: casos clínicos adicionais	64
4.3.2	Adequando a estratégia computacional	66
4.3.3	Adequando a descrição das etapas	67

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	70
5.1 Para a estratégia A	70
5.1.1 Caso clássico	70
5.1.2 ICC e Sinuosidade	72
5.1.3 Caso fracionário	79
5.2 Para a estratégia B	86
5.2.1 Caso paciente A	86
5.2.2 Caso paciente B	86
5.2.3 Caso paciente C	87
5.2.4 Estatística dos parâmetros estimados	91
5.2.5 Mapas de calor	97
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106

Lista de Figuras

		Página
1	Ciclo replicativo do HIV.	8
2	Fases da infecção do HIV com tratamento antirretroviral (TARV).	9
3	Diagrama de representação do modelo de 3 compartimentos.	13
4	Regiões de estabilidade para um ponto de equilíbrio fracionário para $0 < \alpha < 1$	41
5	Estratégia de composição de \mathbf{p}_0 a partir do ortotopo \wp_A (caso clássico).	61
6	Estratégia de composição de \mathbf{p}_0 a partir do ortotopo \wp_B (caso fracionário).	68
7	(a) Dados reais e simulados e (b) dinâmica de $V(t)$ com os dados reais a partir de \mathbf{p}^*	71
8	Simulações numéricas x dados clínicos para $\mathbf{p}_{282}, \mathbf{p}_{492}, \mathbf{p}_{514}$ e \mathbf{p}_{379}	74
9	Resultados numéricos por \mathbf{p}_{282}	75
10	Resultados numéricos por \mathbf{p}_{492}	76
11	Resultados numéricos por \mathbf{p}_{514}	77
12	Resultados numéricos por \mathbf{p}_{379}	78
13	Resultados numéricos fracionários por \mathbf{p}_{488}	81
14	Resultados numéricos fracionários por \mathbf{p}_{282}	82
15	Resultados numéricos fracionários por \mathbf{p}_{492}	83
16	Resultados numéricos fracionários por \mathbf{p}_{514}	84
17	Resultados numéricos fracionários por \mathbf{p}_{379}	85
18	Simulações das soluções fracionárias \times dados clínicos.	88
19	Tendência e acurácia: dados clínicos \times modelo fracionário.	89

20	Trajетórias das simulações numéricas fracionárias para $T(t), T^*(t)$ e $V(t)$.	90
21	Funções de distribuição acumulada: Paciente A.	94
22	Funções de distribuição acumulada: Paciente B.	95
23	Funções de distribuição acumulada: Paciente C.	96
24	Mapas de calor para $\alpha \times \lambda$	98
25	Mapas de calor para $\alpha \times \rho$	99
26	Mapas de calor para $\alpha \times k$	100
27	Mapas de calor para $\alpha \times \delta$	101
28	Mapas de calor para $\alpha \times N$	102
29	Mapas de calor para $\alpha \times c$	103

Lista de Quadros

	Página	
1	Frequência e monitoramento da carga viral e do CD4 em diferentes países. FONTE: Adaptado de (Ford et al., 2015).	55
2	Caracterização dos dados: Paciente A.	57
3	Etapas da estratégia computacional.	59
4	Caracterização dos dados: Pacientes B.	64
5	Caracterização dos dados: Pacientes C	65

Lista de Tabelas

	Página
1 Intervalo escolhido dos parâmetros.	60
2 Intervalo escolhido dos Parâmetros.	67
3 Vetores ótimos \mathbf{p}^* para $\lambda, \rho, k, \delta, N, c$	70
4 Vetores de parâmetros com diferentes curvaturas.	72
5 Distribuição do ICC para diferentes valores de α	79
6 Resultado dos parâmetros estimados seguindo a estratégia B.	86

CÁLCULO FRACIONÁRIO APLICADO À DINÂMICA DO HIV: DADOS REAIS, ESTIMAÇÃO DE PARÂMETROS E ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS

Autor: VINÍCIUS MACHADO MARTINEZ

Orientador: Prof. Dr. RUBENS DE FIGUEIREDO CAMARGO

Coorientador: Prof. Dr. ALEXANDRE NAIME BARBOSA

RESUMO

Este trabalho versa sobre a modelagem matemática aplicada à dinâmica do Vírus da Imunodeficiência Humana, o HIV. São discutidos e revisados aspectos biológicos, bem como resultados da teoria de sistemas dinâmicos de um modelo clássico aplicado à dinâmica de infecção viral. Um novo modelo baseado na teoria do Cálculo Fracionário (CF) é proposto, do qual resultados inéditos acerca da estabilidade fracionária são apresentados. De posse de dados laboratoriais reais, coletados em pacientes portadores do HIV submetidos à terapia antirretroviral (TARV) em diferentes caracterizações, foram estimados vetores ótimos dos parâmetros biológicos por meio de duas estratégias computacionais, de modo a investigar os efeitos da derivada fracionária de Caputo com $0 < \alpha \leq 1$. Simulações numéricas da densidade de carga viral foram realizadas a partir do método previsor-corretor de Adams-Bashforth-Moulton generalizado. A partir de uma proposta de análise de qualidade baseada na estatística do índice de correlação intraclassa (ICC) juntamente às sinuosidades das curvas obtidas, mostrou-se que a metodologia empregada consiste em uma ferramenta matemática computacional promitente no entendimento da interação HIV/T-CD4⁺. **Palavras-chave:** Cálculo Fracionário, Derivada Fracionária de Caputo, Estimação de Parâmetros, Vírus da Imunodeficiência Humana, Terapia Antirretroviral.

FRACTIONAL CALCULUS APPLIED TO HIV DYNAMICS: REAL DATA, PARAMETER ESTIMATION AND COMPUTATIONAL STRATEGIES

Author: Vinícius Machado Martinez

Adviser: Prof. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo

Co-Adviser: Prof. Dr. Alexandre Naime Barbosa

SUMMARY

This work deals with mathematical modeling applied to the Human Immunodeficiency Virus, HIV. Biological aspects are discussed and reviewed, as well as results from the theory of dynamical systems of a classical model applied to viral infection. A new model based on the Fractional Calculus (FC) theory is proposed, from which unpublished results on fractional stability are presented. With real laboratory data collected from HIV patients undergoing antiretroviral therapy (ART) in different characterizations, optimal vectors of the biological parameters of the models were estimated through two computational strategies, in order to investigate the effects of Caputo fractional derivative for $0 < \alpha \leq 1$. From a quality analysis proposal based on the intraclass correlation coefficient (ICC), combined with the numerical simulations sinusities performed, it was shown that the adopted methodology is a promising tool in the understanding of the HIV/T-CD4⁺ interaction. **Keywords:** Fractional Calculus; Caputo Fractional Derivative; Parameter Estimation; Human Immunodeficiency Virus; Antiretroviral Therapy.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS - do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) ganhou importância no campo da medicina do século XX, vista como uma enfermidade que compromete o sistema imunológico. A grave doença é decorrente da infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Uma vez presente na corrente sanguínea, o HIV ataca as células do sistema imunológico, em especial, os linfócitos T-CD4⁺, que são responsáveis pelas atividades de defesa no organismo. À medida que a destruição dessas células ocorre, há um sério comprometimento imunobiológico quanto a capacidade de combate às doenças oportunistas. Esse cenário, em estágio mais avançado, é denominado AIDS. Nele, o indivíduo infectado passa a ser vulnerável à doenças que normalmente seriam controladas pelo sistema imunológico, já sem ação eficaz de defesa, fato pelo qual pode-se desencadear o óbito do portador do vírus.

Dados da UNAIDS indicam que, até 2017, cerca de 36.9 milhões de pessoas estavam infectadas com o HIV, com 1.8 milhões de novos casos de infecção por ano, e um número médio de mortes anuais em torno de 900 mil (UNAIDS, 2017).

A África permanece no topo da lista dos continentes mais afetados pelo HIV/AIDS, concentrando cerca de 25.7 milhões de infectados, o que representa quase 70% do total de infecções a nível global, embora tenha apresentado acentuada diminuição de novas infecções (-24%) e mortes (-35%) quando comparadas ao ocorrido no ano 2000 (UNAIDS, 2017).

Seis grupos vulneráveis foram identificados em todo o planeta: adolescentes do sexo feminino, mulheres jovens, transgêneros/homossexuais, usuários de drogas injetáveis, presidiários e garotos/garotas de programa, tendo alguns grupos 27

vezes mais chances de adquirirem o HIV com relação população em geral.

Ações e estudos¹ que investigam o impacto do tratamento antirretroviral, assim como o enfoque em ações de prevenção ao HIV (Chang et al., 2013), têm causado mobilidade mundial para a implementação de programas de diagnóstico e tratamento da doença, como, por exemplo, a convocação das Nações Unidas a países considerados prioritários em relação ao combate do HIV para a implementação da chamada meta 90-90-90, que consiste na expectativa de que, até o ano de 2020, 90% da população infectada seja diagnosticada, 90% seja tratada com estratégias antirretrovirais e 90% da população tratada apresente carga viral indetectável (Joint United Nations Programme et al., 2014).

Em 2017, cerca de 21.7 milhões de pessoas vivendo com o HIV tiveram acesso a terapias antirretrovirais, o que representa um aumento de 2.3 milhões de casos desde 2016 e 13.7 milhões desde 2010. Neste ano, ainda, 80% das mulheres grávidas com HIV tiveram acesso à terapias antirretrovirais para prevenir a transmissão de mãe para filho. Entretanto, mais da metade da população mundial vivendo com o HIV permanece não praticando tratamento, fator fortemente prejudicial para a meta 90-90-90.

Ainda que não sejam conhecidos métodos de erradicação total do vírus, a busca pelo entendimento da dinâmica da infecção tem sido crescente nas últimas décadas em pesquisas médicas (Okoye & Picker, 2013). Paralelamente, existe uma gama de modelos matemáticos que buscam descrever aspectos da complexa dinâmica de infecção do HIV. Os modelos propostos têm sido, principalmente, modelos lineares e não lineares de equações diferenciais ordinárias (Perelson et al., 1993; Culshaw & Ruan, 2000; Zhou et al., 2008). Tais modelos, ainda que em aspectos simplificados, proporcionaram ao longo dos anos ações importantes no campo da medicina, como, por exemplo, a substituição de protocolos de tratamento com uso uma de única droga por outros que consideram combinações de diferentes drogas. É também a partir destes modelos que resultados clínicos da combinação de drogas têm sido utilizados

¹Investigating the impact of treatment on new HIV infection. PLoS Med. 2012; 9(7):1-92.

para obter estimativas mínimas para períodos de tratamento (Nowak & May, 2000).

Apesar do extraordinário avanço na compreensão da dinâmica de interação entre o vírus e o sistema imunológico, ainda são poucos os modelos matemáticos que, de fato, são capazes de descrever com maior riqueza de detalhes a variabilidade ao longo do tempo. À medida que os modelos são elaborados na tentativa de melhorar a descrição biológica da dinâmica viral, maior é o número de variáveis e de parâmetros desconhecidos, tornando mais complexos os métodos para obter soluções analíticas (quando existem), o que pode constituir um inconveniente significativo para o avanço do conhecimento sobre a doença. Daí então a importância da obtenção de soluções aproximadas a partir de métodos numéricos computacionais.

Um crescente ramo da Análise Matemática destinada ao estudo de derivadas e integrais de ordem não inteira (Cálculo de Ordem Não-Inteira), disseminado através do termo Cálculo Fracionário (CF), tem desempenhado papel de fundamental importância para o avanço na compreensão de fenômenos nas mais diversas áreas do conhecimento, proporcionando aos pesquisadores ferramentas poderosas de caráter analítico assim como de caráter numérico em modelagem matemática (Gorenflo & Mainardi, 1997; Machado et al., 2011; Camargo & de Oliveira, 2015). Em particular à dinâmica do HIV, modelos de equações diferenciais de ordem não inteira têm se mostrado mais úteis para descrever fenômenos com efeito de memória quando comparados aos modelos de ordem inteira (Arafa et al., 2012; Ding & Ye, 2009), proporcionando à comunidade científica a descrição de cenários abrangentes quanto a variabilidade da doença, assim como descrições mais precisas das interações entre as células de defesa do organismo e a carga viral ao longo do tempo.

Contudo, questões acerca do processo de modelagem a partir da teoria do cálculo fracionário vêm sendo formuladas, como a análise dimensional das equações; o interesse no uso de métodos numéricos fracionários em modelagem; o baixo número de algoritmos computacionais disponíveis; a escassez de dados reais para validação dos modelos; o desconhecimento de parâmetros biológicos. Tais questões motivaram o desenvolvimento do presente estudo e, assim, delineamos os objetivos da pesquisa.

Considerações finais

O presente estudo reviu a modelagem matemática do HIV na perspectiva da teoria clássica dos sistemas dinâmicos, bem como modelou e analisou matematicamente o problema sob a perspectiva do cálculo fracionário.

No modelo clássico escolhido, foram revisados importantes resultados acerca dos pontos de equilíbrio E_0, \bar{E} do sistema, da análise de estabilidade, do número reprodutivo básico R_0 e as contribuições da modelagem compartimental do HIV ao longo das últimas décadas.

Os principais tópicos da teoria do Cálculo Fracionário foram apresentados e revisados como uma alternativa possível à modelagem clássica do HIV. Um modelo inédito que utiliza conceitos do cálculo fracionário, em especial a derivada fracionária de Caputo e a reparametrização do modelo clássico, foi proposto. Novos resultados acerca dos pontos de equilíbrio fracionários, o número reprodutivo básico fracionário, bem como a análise de estabilidade fracionária foram apresentados, tendo suas aplicações relacionadas à dinâmica do HIV.

A partir de dados reais de pacientes com e sem supressão viral, foram realizadas estimações de parâmetros com diferentes estratégias computacionais, a partir de ortotopos com 6 e 7 intervalos paramétricos, sem e com e presença da derivada fracionária de Caputo α , respectivamente.

Utilizou-se como critério de avaliação das simulações resultantes dos modelos o índice de correlação intraclasse. Uma proposta de discussão do ICC junto da análise de sinuosidades das simulações numéricas foi proposta, no contexto da dinâmica do HIV, considerando os ganhos qualitativos que podem ser observados juntamente ao desempenho quantitativo das simulações.

A partir da metodologia proposta, foi possível investigar as regiões de maior ocorrência de convergência para mínimos locais a partir do problema de mínimos quadrados não lineares, como uma estratégia de problema inverso.

Como indicam os resultados estatísticos, é possível dar continuidade ao presente estudo, considerando dados de paciente portadores do HIV coletados a partir de um estudo controlado, no sentido de propor a reformulação dos intervalos de existência para cada parâmetro biológico, segundo cada tipo de resposta imune ao tratamento antirretroviral, utilizando a metodologia proposta.

O presente estudo pode ser refinado pelo do uso de modelos que consi-

derem o termo explícito da eficácia do TARV segundo os inibidores de transcriptase reversa, protease, integrase e suas combinações, a existência de compartimentos latentes, o *delay* característico da resposta imunológica, bem como termos biológicos relacionados a capacidade de suporte das populações, termos de cura viral, e o estudo da fase relacionada à erradicação do vírus quando da persistência da carga viral indetectável, sendo estas questões promissoras para o desenvolvimento de ferramentas de apoio ao médico infectologista no acompanhamento da infecção do HIV.

Por fim, esperamos que este trabalho abra novos caminhos por uma série de fatores, seja pelos dados reais que podem servir como base de outras análises, seja pelo uso original do Cálculo Fracionário como ferramenta para refinar a descrição de fenômenos diversos ou ainda pela pesquisa de estratégias computacionais eficazes no contexto da estimação de parâmetros biológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, E.; EL-SAYED, A.; EL-SAKA, H. A. On some Routh–Hurwitz conditions for fractional order differential equations and their applications in Lorenz, Rössler, Chua and Chen systems. **Physics Letters A**, v.358, n.1, p.1–4, 2006.

AL-QAHTANI, A.; ALY, S.; ELAIW, A.; ELNAHARY, E. K. Stability of a modified within-host HIV dynamics model with antibodies. **Journal of Computational Analysis and Applications**, p.110, 2019.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious diseases of humans: dynamics and control**. Oxford University Press, 1992.

ARAFA, A.; RIDA, S.; KHALIL, M. Fractional modeling dynamics of HIV and CD4+ T-cells during primary infection. **Nonlinear Biomedical Physics**, v.6, n.1, p.1, 2012.

ARSHAD, S.; BALEANU, D.; BU, W.; TANG, Y. Effects of HIV infection on CD4+ T-cell population based on a fractional-order model. **Advances in Difference Equations**, v.2017, n.1, p.92, 2017.

ATANGANA, A. Application of fractional calculus to epidemiology. In: **Fractional Dynamics**, Sciendo Migration, 2015.

BARRÉ-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J.-C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VÉZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ET AL. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v.220, n.4599, p.868–871, 1983.

BARTLETT, J. M.; STIRLING, D. A short history of the polymerase chain reaction. In: **PCR Protocols**, Springer, 2003.

BONNER, K.; MEZOCHOW, A.; ROBERTS, T.; FORD, N.; COHN, J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.64, n.1, p.74–78, 2013.

BOUKHOUMA, A.; HATTAF, K.; YOUSFI, N. Dynamics of a fractional order HIV infection model with specific functional response and cure rate. **International Journal of Differential Equations**, v.2017, 2017.

BRASIL, M. D. S. Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2018.

CALLAWAY, D. S.; PERELSON, A. S. HIV-1 infection and low steady state viral loads. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.64, n.1, p.29–64, 2002.

CAMARGO, R. F.; DE OLIVEIRA, E. C. Cálculo fracionário, Editora Livraria da Física. **São Paulo, Brasil**, 2015.

CHANG, L. W.; SERWADDA, D.; QUINN, T. C.; WAWER, M. J.; GRAY, R. H.; REYNOLDS, S. J. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. **The Lancet Infectious Diseases**, v.13, n.1, p.65–76, 2013.

CHOPRA, N. K.; NI, H.; LIM, V. Past Present and Future Status of HIV-AIDS Pandemic Problem in World. **Microbiology e Infectious Diseases**, v.3, n.1, p.1–6, 2019.

CICCHETTI, D. V. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. **Psychological Assessment**, v.6, n.4, p.284, 1994.

CULSHAW, R. V.; RUAN, S. A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells. **Mathematical Biosciences**, v.165, n.1, p.27–39, 2000.

DALY, L.; BOURKE, G. J. **Interpretation and uses of medical statistics**. John Wiley & Sons, 2008.

DHAR, M.; SAMADDAR, S.; BHATTACHARYA, P.; UPADHYAY, R. K. Viral dynamic model with cellular immune response: A case study of HIV-1 infected humanized mice. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, p.1–14, 2019.

DIETHELM, K. A fractional calculus based model for the simulation of an outbreak of dengue fever. **Nonlinear Dynamics**, v.71, n.4, p.613–619, 2013.

DIETHELM, K.; FREED, A. D. The FracPECE subroutine for the numerical solution of differential equations of fractional order. **Forschung und Wissenschaftliches Rechnen**, v.1999, p.57–71, 1998.

DING, Y.; YE, H. A fractional-order differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells. **Mathematical and Computer Modelling**, v.50, n.3-4, p.386–392, 2009.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. SIAM, 2005.

FAHEY, J. L.; TAYLOR, J. M.; DETELS, R.; HOFMANN, B.; MELMED, R.; NISHANIAN, P.; GIORGI, J. V. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. **New England Journal of Medicine**, v.322, n.3, p.166–172, 1990.

FORD, N.; MEINTJES, G.; POZNIAK, A.; BYGRAVE, H.; HILL, A.; PETER, T.; DAVIES, M.-A.; GRINSZTEJN, B.; CALMY, A.; KUMARASAMY, N.; ET AL. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. **The Lancet Infectious Diseases**, v.15, n.2, p.241–247, 2015.

GALE, H. B.; GITTERMAN, S. R.; HOFFMAN, H. J.; GORDIN, F. M.; BENATOR, D. A.; LABRIOLA, A. M.; KAN, V. L. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count

monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μL and HIV-1 suppression? **Clinical Infectious Diseases**, v.56, n.9, p.1340–1343, 2013.

GALEONE, L.; GARRAPPA, R. Fractional Adams–Moulton methods. **Mathematics and Computers in Simulation**, v.79, n.4, p.1358–1367, 2008.

GAO, G.-H.; SUN, H.-W.; SUN, Z.-Z. Stability and convergence of finite difference schemes for a class of time-fractional sub-diffusion equations based on certain superconvergence. **Journal of Computational Physics**, v.280, p.510–528, 2015.

GIRARD, P.-M.; NELSON, M.; MOHAMMED, P.; HILL, A.; VAN DELFT, Y.; MOECKLINGHOFF, C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? **Aids**, v.27, n.17, p.2759–2763, 2013.

GIRAUDEAU, B. Negative values of the intraclass correlation coefficient are not theoretically possible. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.49, n.10, p.1205, 1996.

GOEDERT, J. J.; BIGGAR, R. J.; MELBYE, M.; MANN, D. L.; WILSON, S.; GAIL, M. H.; GROSSMAN, R. J.; DIGIOIA, R. A.; SANCHEZ, W. C.; WEISS, S. H.; ET AL. Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. **The Journal of The American Medical Association**, v.257, n.3, p.331–334, 1987.

GÓMEZ, F.; ROSALES, J.; GUÍA, M. RLC electrical circuit of non-integer order. **Open Physics**, v.11, n.10, p.1361–1365, 2013.

GÓMEZ-AGUILAR, J.; RAZO-HERNÁNDEZ, R.; GRANADOS-LIEBERMAN, D. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. **Revista Mexicana de Física**, v.60, n.1, p.32–38, 2014.

GORENFLO, R.; MAINARDI, F. Fractional calculus. In: **Fractals and fractional calculus in continuum mechanics**, Springer, 1997.

GROSSMAN, Z.; POLIS, M.; FEINBERG, M. B.; GROSSMAN, Z.; LEVI, I.; JANKELEVICH, S.; YARCHOAN, R.; BOON, J.; DE WOLF, F.; LANGE, J. M.; ET AL. Ongoing HIV dissemination during HAART. **Nature Medicine**, v.5, n.10, p.1099, 1999.

GULICK, R. M.; MELLORS, J. W.; HAVLIR, D.; ERON, J. J.; GONZALEZ, C.; MCMAHON, D.; RICHMAN, D. D.; VALENTINE, F. T.; JONAS, L.; MEIBOHM, A.; ET AL. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. **New England Journal of Medicine**, v.337, n.11, p.734–739, 1997.

HAN, J.; MU, W.; ZHAO, H.; HAO, Y.; SONG, C.; ZHOU, H.; SUN, X.; LI, G.; DAI, G.; ZHANG, Y.; ET AL. HIV-1 low-level viremia affects T-cell activation rather than T-cell development in school-age children, adolescents, and young adults during antiretroviral therapy. **International Journal of Infectious Diseases**, p.210–217, 2019.

HANSSON, D.; LEUNG, K.; BRITTON, T.; STRÖMDAHL, S. A dynamic network model to disentangle the roles of steady and casual partners for HIV transmission among MSM. **Epidemics**, 2019.

HARRIGAN, R. Measuring viral load in the clinical setting. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, v.10, p.S34–40, 1995.

HLADIK, F.; MCEL RATH, M. J. Setting the stage: host invasion by HIV. **Nature Reviews Immunology**, v.8, n.6, p.447, 2008.

HO, D. D. Viral counts count in HIV infection. **Science**, v.272, n.5265, p.1124–1125, 1996.

HO, D. D.; NEUMANN, A. U.; PERELSON, A. S.; CHEN, W.; LEONARD, J. M.; MARKOWITZ, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, v.373, n.6510, p.123, 1995.

HOCKETT, R. D.; KILBY, J. M.; DERDEYN, C. A.; SAAG, M. S.; SILLERS, M.; SQUIRES, K.; CHIZ, S.; NOWAK, M. A.; SHAW, G. M.; BUCY, R. P. Constant mean viral copy number per infected cell in tissues regardless of high, low, or undetectable plasma HIV RNA. **Journal of Experimental Medicine**, v.189, n.10, p.1545–1554, 1999.

HOLTE, S. E.; MELVIN, A. J.; MULLINS, J. I.; TOBIN, N. H.; FRENKEL, L. M. Density-dependent decay in HIV-1 dynamics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.41, n.3, p.266–276, 2006.

JAJARMI, A.; BALEANU, D. A new fractional analysis on the interaction of HIV with CD4+ T-cells. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.113, p.221–229, 2018.

JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME, U.; ET AL. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. **Geneva: Unaid**s, 2014.

JONES, E.; ROEMER, P.; RAGHUPATHI, M.; PANKAVICH, S. Analysis and simulation of the three-component model of HIV dynamics. **arXiv:1312.3671**, 2013.

KIM, H. A Study on Modeling HIV Infection Dynamics., 2018. Tese (Doutorado) - Universidade Nacional de Seul.

KIRSCHNER, D.; LENHART, S.; SERBIN, S. Optimal control of the chemotherapy of HIV. **Journal of mathematical biology**, v.35, n.7, p.775–792, 1997.

KOENIG, S. P. Necessary but not Sufficient: The Need for Innovative Strategies to Enhance Retention and Viral Suppression after Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, p.1–3, 2019.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **Journal of Chiropractic Medicine**, v.15, n.2, p.155–163, 2016.

KOZINER, B.; DENNY, T.; MYSKOWSKI, P.; KRIS, M.; SAFAI, B. Opportunistic infections and Kaposi Sarcoma in homosexual men. **New England Journal Of Medicine**, v.306, n.15, p.933–934, 1982.

KURODA, L. K. B.; BRUNO-ALFONSO, A.; MANCERA, P. F.; CAMARGO, R. Análise do Método Multi-Passos com Transformada Diferencial Generalizada na Modelagem Fracionária. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v.20, n.1, p.133, 2019.

LI, C.; MA, Y. Fractional dynamical system and its linearization theorem. **Nonlinear Dynamics**, v.71, n.4, p.621–633, 2013.

LI, C.; TAO, C. On the fractional Adams method. **Computers & Mathematics with Applications**, v.58, n.8, p.1573–1588, 2009.

LI, Y.; CHEN, Y.; PODLUBNY, I. Mittag–Leffler stability of fractional order nonlinear dynamic systems. **Automatica**, v.45, n.8, p.1965–1969, 2009.

LIN, W. Global existence theory and chaos control of fractional differential equations. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.332, n.1, p.709–726, 2007.

MACHADO, J. T.; KIRYAKOVA, V.; MAINARDI, F. Recent history of fractional calculus. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v.16, n.3, p.1140–1153, 2011.

MATIGNON, D. Stability results for fractional differential equations with applications to control processing. **Computational Engineering in Systems Applications**, v.2, p.963–968, 1996.

MATIGNON, D. . In: STABILITY PROPERTIES FOR GENERALIZED FRACTIONAL DIFFERENTIAL SYSTEMS, 1998. ; resumos. EDP Sciences, 1998. 145–158.

MCGRAW, K. O.; WONG, S. P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. **Psychological Methods**, v.1, n.1, p.30, 1996.

MERSON, M. H.; O'MALLEY, J.; SERWADDA, D.; APISUK, C. The history and challenge of HIV prevention. **The Lancet**, v.372, n.9637, p.475–488, 2008.

MITTLER, J. E.; MARKOWITZ, M.; HO, D. D.; PERELSON, A. S. Improved estimates for HIV-1 clearance rate and intracellular delay. **Aids**, v.13, n.11, p.1415, 1999.

NOWAK, M.; MAY, R. M. **Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology**. Oxford University Press, 2000.

ODIBAT, Z. M.; SHAWAGFEH, N. T. Generalized Taylor's formula. **Applied Mathematics and Computation**, v.186, n.1, p.286–293, 2007.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD 4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological Reviews**, v.254, n.1, p.54–64, 2013.

PERELSON, A. S. Modeling the interaction of the immune system with HIV. In: **Mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology**, Springer, 1989.

PERELSON, A. S.; ESSUNGER, P.; CAO, Y.; VESANEN, M.; HURLEY, A.; SAKSELA, K.; MARKOWITZ, M.; HO, D. D. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. **Nature**, v.387, n.6629, p.188, 1997.

PERELSON, A. S.; KIRSCHNER, D. E.; DE BOER, R. Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells. **Mathematical Biosciences**, v.114, n.1, p.81–125, 1993.

PERELSON, A. S.; NEUMANN, A. U.; MARKOWITZ, M.; LEONARD, J. M.; HO, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**, v.271, n.5255, p.1582–1586, 1996.

PERKO, L. **Differential equations and dynamical systems**. Springer, 2013.

PHILLIPS, A. N.; STASZEWSKI, S.; WEBER, R.; KIRK, O.; FRANCIOLI, P.; MILLER, V.; VERNAZZA, P.; LUNDGREN, J. D.; LEDERGERBER, B.; STUDY, S. H. C.; ET AL. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. **The Journal of The American Medical Association**, v.286, n.20, p.2560–2567, 2001.

PIERSON, T.; MCARTHUR, J.; SILICIANO, R. F. Reservoirs for HIV-1: mechanisms for viral persistence in the presence of antiviral immune responses and antiretroviral therapy. **Annual Review of Immunology**, v.18, n.1, p.665–708, 2000.

POLK, B. F.; FOX, R.; BROOKMEYER, R.; KANCHANARAKSA, S.; KASLOW, R.; VISSCHER, B.; RINALDO, C.; PHAIR, J. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. **New England Journal of Medicine**, v.316, n.2, p.61–66, 1987.

RATNER, L. HIV life cycle and genetic approaches. **Perspectives in drug discovery and design**, v.1, n.1, p.3–22, 1993.

ROBERTS, M. G.; HEESTERBEEK, J. Characterizing the next-generation matrix and basic reproduction number in ecological epidemiology. **Journal of Mathematical Biology**, v.66, n.4-5, p.1045–1064, 2013.

ROCHA, D.; GOUVEIA, S.; PINTO, C.; SCOTTO, M.; TAVARES, J. N.; VALADAS, E.; CALDEIRA, L. F. On the parameters estimation of HIV dynamic models. **REVSTAT–Statistical Journal**, v.17, n.2, p.209–222, 2019.

RONG, L.; GILCHRIST, M. A.; FENG, Z.; PERELSON, A. S. Modeling within-host HIV-1 dynamics and the evolution of drug resistance: trade-offs between viral enzyme function and drug susceptibility. **Journal of Theoretical Biology**, v.247, n.4, p.804–818, 2007.

RONG, L.; PERELSON, A. S. Asymmetric division of activated latently infected cells may explain the decay kinetics of the HIV-1 latent reservoir and intermittent viral blips. **Mathematical Biosciences**, v.217, n.1, p.77–87, 2009a.

RONG, L.; PERELSON, A. S. Modeling HIV persistence, the latent reservoir, and viral blips. **Journal of Theoretical Biology**, v.260, n.2, p.308–331, 2009b.

RUTHERFORD, G. W.; ANGLEMYER, A.; EASTERBROOK, P. J.; HORVATH, T.; VITORIA, M.; PENAZZATO, M.; DOHERTY, M. C. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. **Aids**, v.28, p.S161–S169, 2014.

SABATIER, J.; AGRAWAL, O. P.; MACHADO, J. T. **Advances in fractional calculus**. Springer, 2007. 4v.

SATTENTAU, Q. J.; MOORE, J. P. The role of CD4 in HIV binding and entry. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v.342, n.1299, p.59–66, 1993.

SHAMPINE, L. F.; REICHEL, M. W.; KIERZENKA, J. A. Solving index-1 DAEs in MATLAB and Simulink. **SIAM Review**, v.41, n.3, p.538–552, 1999.

SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.1, n.1, p.a006841, 2011.

SHROUT, P. E.; FLEISS, J. L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. **Psychological Bulletin**, v.86, n.2, p.420, 1979.

SOTOMAYOR, J. Equações diferenciais ordinárias. **Editora Livraria da Física**, 2011.

SPUDICH, S.; CLEMENTS, J. E. HIV persistence in the central nervous system during antiretroviral therapy: evidence and implications. **Aids**, v.33, p.S103–S106, 2019.

STOER, J.; BULIRSCH, R. **Introduction to numerical analysis**. Springer, 2013.

SZYMCZYK, M.; SZYMCZYK, P. Matlab and parallel computing. **Image Processing & Communications**, v.17, n.4, p.207–216, 2012.

TEODORO, G. S. Derivadas fracionárias: tipos e critérios de validade. http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/333303/1/Teodoro_GrazianeSales_D.pdf, 2019. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.

UNAIDS, J. U. N. P. O. H. Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets. **Global AIDS update**, 2017.

WANG, X. A simple proof of Descartes's rule of signs. **The American Mathematical Monthly**, v.111, n.6, p.525, 2004.

WHO. **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach**. World Health Organization, 2016.

ZAYERNOURI, M.; MATZAVINOS, A. Fractional Adams–Bashforth/Moulton methods: An application to the fractional Keller–Segel chemotaxis system. **Journal of Computational Physics**, v.317, p.1–14, 2016.

ZHOU, X.; SONG, X.; SHI, X. A differential equation model of HIV infection of CD4+ T-cells with cure rate. **Journal of Mathematical Analysis and Applications**, v.342, n.2, p.1342–1355, 2008.