

Universidade Federal Fluminense

Instituto de Física

*Simulações do tratamento antirretroviral
em populações com estrutura de idades*

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Física

Autor: **Douglas Santos Rodrigues Ferreira**

Orientador: **Dr. Thadeu Josino P. Penna**

Niterói - Rio de Janeiro

2010

Agradecimentos

Se fui capaz de ver mais longe, foi porque me apoiei em ombros de gigantes.

Isaac Newton

- Primeiramente a Deus pela saúde e força em todos os momentos, mas em especial nas ocasiões de dificuldade.
- À minha querida e amada esposa pelo amor, ajuda, companhia e compreensão nos inúmeros momentos de minha ausência.
- Aos meus pais Amauri e Telma, que, com tanto esforço e suor, me proporcionaram oportunidades que eles próprios jamais tiveram, e que cuja fé em mim me ensinou a ter fé em mim mesmo.
- Aos meus irmãos Thereza e Leonardo pelo carinho que me dedicaram todo este tempo e pelo empréstimo de seus ouvidos e atenção nos momentos de desabafo.
- Ao meu co-orientador e amigo Prof. Dr. Jorge S. S. Martins pelas incontáveis ajudas que me prestou em infindáveis aspectos de minha vida (tanto acadêmica quanto profissional), ao qual serei eternamente grato.
- Ao meu orientador, o qual tive a honra de ser seu aluno, Prof. Dr. Thadeu J. P. Penna, que tanto me ensinou neste tempo que estivemos mais próximos.
- Aos meus colegas da "cumbuca", em especial ao Newton pelas diversas conversas elucidativas que tivemos.
- Aos meus colegas do IF, principalmente, Daniele, Filipe e Carlos Ritter, pelos agradáveis momentos que passamos juntos.
- Aos funcionários da Pós-Graduação do IF que tão prontamente me ajudaram em todas as vezes que precisei.

- Aos professores que contribuíram de forma fundamental em minha formação.
- À Aldilene minha professora de Física no primeiro ano do ensino médio, que, com tanto carinho, me incentivou a trilhar os caminhos da ciência e, com seu exemplo, me motivou a lecionar.

Resumo

Neste trabalho buscamos um melhor entendimento do processo de proliferação do Vírus da Imunodeficiência Humana (em inglês, HIV) através do uso de técnicas de dinâmica de populações com estrutura de idades.

Inicialmente, apresentamos uma revisão dos aspectos históricos e biológicos do vírus responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Humana, SIDA, bem como de suas implicações no organismo humano e diferentes formas de transmissão a outros indivíduos. Também abordamos conceitos básicos pertinentes ao estudo de redes.

Posteriormente, desenvolvemos um modelo para a reprodução dos efeitos epidemiológicos em ambientes com e sem tratamentos de combate ao vírus. Para o desenvolvimento do modelo realizamos a união do modelo Penna para envelhecimento biológico com teoria de redes, para o conjunto de pessoas conectadas entre si através de relações sexuais. A distribuição de conexões, simbolizando os contatos sexuais, foi feita através do modelo de redes aleatórias, sendo com isto, possível realizar medidas de algumas características de redes, tais como distribuições de grupos e de conectividades das redes de indivíduos. Finalmente apresentamos alguns resultados preliminares para a implementação do modelo em redes complexas.

Abstract

In this work, we try to model the dissemination process of the Human Immunodeficiency Virus, HIV, in age-structured populations, by using population dynamics tools.

Firstly, we present a historical and biological review of the biology of the viruses responsible for Human Immunodeficiency Syndrome, AIDS, and their implications in the human body and their transmission to other individuals. In addition, we also present some basic concepts relevant to the study of networks.

Secondly, we propose a computer model for reproducing the epidemiological effects in environments with and without treatments to combat the virus. To develop the model we use both the Penna model for biological aging and the theory of networks for the set of sexual relationships.. The distribution of connections, symbolizing the sexual contacts, is made through the random networks, and performing measurements of some quantities characteristics of networks, such as distributions of groups and the connectivity of individuals. Some preliminary results for complex networks are also presented.

Sumário

1	Introdução	1
2	Vírus da Imunodeficiência Adquirida	7
2.1	Histórico do vírus	7
2.2	O HIV	11
2.3	Sintomas da doença	19
2.4	Transmissão	20
2.4.1	Relação Sexual	20
2.4.2	Contato Sanguíneo	22
2.4.3	Perinatal	22
2.5	Tratamento de HIV	23
2.6	Modelo epidemiológico envolvendo antirretrovirais	26
3	Redes	37
3.1	Grafos	38
3.2	Fundamentos sobre Redes Complexas	41
3.3	Modelos de Redes	46
3.3.1	Redes Regulares	47
3.3.2	Redes Aleatórias (Modelo de Erdős-Rényi)	49
3.3.3	Redes Mundo Pequeno (“Small World”)	51
3.3.4	Redes Livre de Escala	55
3.4	Redes reais	61
3.4.1	World Wide Web	61

3.4.2	Internet	61
3.4.3	Rede de colaboração de atores de filmes	62
3.4.4	Rede de colaboração científica	63
3.4.5	Rede celular	64
3.4.6	Rede de cadeias alimentares	64
3.4.7	Rede de contatos sexuais humanos	66
4	Modelagem e Resultados	70
4.1	Modelo Penna	70
4.1.1	Descrição do modelo	71
4.2	Modelo de simulação epidemiológica com antirretroviral	73
4.2.1	Descrição do modelo	74
4.2.2	Resultados em ambientes onde não há tratamento antirretroviral .	76
4.2.3	Resultados em ambientes onde há tratamento antirretroviral . . .	101
4.2.4	Discussão de Resultados	121
5	Conclusões	124
	Referências Bibliográficas	127

Lista de Figuras

1.1	Distribuição por região, em 2008, retirada do último boletim da pela UNAIDS, do número de a) pessoas que vivem com o vírus e de b) novos infectados pelo vírus. Podemos notar que mais de dois terços dos infectados e mais de 70% das novas infecções estão concentrados na África Subsaariana.	3
1.2	Estimativa de mortes, distribuídas por região, em 2008, retirada do último boletim da pela UNAIDS, devido ao HIV.	4
2.1	Mortes devido à SIDA, no Brasil, no período compreendido entre 1985 e 2007.	10
2.2	Razão entre o número de mortos por SIDA e população total, no Brasil, entre os anos de 1985 e 2007.	10
2.3	Número de pessoas que vivem com o vírus HIV, no Brasil, no período de 1996 a 2007.	11
2.4	Pessoas infectadas que vivem com o vírus HIV, ao redor do mundo, entre 1990 e 2007. Retirado do boletim da UNAIDS de 2008.	12
2.5	Representação bidimensional da estrutura do vírus HIV.	14
2.6	Nesta imagem gerada por computador, o objeto grande é uma célula CD4+ e as manchas em sua superfície e os objetos pontiagudos azuis em primeiro plano, representam partículas de HIV.	15
2.7	Esta foto usando um microscópio eletrônico mostra partículas de HIV recém formadas, brotando de uma célula humana.	16

2.8	Representação simplificada da reprodução do HIV. 1) Ataque : Proteínas do HIV se acoplam a receptores CD4 presentes em glóbulos brancos (células de defesa) do sangue. 2) Cópia dos genes : o HIV faz uma cópia de seu próprio material genético. 3) Replicação : O vírus aloja a cópia de seus genes no DNA da célula hospedeira. Quando essa célula começa a se reproduzir, partes do vírus também são reproduzidas. 4) Novo vírus : As partes do vírus se unem perto da parede celular, originando um novo vírus HIV.	17
2.9	Aumento do número de cópias do RNA de HIV e consequente diminuição do número de linfócitos T CD4 no organismo. O estágio de SIDA é atingido quando a contagem de linfócitos T CD4 atingem a marca de 200 células por milímetro cúbico. Gráfico retirado de: http://en.wikipedia.org/wiki/HIV	18
2.10	Relação entre o tempo médio de sobrevivência de uma pessoa contaminada com o HIV e a carga viral existente no organismo desta pessoa. . . .	21
2.11	Esquematização das quatro etapas básicas do processo de combate ao vírus através da HARRT.	24
2.12	Comportamento adotado pelo modelo, do nível de viremia de HIV com o tempo, na presença de tratamento antirretroviral. A infecção ocorre na idade τ , o tratamento se inicia na idade l e em L'_c começa o processo de SIDA.	30
2.13	(a) Incidência de HIV no Grupo I (maior parte da população) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo I (maior parte da população) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K	32

2.14	(a) Incidência de HIV no Grupo II (heterossexuais promíscuos) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo II (heterossexuais promíscuos) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K	33
2.15	(a) Incidência de HIV no Grupo III (homossexuais masculinos) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo III (homossexuais masculinos) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K	34
2.16	(a) Incidência de HIV no Grupo IV (profissionais do sexo e seus clientes) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo IV (profissionais do sexo e seus clientes) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K	35
2.17	(a) Incidência de HIV na média da população como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV na média da população como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K	36
3.1	a) Mapa da cidade Königsberg no século XVIII, com suas sete pontes (destacadas em verde) sobre o rio Pregel (em azul), conectando as ilhas. b) Modelo matemático feito por Euler, onde as arestas representam as pontes e os vértices, as ilhas.	39
3.2	Um grafo simples com um conjunto de vértices $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$ e um conjunto de arestas $A = \{(1, 2), (1, 5), (2, 3), (2, 5), (3, 4), (4, 5), (4, 6)\}$	40
3.3	a) Exemplo de grafo não-direcionado e binário. b) Exemplo de grafo direcionado e não-binário.	41

3.4 a) a rede tem todos os vértices com grau 2, portanto, pode ser tida como uma rede regular; b) nesta rede estão presentes nós de diferentes graus, porém construídos através de ligações aleatórias, portanto não caracterizaremos esta rede como complexa; c) neste caso, temos novamente nós com graus diferentes, sendo que os nós destacados na Figura, em vermelho, azul e verde, possuem os mais altos graus da rede (33, 12 e 11, respectivamente) possuindo por isso, a denominação de “hubs”, tendo grande influência na estrutura da rede. Esta rede é caracterizada como complexa. 43

3.5 Rede regular em que cada elemento está conectado a quatro outros. 47

3.6 Distribuição de conectividade da rede regular da Figura 3.5, onde todos os vértices são topologicamente equivalentes, tendo portanto um pico em $k = \langle k \rangle = 4$ 48

3.7 (a) Exemplo de rede aleatória formada a partir do modelo de Erdős-Rényi, mostrando que a maioria dos nós possuem a mesma conectividade. (b) Exemplo de média da distribuição de graus sobre 10 redes aleatórias constituídas por 10 mil vértices com probabilidade $p = 0.2$ 50

3.8 Exemplo rede aleatória baseada no modelo de Erdős-Rényi, onde $N = 10$ e a probabilidade de conexão varia desde $p = 0$, passando por $p = 0.1$ até $p = 0.15$ 51

3.9 Exemplo de rede mundo pequeno. 52

3.10 Distribuição de conectividade para o modelo de Watts-Strogatz com $N=1000$ e p variável. A título de comparação, a distribuição de conectividade, com os mesmo parâmetros, é plotada com símbolos cheios, mostrando que, a medida em que aumentamos os valores de p , maior é a proximidade com o modelo aleatório. 53

3.11 O processo de religação aleatório do modelo de Watts e Strogatz, interpolando entre uma rede regular em forma de anel (utilizando as condições periódicas de contorno) e uma rede aleatória, sem alterar o número de nós ou de arestas. Inicialmente tem-se 20 nós, cada um ligado a seus quatro vizinhos mais próximos. Para $p = 0$ o anel original mantém-se inalterado. À medida que p aumenta a rede se torna cada vez mais desordenada, até as atingir o estágio de completa aleatoriedade. 54

3.12 Rede livre de escala que cresce a partir de dois vértices, chegando a onze no fim. Quando um novo vértice (verde) é adicionado ao sistema, ele prefere se conectar a vértices que possuam mais conexões. Este sistema de *conexão preferencial* é o responsável pelo surgimento dos *hubs*. 56

3.13 (a) Distribuição de conectividade do modelo de Barabási-Albert, com $N = m_0 + t = 300mil$ e $m_0 = m = 1$ (círculos), $m_0 = m = 3$ (quadrados), $m_0 = m = 5$ (losangos), $m_0 = m = 7$ (triângulos). O coeficiente angular da linha pontilhada é $\alpha = 2.9$. (b) Distribuição de conectividade, $P(k)$, para $m_0 = m = 5$ e tamanho de rede $N = 100mil$ (círculos), $N = 150mil$ (quadrados) e $N = 200mil$ (losangos). O gráfico interno mostra a evolução temporal da conectividade para dois vértices, adicionado à rede nos instantes $t_1 = 5$ e $t_2 = 95$. Neste caso, $m_0 = m = 5$ e a linha pontilhada possui coeficiente angular igual a 0.5. 57

3.14 Exemplo de rede livre de escala, mostrando sua ausência de homogeneidade, tendo a maioria dos nós apenas uma ou duas conexões, mas alguns poucos nós, os *hubs*, muitas conexões, sendo estes os principais responsáveis por manter a rede toda conectada. Neste exemplo, os nós vermelhos representam os *hubs* e os nós verdes seus primeiros vizinhos. 58

- 3.15 a) Rede aleatória semelhante ao sistema rodoviário dos E.U.A, composto de nós, com ligações distribuídas aleatoriamente. Neste sistema, sua distribuição de conectividades estará de acordo com a distribuição de Poisson, com a maioria dos nós possuindo aproximadamente o mesmo número de ligações. b) As redes livre de escala se assemelham ao sistema aéreo dos E.U.A, o qual possui *hubs* (em vermelho). Neste sistema a distribuição de conectividade segue uma lei de potência. 59
- 3.16 Falhas acidentais em um certo número de nós de uma rede aleatória podem quebrar o sistema de forma a criar “ilhas” incomunicáveis. 59
- 3.17 As redes livre de escala são mais robustas no sentido de que falha aleatórias não produzem um despedaçamento do sistema. Em contrapartida são altamente vulneráveis a ataques direcionados aos seus *hubs*. 60
- 3.18 Documentos num sítio da World Wide Web e suas ligações entre si^[115]. As cores designam diferentes comunidades. 62
- 3.19 Rede de colaboração científica, onde os cientistas são os vértices e dois vértices estão conectados se estes escreveram um artigo juntos. 63
- 3.20 Mapa de interações da *Saccharomyces cerevisiae*, revela que poucos vértices altamente conectados mantêm a rede em conjunto. O maior *cluster* contém aproximadamente 78% de todas as proteínas. A cor de cada vértice indica o efeito fenotípico de retirar a proteína correspondente (vermelho = letal, verde = não letal, laranja = crescimento lento e amarelo = desconhecido). 65
- 3.21 Esquemas de conexão da cadeia alimentar de Little Rock Lake, Winsconsin^[113]. Os vértices são “espécies tróficas” funcionalmente distintas, contendo todas as espécies que compartilham o mesmo conjunto de predadores e presas. A altura indica o nível trófico, com maior parte de fitoplânctons no fundo e peixes na parte superior. O canibalismo é mostrado como “auto-loops” e alimentações em mais de um nível trófico são mostradas por diferentes conexões coloridas. 66

3.22 Rede de contatos sexuais entre pessoas, onde cada pessoa representa um vértice e haverá uma aresta entre duas pessoas se estas tiverem relações sexuais entre si^[116]. 67

3.23 Distribuição de parceiros sexuais para homens e mulheres, realizado através de pesquisa feita com 2.810 pessoas em 1996, na Suécia. (a) Distribuição de número de parceiros, k , para homens (triângulos) e mulheres (círculos), no intervalo de 1 ano. (b) Distribuição de número total de parceiros, k_{tot} , para homens (triângulos) e mulheres (círculos), ao longo de toda a vida. 68

3.24 Distribuição acumulativa do número de parceiros sexuais em 1 ano, em Ouagadougou, capital de Burkina Faso, conforme mostrado no artigo de Latora *et al.*^[114]. Para as 179 mulheres analisadas (círculos abertos) obtém-se uma lei de potência com expoente $\alpha = 2.9 \pm 0.2$, enquanto que para os homens, $\alpha = 1.93 \pm 0.1$ 69

4.1 Exemplo de cadeia de bits representando o genoma de um indivíduo cuja expectativa máxima de vida é de 16 idades. Cada posição representa um intervalo de tempo na vida do indivíduo. Neste caso, as mutações ruins irão se manifestar nas idades 10, 12, 14 e 15. Como a leitura é feita da direita para a esquerda, na idade 13, por exemplo, o indivíduo possui duas mutações ruins (doenças) acumuladas, já na idade 15 o indivíduo possui quatro acumuladas. 72

4.2 Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral onde a população inicial varia de 30 mil a 300 mil e a probabilidade de transmissão do vírus de mãe para filho é igual a 100%. Os parâmetros utilizados foram: $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 2\%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10% e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 de 100%. . . 77

4.3 Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diversos valores de índices de crescimento da carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, porém com uma população máxima, NV , de apenas 2 vezes a população inicial e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , sendo de 10%. O gráfico compara diversos valores de índice de crescimento “anual” da carga viral, utilizando $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$ e $ct = 8\%$ 78

4.4 Gráfico de distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de contaminação. As simulações foram realizadas com populações iniciais de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$ e $pc_2 = 100\%$ 79

4.5 Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 5\%$ e $ct = 8\%$ 80

4.6 Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para três diferentes probabilidades de gerar descendentes. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $pc = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc_2 = 100\%$ 81

4.7 Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para três idades mínimas de reprodução diferentes. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 82

4.8 Distribuição de conectividade em populações sem tratamento antirretroviral, onde a população inicial varia de 30 mil a 300 mil, $NV = 10P_0$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 83

4.9 Distribuição de conectividade em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes índices de crescimento “anuais” da carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, porém com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ct = 8\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 10\%$. Os valores de k representam o grau (conectividade) e $P(k)$ a probabilidade de um indivíduo sorteado na população possuir grau k 84

4.10 Distribuição de conectividade em populações sem o tratamento antirretroviral, com diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de apenas 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$ 85

4.11 Mortalidade devida ao vírus em populações sem tratamento antirretroviral, com diferentes índices de crescimento “anuais” de carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, a população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ct = 8\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 10\%$ 86

4.12 Mortalidade devida ao vírus em populações sem tratamento antirretroviral, com diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$ 87

4.13 Comparação entre as mortalidades devida ao vírus e a mortalidade total em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. As simulações consideram a população inicial de 40 mil indivíduos, a população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. O gráfico de cor violeta representa a mortalidade total (com probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho igual a 50%) e os demais representam as mortalidades pelo vírus. 89

- 4.14 Comparação entre as mortalidades totais, em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de contaminação de pai para filho. Os parâmetros utilizados são iguais ao da Figura 4.13. 90
- 4.15 Comparações entre os números de mortes absolutas pelo vírus e naturais em três populações diferentes, e todas sem tratamento antirretroviral, mostrando que o número de mortes naturais é sempre maior que o número de mortes pelo vírus. Os parâmetros usados foram: $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 91
- 4.16 Gráfico de comparação de prevalências para diversas probabilidades de transmissão de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais. 92
- 4.17 A relação entre a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho e a prevalência média. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais. 93
- 4.18 Gráfico da população total em função do tempo para quatro populações iniciais diferentes, todas sem tratamento antirretroviral. Os parâmetros usados foram: $NV = 10P_0$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 94
- 4.19 Gráfico da população total em função do tempo para diversos índices de crescimento da carga viral por “ano”. Em todos os casos a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 70\%$, $ic = 5\%$, $ct = 10\%$, $pc = 50\%$ e $pc_2 = 100\%$ 95

4.20 Comparação entre populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro probabilidades de contaminação na relação sexual. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc_2 = 100\%$ 96

4.21 Gráficos de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para várias probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$ 97

4.22 Gráfico de comparação de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro valores de idade mínima de reprodução. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com população máxima de 2 vezes a população inicial, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 98

4.23 Relação entre a probabilidade de transmissão de pai para filho, pc_2 , e a população total média no equilíbrio. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais. 99

4.24 Gráfico de comparação de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro probabilidades de reprodução. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$ 100

4.25 Comparações de distribuições de grupos em populações submetidas a tratamentos antirretrovirais de diferentes eficácias. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, o número máximo de indivíduos na população igual a 10 vezes o valor da população inicial, $Q = 8$, $b = 40%$, $pc = 40%$, $ic = 2%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10%, a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho de 100% e a intensidade do tratamento igual a 100%. 102

4.26 Distribuição de conectividade em populações submetidas ao tratamento antirretroviral. O gráfico compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população e tratada com o antirretroviral mas para vários valores de eficácia. Os parâmetros utilizados foram os mesmos do gráfico da Figura 4.25. 103

4.27 Mortalidade pelo vírus em função do tempo em populações submetidas a tratamentos antiretrovirais. O gráfico compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população e tratada com o antirretroviral mas para vários valores de eficácia. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, o número máximo de indivíduos na população igual a 10 vezes o valor da população inicial, $Q = 8$, $b = 40%$, $pc = 40%$, $ic = 2%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10%, a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho de 100% e a intensidade do tratamento igual a 100%. 104

4.28 Mortalidade pelo vírus em função do da eficácia do tratamento antirretroviral. Os parâmetros utilizados foram os mesmos dos gráficos anteriores. 105

- 4.29 Mortalidade pelo vírus em função da intensidade do tratamento antirretroviral. A população inicial considerada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima reguladora de 10 vezes este valor. Utilizou-se $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$, coeficiente de transmissão, ct , igual a 8% e eficácia do tratamento igual a 20%. 106
- 4.30 Comportamento da mortalidade do vírus HIV em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala. 107
- 4.31 Número absoluto de mortes pelo vírus em função do tempo. Os parâmetros utilizados foram os mesmos do gráfico da Figura 4.25. 108
- 4.32 Número absoluto médio de mortes pelo vírus em função da eficácia do tratamento. Os parâmetros utilizados foram os mesmos dos gráficos anteriores. 109
- 4.33 Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para diferentes valores de eficácia deste tratamento. Foi utilizada uma população inicial de 20mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%. 110
- 4.34 Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para uma eficácia de tratamento igual a 60%. Foi utilizada uma população inicial de 40mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%, sendo que, neste caso, pc e pc_2 são proporcionais às cargas virais dos indivíduos transmissores. 111

- 4.35 Comportamento da incidência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para diferentes valores de eficácia deste tratamento. Foi utilizada uma população inicial de 20 mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8% 113
- 4.36 Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para uma eficácia de tratamento igual a 60% . Foi utilizada uma população inicial de 40 mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8% , sendo que, neste caso, pc e pc_2 são proporcionais às cargas virais dos indivíduos transmissores. 114
- 4.37 Comportamento da prevalência e incidência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala. 115
- 4.38 Gráfico da população total em função do tempo para diversas eficácias. A população inicial utilizada foi de 40 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 100\%$, $ic = 2\%$ e $ct = 10\%$ 116
- 4.39 Gráfico da população total em função do tempo para várias intensidades de tratamento e considerando a eficácia do tratamento igual a 20% . A população inicial utilizada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$ e $ct = 8\%$ 117
- 4.40 População total no equilíbrio em função da eficácia do tratamento. Os parâmetros utilizados foram os mesmo da Figura4.38. 118

4.41 Gráfico da população total média no equilíbrio em função da intensidade de tratamento antirretroviral e considerando a eficácia do tratamento igual a 20%. A população inicial utilizada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$ e $ct = 8\%$ 119

4.42 Comportamento da população total no equilíbrio em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala. 120

Capítulo 1

Introdução

Há algumas décadas o mundo tem dispensado enorme atenção ao número de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana, mais conhecido por HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), o responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, SIDA (ou, do inglês, AIDS)^[1], podendo se afirmar que a epidemia por ela causada foi uma das mais devastantes que a humanidade enfrentou e vem enfrentando. Porém, se por um lado foi muito dramática a descoberta e convivência com esta infecção, por outro, obrigou a mudanças de hábitos e comportamentos da população como um todo, principalmente os sexuais. Além disto, mostrou a robustez do envolvimento científico global no enfrentamento do problema, com a identificação rápida do agente etiológico, o HIV, o desenvolvimento de testes de identificação e detecção do vírus, assim como uma resposta importante no campo da terapêutica. Pouco mais de dez anos se passaram entre a descoberta do patógeno e a implementação de um tratamento efetivo. A descoberta de novos fármacos apesar de ainda não permitir a cura do paciente, impede a progressão natural do processo infeccioso oferecendo uma maior sobrevida associada a uma melhor qualidade de vida para as pessoas infectadas.

Portanto, podemos dizer que, seja por sua capacidade de transmissão, por sua mutabilidade, sua resistência a medicamentos de combate, ou por qualquer outro motivo, o que podemos afirmar com certeza é que os olhos de muitos cientistas estão voltados para este vírus e suas devastadoras consequências, que o colocaram na condição de maior pandemia mundial da atualidade.

Os primeiros casos desta síndrome foram descobertos no início da década de 1980, nos Estados Unidos da América, quando um grande número de doenças, denominadas oportunistas (devido ao fato de que só acometiam pessoas com sistema imunológico fragilizado), foram observadas em pacientes cuja maioria possuía a seguinte característica em comum: jovens do sexo masculino homossexuais, o que levou a um apontamento de que a nova doença deveria estar sendo transmitida através das relações sexuais. Neste mesmo período surgiram casos com os mesmos sintomas entre hemofílicos e usuários de drogas endovenosas, sugeriu-se então que deveria haver também contaminação através do sangue. Diante destes fatos, iniciaram-se as pesquisas sobre o agente causador da doença e as estatísticas sobre o número de infectados ao redor do mundo.

A UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*), órgão responsável por inúmeras atividades relacionadas ao HIV^[2], dentre elas a coleta dos dados necessários à realização de estatísticas sobre a disseminação do vírus ao redor do mundo, publicou em novembro de 2009, referente ao ano de 2008, o mais recente boletim com respeito à infecção no cenário mundial, mostrando que cerca de 33,4 milhões de pessoas vivem com este vírus em todo o mundo, sendo 31,3 milhões adultos (com 15 anos ou mais) e 2,1 milhões de crianças (menores de 15 anos), estando 67% destas pessoas na África Subsaariana, parte da África abaixo do deserto do Saara (conforme ilustra a figura 1.1), que também concentra 70% das mortes pela doença^[3]. Destaca-se ainda o fato de que nesta região da África, as doenças sexualmente transmissíveis, são responsáveis por até 17% de anos de vida produtiva perdidos^[43].

Convém salientar ainda que, somente no ano de 2008, cerca de 2,0 milhões de pessoas morreram devido ao vírus HIV (uma média de 5.480 mortes ao dia) e que outras 2,7 milhões foram infectadas com o vírus (média diária de 7.397 novas infecções) em todo o mundo^[3]. Estes números tão alarmantes mostram o quão importantes são os estudos relativos ao entendimento de todo o processo de transmissão, infecção, evolução e combate a este tão disseminado vírus.

As figuras 1.1 e 1.2 mostram as distribuições regionais das pessoas infectadas, das novas infecções e de óbitos devido ao HIV em 2008.

Dentro deste quadro tão alarmante, a boa notícia é que temos provas concretas de

a) Adults and children estimated to be living with HIV, 2008



b) Estimated number of adults and children newly infected with HIV, 2008

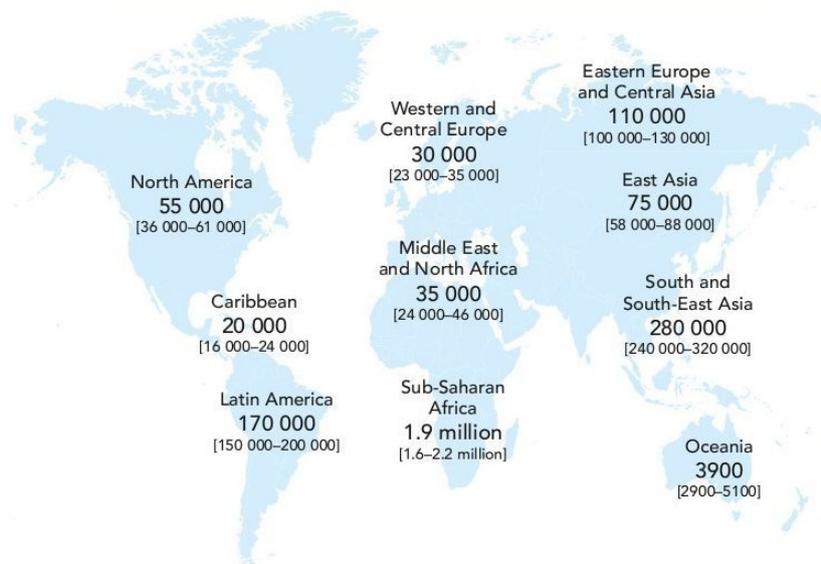


Figura 1.1: Distribuição por região, em 2008, retirada do último boletim da pela UNAIDS, do número de a) pessoas que vivem com o vírus e de b) novos infectados pelo vírus. Podemos notar que mais de dois terços dos infectados e mais de 70% das novas infecções estão concentrados na África Subsaariana.

Estimated adult and child deaths due to AIDS, 2008

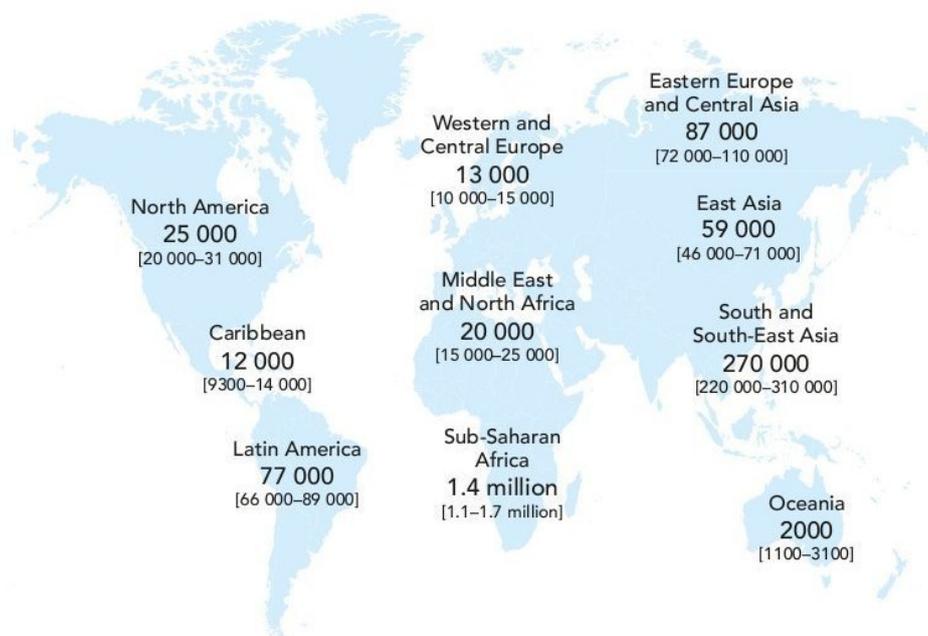


Figura 1.2: Estimativa de mortes, distribuídas por região, em 2008, retirada do último boletim da pela UNAIDS, devido ao HIV.

que estes valores encontram-se em processo de redução e que, ao menos parcialmente, isto se deve à campanhas de prevenção e na efetiva realização da mesma. Hoje a doença está em uma fase mais endêmica, ou seja, mais estável, apesar de a África Subsaariana continuar sendo a região do mundo mais afetada, com os já mencionados 67% do conjunto de pessoas que vivem com o HIV e 70% das mortes vinculadas à SIDA em 2008.

A Suazilândia permanece como país mais infectado do planeta, com um índice de prevalência (proporção de pessoas que sofrem a doença em relação ao total da população em estudo) do HIV, de 25,9% da população adulta. No entanto, desde 2001 o número de novas infecções na África Subsaariana caiu 15%, o que representou quase 400.000 infecções a menos em 2008, o que é atribuído, também, à eficácia das terapias antirretrovirais, fazendo com que as pessoas infectadas vivam por mais tempo. Estes resultados se configuram ainda melhores se atentarmos ao fato de que há mais pessoas infectadas pelo HIV do que nunca (33,4 milhões de portadores no mundo)^[3].

Assim, o número de mortes provocadas pelo HIV/AIDS caiu mais de 10% nos últimos cinco anos. Segundo as estatísticas da UNAIDS e da OMS (Organização Mundial de Saúde), quase três milhões de vidas foram salvas desde que um tratamento eficaz ficou disponível em 1996. Além disso, a terapia teve um impacto considerável na prevenção de novas infecções nas crianças, impedindo 200.000 infecções de mãe para filho desde 2001^[2].

Um fator que ainda podemos considerar como negativo é que os modos de transmissão da enfermidade evoluíram em algumas regiões do mundo, sem uma adaptação das campanhas de prevenção. Um exemplo destas falhas, é o fato de poucas campanhas serem direcionadas às pessoas com mais de 25 anos e aos casados ou envolvidos em relações estáveis. Em algumas partes da Ásia, a epidemia - que antes era alimentada por uma transmissão do vírus pela prostituição e o consumo de drogas injetáveis - afeta cada vez mais os casais heterossexuais.

Em virtude de todo o exposto acima, este trabalho possui o objetivo de contribuir no entendimento de fatores epidemiológicos relacionados a proliferação do HIV, bem como de seus respectivos tratamento antirretrovirais.

No capítulo 2, faremos um breve histórico do vírus responsável pela SIDA e apresen-

taremos algumas características inerentes aos aspectos biológicos deste vírus. Relacionaremos também os sintomas provocados pela doença em cada fase de seu desenvolvimento no organismo humano, as formas que este vírus pode ser transmitido de uma pessoa para outra e como funcionam os tratamentos responsáveis pelo combate ao vírus. No fim do capítulo estudaremos também um modelo analítico de compreensão das consequências epidemiológicas do tratamento antirretroviral.

No terceiro capítulo serão apresentados os fundamentos da teoria de redes, que utilizaremos em nosso estudo na tentativa de uma melhor compreensão do fenômeno de propagação do vírus pela humanidade. Dentro deste tema, estudaremos a teoria de grafos, os modelos existentes para redes e alguns exemplos de sistemas reais que se comportam de acordo com os modelos de redes descritos.

No capítulo quatro, discorreremos sobre o modelo que utilizamos para simular populações com estrutura de idades e que durante sua vida se relacionem sexualmente com outros indivíduos. Nosso modelo possui como base o modelo Penna para envelhecimento biológico e utiliza o sistema de redes aleatórias na distribuição de contatos sexuais entre os indivíduos, obtendo assim, resultados de características de redes em ambientes onde a população possui à sua disposição tratamentos antirretrovirais e em ambientes onde estes tratamentos não estão disponíveis à população.

Por fim, no capítulo de conclusões descrevemos os principais resultados obtidos neste trabalho e nossas perspectivas futuras.

Capítulo 2

Vírus da Imunodeficiência Adquirida

Neste capítulo abordaremos características históricas e biológicas pertinentes à descoberta, comportamento, transmissão e tratamento do vírus responsável por mais de 25 milhões de mortes até os dias atuais, em todo o mundo^[2], o HIV, causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, SIDA (em inglês, AIDS)^[1]. Além disso, apresentaremos modelos algébricos e computacionais já existentes, cujas finalidades são a de mostrar o comportamento da propagação do vírus com e sem tratamento antirretroviral, em uma determinada população, atendendo a valores conhecidos hoje, em populações reais.

2.1 Histórico do vírus

Ao final da década de 70 foi identificada uma infecção inicialmente considerada como Doença Sexualmente Transmissível (DST) que contaminaria somente os homossexuais^[4], afirmativa que imperou até o início dos anos 80. A SIDA foi primeiro relatada em 5 de junho de 1981, quando o Centro de Controle de Doenças (CDC - *Center for Disease Control*) dos Estados Unidos registrou um conjunto de pneumonias por *Pneumocystis carinii* em cinco homossexuais de Los Angeles^[5]. No começo, o CDC não tinha um nome oficial para a doença, muitas vezes referindo-se a ela por meio das doenças que surgiam em virtude do vírus, como por exemplo a linfadenopatia^{[6][7]}. Em 1982, o CDC reconheceu que havia uma epidemia da doença e que não era provocada exclusivamente por homossexuais e a define formalmente como Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - SIDA^[8].

No início dos anos 80, o número de pessoas que desenvolveram a SIDA parecia duplicar a cada seis meses naquele país e logo a SIDA foi encontrada em várias partes do mundo. Observou-se muito cedo que a atividade sexual, principalmente a realizada de forma indiscriminada e com muitos parceiros, era o principal fator de risco e que o agente causador poderia ser transmitido sexualmente. Esta teoria foi reforçada nos anos seguintes, antes do isolamento do HIV, pela ocorrência de SIDA em usuários de drogas injetáveis e em pessoas que receberam transfusão de sangue doado por homossexuais. Assim, depois de muitas discussões, hoje está bem definido que a SIDA é causada por um vírus que foi isolado em 1983, por Luc Montagnier, pesquisador do Instituto Pasteur, em Paris, e ganhador do Nobel de Medicina por esta descoberta, recebendo a denominação de LAV, do inglês *Lymphadenopathy Associated Virus* ou Vírus Associado a Linfadenopatia^[7], e posteriormente, em 1984, por Robert C. Gallo, do CDC, recebendo o nome de HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus* ou Vírus T-Linfotrópico Humano tipo III)^[9].

Em 1984, foi desenvolvido um teste para detecção de anticorpos para este vírus, o que revelou que somente uma parcela relativamente pequena das pessoas com o vírus tinham desenvolvido a SIDA. Assim a SIDA seria o final de um espectro de diferentes efeitos da infecção pelo vírus que variava de ‘estar bem’ até a ocorrência de doenças oportunistas de alto risco de vida^[10].

No ano de 1985 uma série de relatórios mais detalhados foram publicados sobre LAV e HTLV-III, e em março, ficou claro que os vírus eram os mesmos e os prováveis responsáveis pela SIDA^{[11][12]}.

Somente em maio de 1986, as denominações LAV e HTLV-III foram descartadas e o vírus recebeu a denominação oficial de HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), em português Vírus da Imunodeficiência Humana^[13]. Neste mesmo ano, foi identificado um segundo agente etiológico, o HIV-2, também um retrovírus, com características semelhantes ao primeiro.

Existem oficialmente dois tipos: o HIV-1 e o HIV-2, embora se admita a existência de diferentes cepas do vírus, havendo menção a mais de 18 tipos do HIV.

A estrutura química do vírus foi divulgada em 1985, demonstrando que o mesmo é composto de duas cópias de fitas simples de RNA, que são compostos por 9749 nucleotí-

deos ^[14], o que foi um grande passo para a ciência.

Dentro disto tudo caberia uma pergunta: *Mas como começou tudo isto?* ou, *Quem terá sido o “paciente zero”?* A teoria mais aceita de como o vírus se espalhou pelo mundo é a de que este tenha chegado ao ser humano através do contato direto do homem com o chimpanzé (através de mordidas ou arranhões, por exemplo) ^[15], pois o vírus da Imunodeficiência Símia (SIV), que infecta uma subespécie de chimpanzés africanos, possui uma estrutura genômica extremamente similar ao HIV-1 ^{[16][17]}, sugerindo que ambos evoluíram de uma origem comum. Após a infecção, o vírus teria sofrido mutações genéticas, formando diferentes subtipos de vírus, que serão abordados mais a frente. Por esses fatos, supõe-se que o HIV tenha origem africana. Ademais, diversos estudos sorológicos realizados na África, utilizando amostras de soro armazenadas desde as décadas de 50 e 60 e um estudo realizado em Kinshasa, na República do Congo, reforçam essa hipótese ^[18].

De acordo com a conclusão de um estudo da equipe liderada pelo biólogo evolucionista Michael Worobey, da Universidade do Arizona, publicado em 2007 na revista *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, ^[19] o vírus teria surgido na África nos anos 30 e teria sido levado para o Haiti por haitianos regressados de uma viagem à República do Congo em torno de 1966 (1962-1970) ^[20] e que em torno de 1969 (1966-1972) um único imigrante desconhecido vindo do Haiti levou o vírus a uma grande cidade dos Estados Unidos da América, culminando, em uma infecção de centenas de milhares de pessoas, antes mesmo de o vírus ser descoberto, o que só ocorreu em 1982, quando se classificou a nova síndrome. Em seguida, o vírus teria se espalhado pela Europa e Oceania, dando origem à epidemia global e atingindo todos os países do planeta.

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de SIDA em 1980 (também só classificado em 1982), na cidade de São Paulo, até junho de 2008, já foram identificados, 506.499 casos da doença.

A partir do último boletim epidemiológico divulgado pelo governo brasileiro, em 2008 ^[21], podemos traçar os gráficos 2.1 e 2.2, que mostram, respectivamente, a evolução temporal do número mortos e o coeficiente de mortalidade pelo vírus (razão entre o número de óbitos devido à SIDA e a população total), no Brasil, entre os anos de 1985 e 2007.

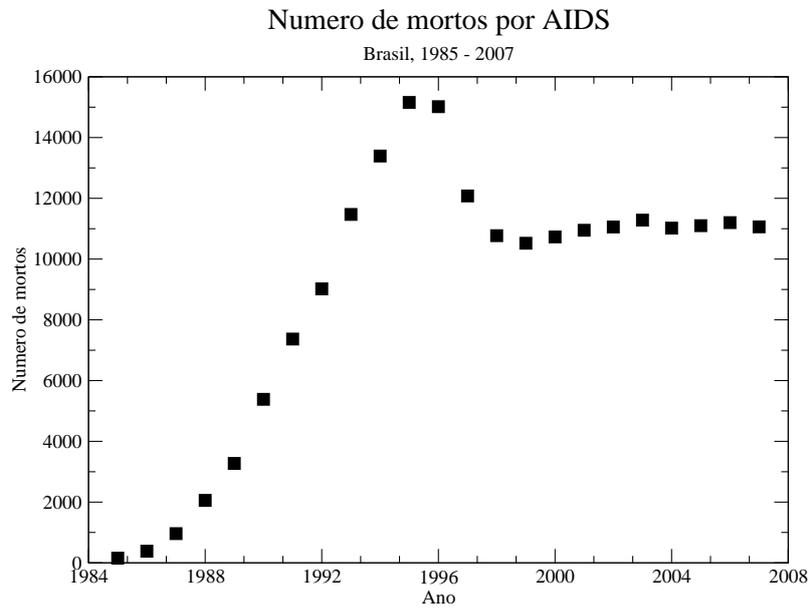


Figura 2.1: Mortes devido à SIDA, no Brasil, no período compreendido entre 1985 e 2007.

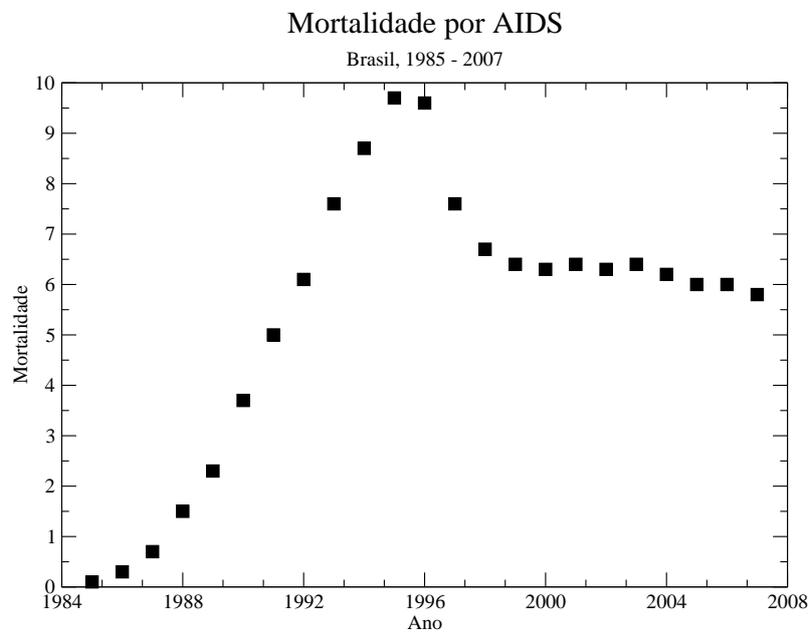


Figura 2.2: Razão entre o número de mortos por SIDA e população total, no Brasil, entre os anos de 1985 e 2007.

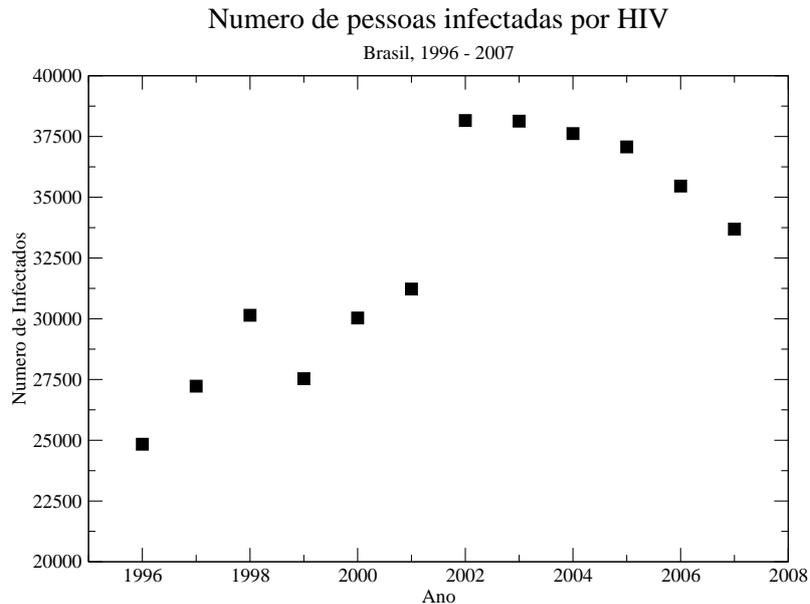


Figura 2.3: Número de pessoas que vivem com o vírus HIV, no Brasil, no período de 1996 a 2007.

Com os dados deste mesmo boletim podemos ainda comparar a evolução do número de infectados pelo vírus, no Brasil, para o intervalo de 1996 a 2007 (gráfico 2.3)^[22] e no mundo, para o intervalo de 1990 a 2007 (gráfico 2.4)^[3] e então compreender o motivo de a SIDA continuar sendo a maior prioridade de saúde global.

2.2 O HIV

Vírus primitivo, tem seu código genético composto por pouco mais de uma dezena de genes, não sendo considerado como célula verdadeira por não conter membrana plasmática, citoplasma, ribossomos, mitocôndrias, etc., mas, possuindo ARN - ácido ribonucleico -, do inglês RNA, que é a propriedade fundamental da vida. Devido a estes fatos, o HIV (e todos os outros vírus) não se classifica em nenhum dos cinco reinos - *Monera*, *Protista*, *Plantae* ou *Metaphyta*, *Animalia* ou *Metazoa* e *Fungi* - e, para alguns cientistas, se quer podem ser classificados como seres vivos^[23].

Apesar de sua estrutura tão simples, com o passar dos anos, novas subcategorias deste vírus foram surgindo, devido a pessoas portadoras se relacionarem com outras também

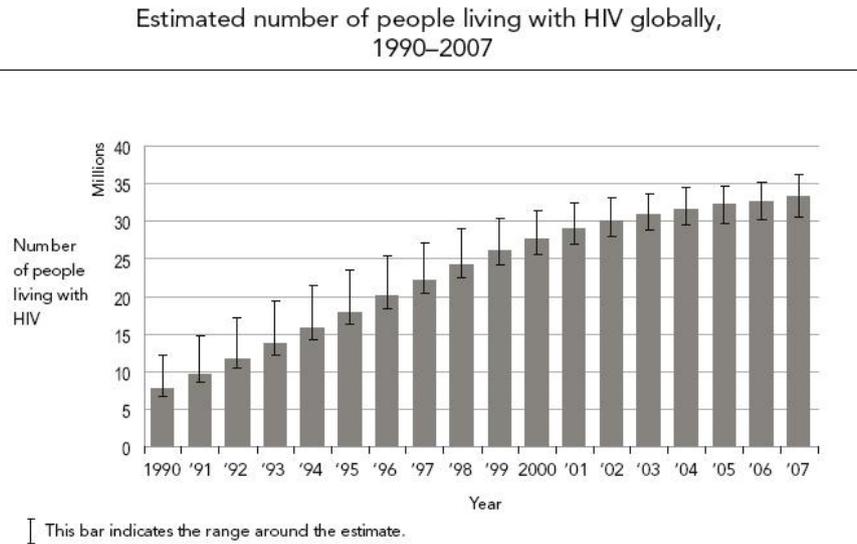


Figura 2.4: Pessoas infectadas que vivem com o vírus HIV, ao redor do mundo, entre 1990 e 2007. Retirado do boletim da UNAIDS de 2008.

portadoras deste vírus e ocasionar uma mistura genética entre seus tipos. Hoje o vírus da imunodeficiência humana contém pelo menos duas subcategorias, distintas pela organização de seus genomas e filogenética relacionada a outros lentivírus:

- HIV-1: primeiro a ser descoberto, mais infeccioso, possui maior capacidade de transmissão^[24] e causador da maioria das infecções de HIV do mundo^[25], sendo por isso o mais estudado. Este pode ser dividido nas classes A, B, C, D, E, F, G, H e O^[26].
- HIV-2: menos infeccioso, possui menor capacidade de transmissão e restrito apenas a região da África Ocidental^[27]. Esta subcategoria possui sete classes: A, B, C, D, E e F.

Sendo membro da família de vírus conhecida como *Retroviridae* (retrovírus), devido ao fato de seus genomas serem construídos por RNA e, devido a isso, realizarem o processo de retrotranscrição, transformando seu RNA em DNA^[28], o HIV é também classificado na subfamília dos *Lentiviridae* (lentivírus), ou seja, vírus que possuem longo período

de incubação^[29] e pertencente ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos, necessitando, para multiplicar-se, de penetrar no organismo de um ser superior (homem ou macaco), utilizando-o como hospedeiro e por meio de uma enzima denominada transcriptase reversa, com o auxílio de outra enzima chamada de integrase, realizar a transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode então integrar-se ao genoma do hospedeiro, comandando assim a célula hospedeira e obrigando-a a produzir réplicas dele^[30]. O HIV mede aproximadamente 100 nm^[23] e é bastante lábil no meio externo, sendo inativado por uma variedade de agentes físicos (calor) e químicos (hipoclorito de sódio, glutaraldeído). Em condições experimentais controladas, as partículas virais intracelulares parecem sobreviver no meio externo por até no máximo um dia, enquanto que partículas virais livres podem sobreviver por 15 dias em temperatura ambiente, ou até 11 dias a 37°C^[31]. Estes vírus compartilham algumas propriedades comuns: período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas da doença, infecção das células do sangue e do sistema nervoso e supressão do sistema imune^[22].

Mesmo com seu tamanho tão mínimo, cada partícula viral contém 72 complexos de lipoproteínas que estão integrados na membrana lipídica e são compostos de arranjos de uma glicoproteína externa (gp120) e uma proteína transportadora transmembrana (gp41)^[32]. Seu genoma é composto por dois filamentos idênticos de RNA e contém três seqüências de nucleotídeos principais em sua estrutura: a *gag*, responsável pela codificação de proteínas estruturais do núcleo; a *env* que codifica as proteínas do envelope viral e a *pol*, que codifica a enzima transcriptase reversa^[33]. Este genoma é protegido por *um envelope viral*, uma membrana de camada dupla de fosfolipídios derivada tanto da membrana celular do hospedeiro quanto de proteínas de membrana codificadas pelo vírus. O envelope é de extrema importância por conter as duas glicoproteínas críticas para que a célula seja infectada pelo HIV: a *gp120* e a *gp41*^[33]. Na Figura 2.5 temos uma representação esquemática da estrutura do HIV.

Algumas das células mais importantes do corpo humano são as células de defesa chamadas de linfócitos. Estas milhões de células são muito diferenciadas pois são responsáveis pelas reações de defesa específicas do corpo, ou seja, tem a função de organizar e comandar a resposta de defesa do corpo frente a infecções que poderiam causar doenças.

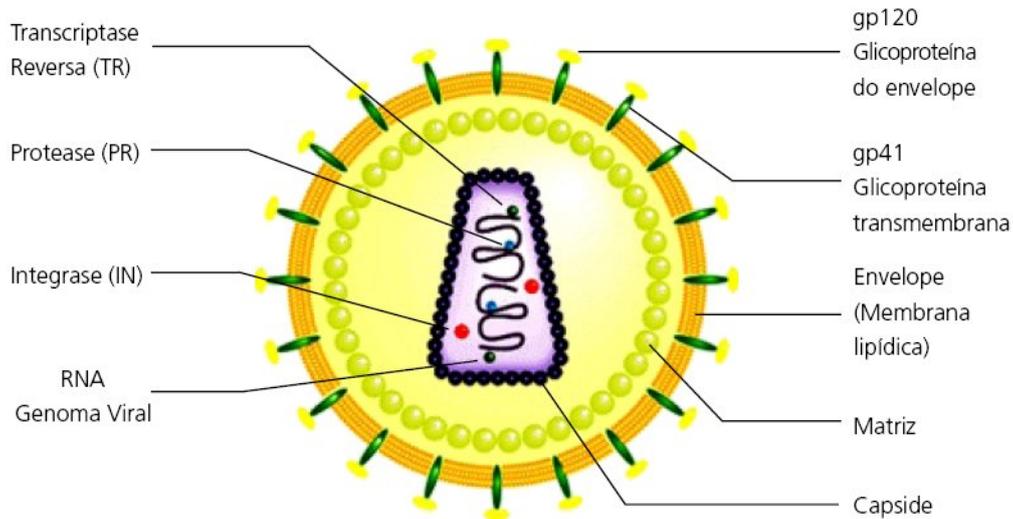


Figura 2.5: Representação bidimensional da estrutura do vírus HIV.

Elas podem ser do tipo B ou do tipo T. Os linfócitos T são “treinados” no Timo e os linfócitos B, no Baço, locais onde “aprendem” a reconhecer e destruir os micro-organismos estranhos que entram em nosso corpo.

Ao entrar no organismo e uma vez alcançado a corrente sanguínea, o vírus vai atacar especialmente dois tipos de células: os macrófagos (que são muito importantes na digestão e eliminação de agentes estranhos ao organismo) e principalmente os linfócitos T (responsáveis por comandar a resposta específica de defesa do corpo diante de agentes como vírus e bactérias), pois estes têm a capacidade de se conectar a um componente existente na membrana dessas células, o CD4, penetrando assim nas células^{[34][35]}. Este mecanismo é ilustrado na Figura 2.6.

No processo de infecção destas células as glicoproteínas citadas do envelope são críticas, sendo a *gp120* a que se liga com alta afinidade aos receptores de membrana dos linfócitos T CD4, e a *gp41* a facilitadora da fusão da membrana viral com a membrana da célula do hospedeiro. Depois que ocorre esta fusão, o material genético viral (RNA) adentra a célula hospedeira e, em seu citoplasma, sofre a ação da enzima transcriptase reversa se transformando em DNA. É este DNA que possui a capacidade de penetrar no núcleo da célula infectada e se incorporar ao DNA da mesma. Uma vez incorporado, o

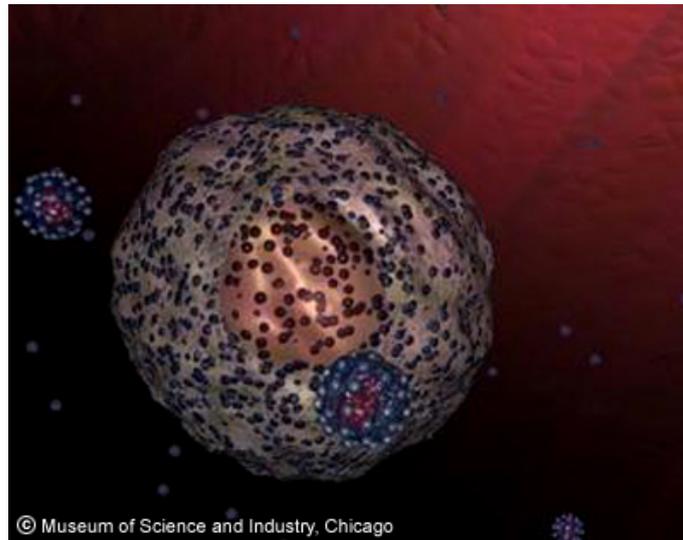


Figura 2.6: Nesta imagem gerada por computador, o objeto grande é uma célula CD4+ e as manchas em sua superfície e os objetos pontiagudos azuis em primeiro plano, representam partículas de HIV.

DNA viral passa a comandar a atividade da célula hospedeira. Esta seqüência de DNA incorporado, também conhecido por *provírus*, pode permanecer inativa por meses ou anos, dependendo de uma série de estímulos para que abandone esta latência e passe a sintetizar novas partículas virais que, quando em número suficiente, destróem a célula infectada e são assim liberadas na corrente sanguínea, indo buscar outras células para continuar sua multiplicação, como se pode ver na fotografia eletrônica da Figura 2.7. Deste modo o HIV, depletando justamente as células de defesa do organismo, faz com que o mesmo funcione com menos eficiência e, com o tempo, sua capacidade de combater doenças diminua, tornando-o susceptível a uma série de infecções que nada provocariam em indivíduos sadios. A Figura 2.8 representa uma esquematização deste mecanismo de ataque e reprodução do vírus.

Carga viral é a denominação dada a quantidade de vírus existentes no sangue e a Figura 2.9 vai mostrar a relação entre o aumento do número de cópias do RNA do vírus e a conseqüente queda do número de linfócitos T CD4 no organismo com o passar do tempo.

O HIV pode levar vários anos, entre o momento da infecção até o surgimento dos pri-

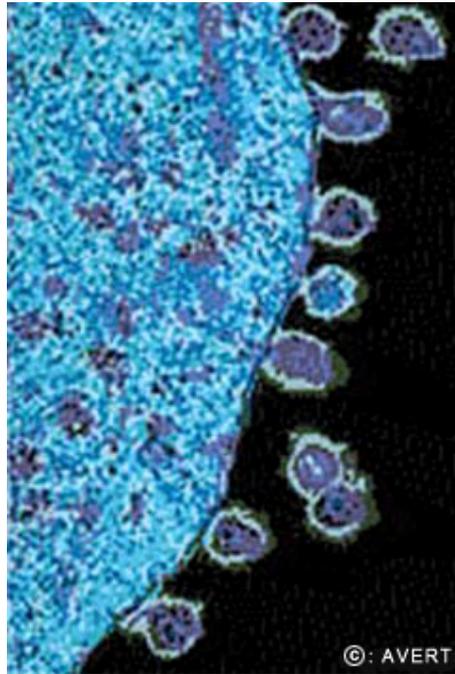


Figura 2.7: Esta foto usando um microscópio eletrônico mostra partículas de HIV recém formadas, brotando de uma célula humana.

meiros sintomas. Este período entre a infecção pelo HIV e a manifestação dos primeiros sintomas da SIDA irá depender, principalmente, do estado de saúde da pessoa.

O vírus está presente em todas as secreções e fluidos orgânicos, como: sangue, fezes, urina, saliva, suor, lágrimas, secreções vaginais, sêmen e líquido seminal. Somente não foi detectado no ar que respiramos. Pode alojar-se num segmento do cromossomo e permanecer dormente por várias gerações celulares, fazendo com que existam os portadores assintomáticos. Um estudo recente realizado com pacientes do Hospital Francês, descobriu que aproximadamente 0,5% das pessoas infectadas com o HIV-1 mantêm altos níveis de células T CD4 e uma baixa, ou clinicamente indetectável, carga viral sem a utilização de tratamento antirretroviral^[36].

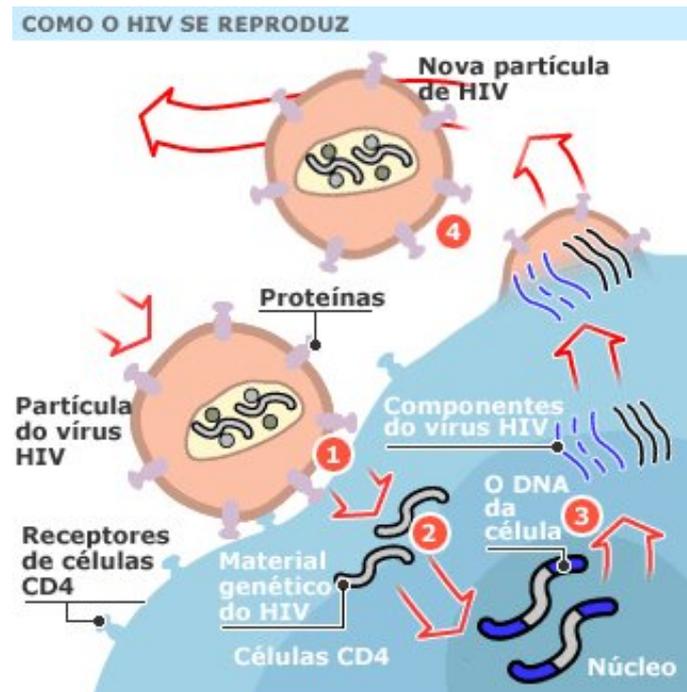


Figura 2.8: Representação simplificada da reprodução do HIV. 1) **Ataque:** Proteínas do HIV se acoplam a receptores CD4 presentes em glóbulos brancos (células de defesa) do sangue. 2) **Cópia dos genes:** o HIV faz uma cópia de seu próprio material genético. 3) **Replicação:** O vírus aloja a cópia de seus genes no DNA da célula hospedeira. Quando essa célula começa a se reproduzir, partes do vírus também são reproduzidas. 4) **Novo vírus:** As partes do vírus se unem perto da parede celular, originando um novo vírus HIV.

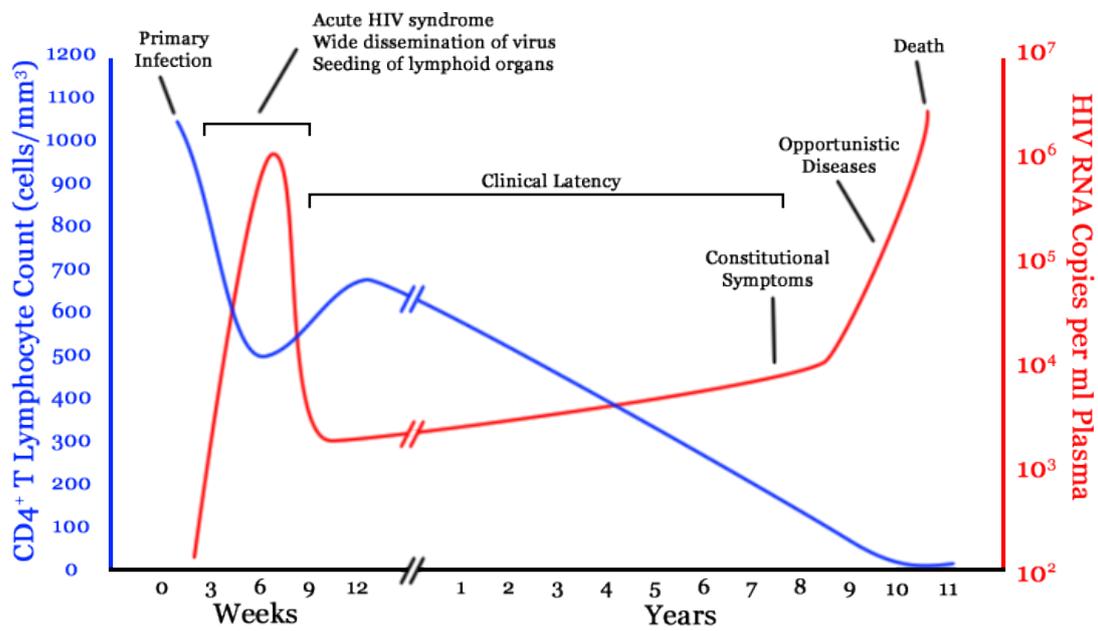


Figura 2.9: Aumento do número de cópias do RNA de HIV e consequente diminuição do número de linfócitos T CD4 no organismo. O estágio de SIDA é atingido quando a contagem de linfócitos T CD4 atingem a marca de 200 células por milímetro cúbico. Gráfico retirado de: <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV>.

2.3 Sintomas da doença

A infecção pelo HIV tem basicamente quatro fases: período de incubação, infecção aguda, fase de latência e SIDA.

O período médio de incubação é estimado em 3 a 6 semanas. Compreende-se por período de incubação o intervalo de tempo entre a exposição ao vírus até o surgimento de alguns sintomas, como febre e mal-estar (fase inicial).

A segunda etapa, infecção aguda, que dura em média 28 dias e pode incluir sintomas como febre, linfadenopatia (gânglios linfáticos inchados), faringite (garganta inflamada), erupção cutânea, mialgia (dor muscular), mal-estar e da boca e esôfago é uma fase que facilmente passa despercebida devido a sua semelhança com a infecção por outros agentes virais como mononucleose, gripe, até mesmo dengue ou muitas outras infecções virais^[37]. Esta fase é um período de replicação viral rápida que imediatamente após a exposição do indivíduo ao HIV gera uma abundância de vírus no sangue periférico, com níveis de HIV geralmente abordando vários milhões de vírus por ml ^[38].

A fase de latência, que ocorre em terceiro lugar, mostra pouco ou nenhum sintoma e pode durar de duas semanas a vinte anos e além. Este período é marcado pela forte interação entre o sistema imune e as constantes e rápidas mutações do vírus. Durante essa fase, os vírus amadurecem e morrem de forma equilibrada.

SIDA, a quarta etapa e etapa final da infecção pelo HIV, corresponde à redução crítica de células T, tipo CD4, que chegam abaixo de 200 unidades por mm^3 de sangue, fazendo com que a imunidade celular seja perdida, permitindo assim que infecções oportunistas se alojem, tais como: pneumonia, esofagite, toxoplasmose, meningite criptocócica, parvovírus B19, etc. Podemos então explicar o motivo da denominação Síndrome da Imunodeficiência Adquirida:

- Síndrome: conjunto de sinais e sintomas que se desenvolvem em conjunto e que indicam a existência de uma doença. A SIDA recebe esta definição pois não tem manifestação única, pelo contrário, caracteriza-se pelo surgimento de várias doenças sucesivas e simultâneas, que ocultam a sua verdadeira causa.
- Imunodeficiência: trata-se de uma deficiência do sistema imunológico, isto é, o

sistema imunológico é incapaz de defender o organismo das doenças que o atacam.

- Adquirida: porque, no caso da SIDA, a imunodeficiência ocorre por contágio com pessoas ou veículos (sangue, espermatozoides, secreções vaginais) em que o vírus esteja presente.

Nesta fase, surgem os sintomas típicos da SIDA, como por exemplo: diarreia persistente, dores de cabeça, contrações abdominais, febre, falta de coordenação, náuseas, vômitos, fadiga extrema, perda de peso, câncer.

Embora esteja bem determinado pela comunidade científica que a infecção pelo HIV é a condição necessária para o desenvolvimento da SIDA, permanecem dúvidas sobre o mecanismo específico pelo qual o HIV causa danos ao sistema imune, uma vez que este sistema é muito complexo, existindo muitos caminhos pelos quais ele pode ser afetado por um retrovírus como o HIV. Tampouco está claro o papel que outros fatores (se há algum) - conhecidos como co-fatores - têm no desenvolvimento do dano à imunidade.

Na ausência de terapia antirretroviral, o tempo médio de progressão da infecção pelo HIV até alcançar o estágio clínico de SIDA é de 9 a 10 anos, e o tempo médio de sobrevivência após o desenvolvimento de SIDA é de apenas 9,2 meses^[39]. No entanto, a taxa de progressão clínica da doença varia muito entre indivíduos, dependendo de diversos fatores, como por exemplo a predisposição da pessoa com relação à multiplicação do vírus dentro do seu organismo^[40]. A Figura 2.10 mostra o tempo de vida médio de um infectado de acordo com a carga viral existente nele.

2.4 Transmissão

Atualmente, o processo de infecção e transmissão do vírus HIV é bem compreendido. As três principais vias de transmissão do vírus são relatadas a seguir:

2.4.1 Relação Sexual

A maioria das infecções por HIV ocorrem através de relações sexuais desprotegidas. A transmissão sexual ocorre quando fluidos corporais do indivíduo infectado entram em

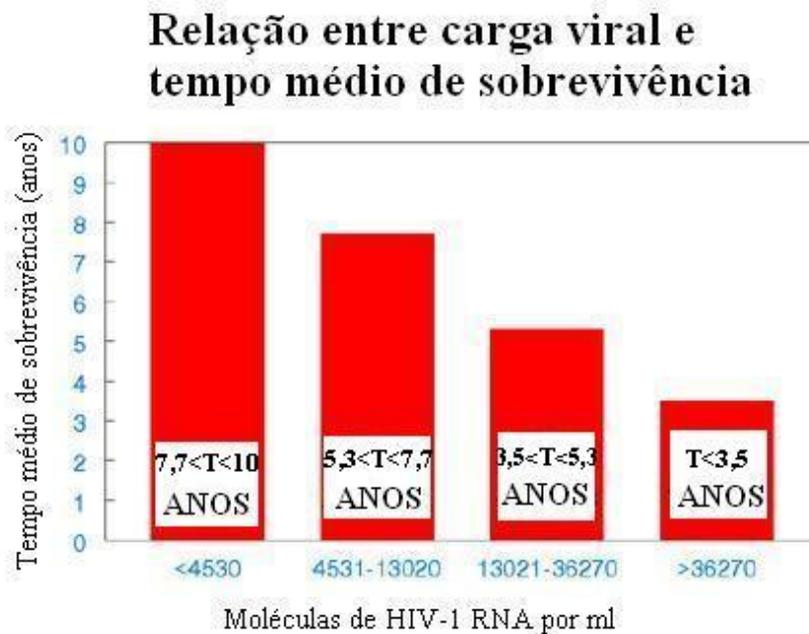


Figura 2.10: Relação entre o tempo médio de sobrevivência de uma pessoa contaminada com o HIV e a carga viral existente no organismo desta pessoa.

contato com membranas genitais, orais ou retais da mucosa do outro indivíduo. Devido a isto, o uso correto de preservativos reduz em cerca de 85% o risco de transmissão do vírus no ato sexual^[41]. Em beijos a transmissão é dificultada pois existem diversas substâncias na saliva que danificam o vírus^[42]. O risco de transmissão e infecção do HIV durante o contato sexual pode ser aumentado por vários fatores, dentre eles:

- i- a penetração anal sem proteção;
- ii- presença concomitante de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), especialmente aquelas que levam ao aparecimento de feridas genitais. Estudos epidemiológicos da África Subsaariana, Europa e América do Norte sugerem que as úlceras genitais, tais como aquelas causadas por sífilis e cancroide, aumentam o risco de se infectar com o HIV em cerca de quatro vezes. Há também um significativo aumento, embora menor em risco, de DSTs, como gonorréia, clamídia e tricomoníase, todas causadas em locais de acúmulo de linfócitos e macrófagos.^[43]

- iii- lesões genitais durante a relação sexual;

iv- quantidade mais elevada do vírus no sangue da pessoa infectada. Um estudo publicado em 2002 no *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* relata que para cada aumento de 10 vezes no nível de HIV no sangue, está associado um aumento de 81% na taxa de transmissão do vírus^[44];

v- alta susceptibilidade da pessoa não infectada.

vi- as mulheres são mais suscetíveis à infecção devido a alterações hormonais, ecologia microbiana vaginal, fisiologia, e uma maior prevalência de doenças sexualmente transmissíveis^[45].

vii- verminoses parasíticas, como a esquistossomose urinária, que danificam o revestimento da vagina, a primeira defesa contra o HIV e afetam até 50% das mulheres em algumas partes da África^[46].

2.4.2 Contato Sanguíneo

Esta forma de transmissão ocorre majoritariamente nos casos de reutilização de seringas em hospitais, em usuários de drogas injetáveis e hemofílicos, no contato de sangue infectado com feridas abertas, no recebimento de uma tatuagem, piercing ou escarificação e em transfusões de sangue e hemoderivados. Apesar de difícil, a transmissão também pode ocorrer pelo contato direto com sangue, como por exemplo se for deixado cair nos olhos. Apesar do risco de ser infectado pelo vírus a partir de uma única picada com uma agulha que tenha sido utilizada em uma pessoa infectada ser estimado em torno de 0,67%^[47], o compartilhamento de agulhas é a causa de um terço de todas as novas infecções pelo HIV na América do Norte, China e Europa Oriental.

2.4.3 Perinatal

A transmissão do vírus da mãe para o filho pode ocorrer no útero, durante as últimas semanas de gravidez e no parto. Na ausência de tratamento, a taxa de transmissão entre uma mãe e seu filho, considerando o período de gravidez, parto e nascimento é de 25%. No entanto, quando a mãe recebe a terapia antirretroviral e dá à luz por cesariana, a taxa de transmissão cai para 1%.^[48]

O risco de infecção aumenta de acordo com carga viral da mãe no nascimento do filho, quanto maior a carga viral, maior será o risco^[49]. Cabe salientar que a amamentação também aumenta o risco de transmissão^[50].

2.5 Tratamento de HIV

Até hoje, ainda não existe cura para o HIV, portanto o tratamento atual para este vírus consiste de terapia antirretroviral altamente ativa, ou do inglês, HAART (highly active antiretroviral therapy), cuja função é inibir as enzimas transcriptase reversa e protease, impedindo assim a conversão do RNA do vírus em DNA, a sua reprodução e consequentemente, diminuindo a carga viral^[51]. Este processo funciona, basicamente, através de quatro principais tipos de drogas, que atuam em diferentes fases do ciclo do HIV:

1. *Inibidores de entrada*: esses medicamentos impedem o vírus de se alojar nas células CD4 ao aderir a proteínas que ficam do lado de fora do vírus. Até agora apenas uma droga da categoria, o Fuzeon, chegou ao mercado.

2. *Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa*: impedem o vírus de fazer cópias de seus próprios genes. Para isso, criam versões defeituosas dos nucleosídeos, unidades básicas dos genes.

3. *Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa*: também afetam o processo de replicação do HIV, ao aderir à enzima que controla o processo, conhecida como transcriptase reversa.

4. *Inibidores de Protease*: essas drogas atingem outra enzima envolvida no processo de multiplicação do vírus, a protease.

Estas quatro etapas são mostradas, esquematicamente, na Figura 2.11.

Para se obter uma eficácia considerável, são usados os chamados *cocktails*, que na verdade são combinações de HAART, compostos por pelo menos três drogas pertencentes a pelo menos dois tipos, ou “classes” de agentes antirretrovirais. Infelizmente, à medida que o HIV sofre mutações, algumas versões do vírus desenvolvem resistência a certos medicamentos.

Apesar da HAART não curar o indivíduo, desde sua introdução, em 1996, melhorias

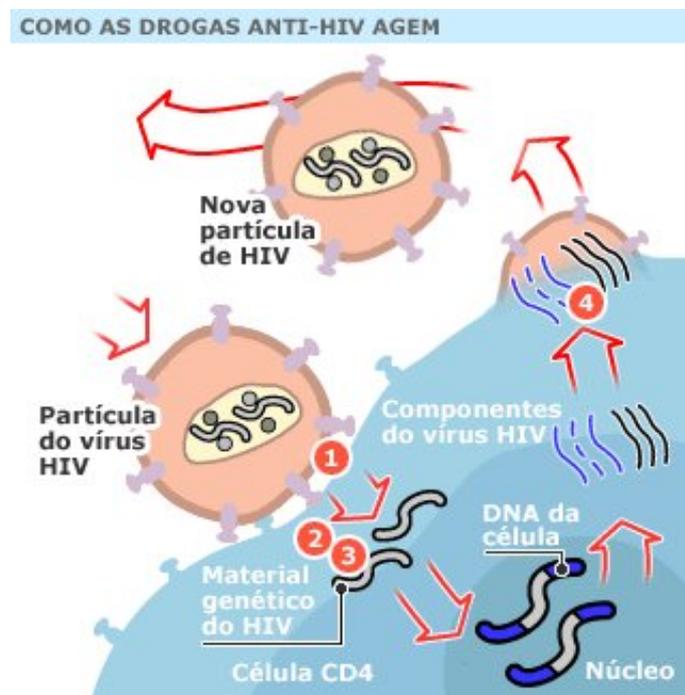


Figura 2.11: Esquemática das quatro etapas básicas do processo de combate ao vírus através da HARRT.

notáveis na saúde e na qualidade de vida foram observadas nos pacientes submetidos a esta terapia, produzindo também uma redução na mortalidade e morbidade (relação entre o número de infectados e o número de habitantes da população) devida ao HIV, nos países desenvolvidos.^[52]

Como já citado anteriormente, o tempo médio de vida de uma pessoa contaminada com o HIV e que não realize o tratamento, é inferior a 11 anos, porém se a pessoa inicia o tratamento quando a contagem de linfócitos CD4 é de $350/mm^3$, a estimativa média de vida aumenta para 24,2 anos, contados a partir do momento de início do tratamento, além dos anos vividos entre o instante da infecção e o início do tratamento^{[53][54][55]}. Convém mencionar que o espectro normal do número de linfócitos T CD4 de um adulto varia de 600 a 1500 por mm^3 ^[56].

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o seguinte critério para o tratamento da doença^[22]:

- pacientes assintomáticos sem contagem de linfócitos T CD4 disponível: não tratar;
- assintomáticos com $CD4 > 350$ células/ mm^3 : não tratar;
- pacientes assintomáticos com $CD4$ entre 200 e 350 células/ mm^3 : considerar tratamento;
- pacientes assintomáticos com $CD4 < 200$ células/ mm^3 : tratar e realizar profilaxia contra as doenças oportunistas mais comuns;
- pacientes sintomáticos: tratar e realizar profilaxia contra as doenças oportunistas mais comuns.

Devido a administração destes fortes medicamentos nos pacientes, é comum que os mesmos sofram efeitos colaterais como: lipodistrofia, dislipidemia, resistência à insulina, aumento dos riscos cardiovasculares e defeitos congênitos^[57].

2.6 Modelo epidemiológico envolvendo antirretrovirais

"Desde o início da epidemia, quase 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV e 25 milhões de pessoas morreram por razões vinculadas ao HIV", afirma o último relatório anual do organismo da ONU, elaborado em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS)^[3]. Diante de todos estes problemas e fatos, já citados anteriormente, inerentes à transmissão, disseminação e mortalidade do HIV, torna-se dispensável dizer o quão importante são os estudos de todas as fases deste vírus, desde os processos de transmissão, passando por todos os níveis da infecção no organismo humano, até os mecanismos de redução da carga viral nas pessoas, conhecidos como antirretrovirais.

Devido aos esforços conjuntos de vários pesquisadores de inúmeros lugares do mundo, hoje podemos afirmar que as terapias antirretrovirais produzem ótimos resultados nas pessoas que possuem acesso a estes tratamentos. Países como o E.U.A e o Brasil são exemplos de que estes procedimentos são capazes de aumentar a vida média dos portadores do vírus, bem como reduzir as taxas de mortalidade pelo mesmo^[52]. No caso do Brasil, país que se destaca no cenário internacional pela defesa e aplicação de ações de controle universal da infecção pelo HIV e da SIDA, a ação de viabilizar o acesso à HAART, tanto para adultos como para crianças, definida pelos consensos nacionais de terapia, e também, o oferecimento da pesquisa do HIV para todas as gestantes, fez com que a probabilidade de sobrevivência por mais de 60 meses, em crianças menores de 13 anos de idade, no período de 1999 a 2002 - e acompanhadas ambulatorialmente até 2006 - aumentasse de 0,521, no período de 1983 a 1998, para 0,833, mostrando assim uma melhoria substancial na sobrevivência em anos mais recentes^[21].

Apesar das muitas pesquisas relacionadas aos antirretrovirais, a maioria destes estudos se restringem aos aspectos clínicos e virológicos. Contudo, mesmo existindo um número razoável de estudos epidemiológicos sobre o HIV, raros são os trabalhos deste tipo que levam em consideração os efeitos dos tratamentos antirretrovirais, o que é de fundamental importância, já que o uso dos 'coquetéis' ao mesmo tempo que aumenta a expectativa de vida dos portadores de HIV devido à diminuição de sua carga viral, faz também com que estas pessoas se tornem possíveis transmissores por mais tempo, o que

nos obriga a realizar uma análise mais detalhada sobre as consequências epidemiológicas destes mecanismos.

Como o intuito deste trabalho é o estudo da proliferação do vírus entre indivíduos de uma população, sem a utilização de medicamentos antirretrovirais e com a utilização dos mesmos, convém mencionar que em 2006 foi publicado, na revista ‘Mathematics and Computers in Simulation’, um estudo realizado por L.F. Lopez et. al, da Universidade de São Paulo^[58], onde foi realizado um modelo matemático, cujo objetivo era de encontrar resultados do impacto do programa de tratamento antirretroviral na incidência (número de novos casos de infectados num determinado intervalo de tempo) e prevalência (número total de infectados na população num determinado intervalo de tempo) do HIV.

O formalismo do modelo é dividido em duas partes. A primeira consiste em cálculos e previsões para as transmissões por vias sexuais e a segunda parte em transmissões por vias parenterais (devido ao compartilhamento de seringas e agulhas com sangue infectado ou contato direto com sangue, ou derivados de sangue, contaminados).

Para os cálculos da primeira parte são tomados indivíduos que abrangem todas as faixas etárias. Com isto, é escolhida uma função que descreva o número de relações sexuais desprotegidas, por unidade de tempo, entre indivíduos com idade entre a e $a + da$ e outros indivíduos com idade entre a' e $a' + da'$:

$$\beta_0(a, a')da'X(a)da \quad , \quad (2.1)$$

onde $\beta_0(a, a')$, chamada função taxa de contato, descreve o comportamento dos contatos entre os indivíduos de uma população^[59] e $X(a)da$ é o número de indivíduos susceptíveis com idade entre a e $a + da$.

Com esta função, é possível encontrar uma outra que descreva o número de indivíduos susceptíveis infectados ao ter relação sexual desprotegida com um indivíduo que adquiriu o vírus há um determinado tempo, já que a probabilidade de transmissão varia com o tempo que o indivíduo possui o vírus, tendo em vista que a carga viral aumenta de acordo com o tempo em que o vírus está estabelecido no organismo^[60]. A função do número de novas infecções por unidade de tempo devido aos indivíduos infectados, pode então ser

escrita da seguinte forma:

$$\beta_0(a, a')g(a' - \tau)\frac{Y_1(a', \tau)}{N(a')}da'd\tau X(a)da \quad , \quad (2.2)$$

onde, a idade de infecção do indivíduo se encontra entre τ e $\tau + d\tau$, o número de indivíduos com idade entre a e $a + da$ é dado por $N(a)da$ e $g(a' - \tau)$ é a probabilidade de um indivíduo susceptível ser infectado quando tem relação desprotegida com um outro que faz parte dos indivíduos contaminados com idade entre a' e $a' + da'$, isto é, $Y_1(a', \tau)da'd\tau$.

Também é levado em consideração para o número de novas infecções por unidade de tempo, se o indivíduo infectado já realizava a terapia antirretroviral e há quanto tempo realizava esta terapia, fazendo com que a equação 2.2 neste caso se torne:

$$\beta_0(a, a')g_1(a' - l, l - \tau)\frac{Y_2(a', \tau, l)}{N(a')}da'd\tau dl X(a)da \quad , \quad (2.3)$$

onde, o indivíduo iniciou o tratamento com idade entre l e $l + dl$, $Y_2(a', \tau, l)da'd\tau dl$ é o número de indivíduos $Y_1(a', \tau)da'd\tau$ que estão sob tratamento e iniciaram o mesmo na idade l e $g_1(a' - l, l - \tau)$ a probabilidade de um indivíduo susceptível ser contaminado numa relação sexual desprotegida por um indivíduo em tratamento $Y_2(a', \tau, l)da'd\tau dl$.

Nas equações onde aparecem as funções $Y_1(a', \tau)$ ou $Y_2(a', \tau, l)$, foram multiplicados por estes termos, outras funções com a finalidade de retirar da contagem de indivíduos contaminados as pessoas que tiveram morte natural, morte devido à SIDA (último estágio da infecção do HIV), morte mesmo sob tratamento e pessoas que, devido ao tratamento, diminuíram sua carga viral a ponto de não serem mais consideradas como infectadas.

Na segunda parte, o modelo de L.F. Lopez et. al negligencia a transmissão por contatos sexuais dos indivíduos quando comparados com a transmissão parenteral dos mesmos. A consideração feita agora é a de que pessoas de todas as idades que se infectaram com o vírus em algum momento da vida, formam uma certa fração η da população e possuem uma probabilidade de transmissão do vírus a outras pessoas que é proporcional à razão ξ com que compartilha estas seringas, agulhas, sangue ou derivados de sangue. Portanto, o número de indivíduos contaminados com idade entre a' e $a' + da'$, quando possuía idade entre τ e $\tau + d\tau$, neste caso, será:

$$Y_1^I(a, \tau) = X(0)\eta\xi e^{-\mu\tau} e^{-\xi(\tau - a_1)}\theta(\tau - a_1)h_1(a', \tau)h_2(a', \tau) \quad , \quad (2.4)$$

onde, $h_1(a', \tau)$ e $h_2(a', \tau)$ são as funções que removem os indivíduos pela condição de morte ou de tratamento (semelhantemente ao realizado na primeira parte), μ é a taxa de mortalidade natural humana e a_1 é a idade com que o indivíduo passou a integrar o grupo de infectados por parenteralidade.

Após a apresentação do formalismo é mostrado uma aplicação esquemática do modelo, onde é considerado que inicialmente nenhum indivíduo da população possui tratamento. São definidas também funções que descrevem características do sistema, como por exemplo, comportamento sexual dos indivíduos (ou seja, parâmetros como idade de máxima atividade sexual e idade de início desta atividade) e frequência de contatos sexuais desprotegidos. Para a obtenção das equações necessárias, são adotadas funções que representam a probabilidade de transmissão de ao menos um inóculo viral, para o dado nível de viremia que o indivíduo possui no momento da relação sexual, que varia de acordo com o tempo que o sujeito possui o vírus e com o fato de ele realizar ou não o tratamento e se realiza, há quanto tempo o faz. Aqui são definidas também, as formas das funções de remoção de indivíduos, levando em conta diversos parâmetros, dentre eles a taxa de mortalidade natural humana e o momento crítico, que é o momento da história do indivíduo em que ele atinge um determinado nível de viremia que faz com que seja enquadrado na classe de pacientes com SIDA.

Para esta simulação, considerou-se que o antirretroviral provocaria uma redução no nível de viremia por um fator $\Delta(l - \tau)$, aumentando posteriormente, ou seja:

$$A^T(a' - l, l - \tau) = \frac{A^{NT}(l - \tau)\Psi(a' - l)}{\Delta(l - \tau)}, \quad (2.5)$$

onde, $A^T(a' - l, l - \tau)$ denota o nível de viremia depois do tratamento antirretroviral, $A^{NT}(l - \tau)$ representa o nível de viremia de indivíduos não tratados (o qual depende de quanto tempo o indivíduo possui a infecção) e $\Psi(a' - l)$ é uma função tal que $\Psi(0) = 1$.

Esta aplicação parte do princípio de que o tratamento provoca uma acentuada diminuição da carga viral, e que perde o seu efeito de imediato, de modo que a carga viral começa a subir novamente num gráfico log-linear até atingir o nível crítico (L'_c) quando então o sistema imunológico se torna ineficaz desenvolvendo assim o quadro de SIDA, conforme mostrado na Figura 2.12. Estas suposições tentam imitar um desenvolvimento

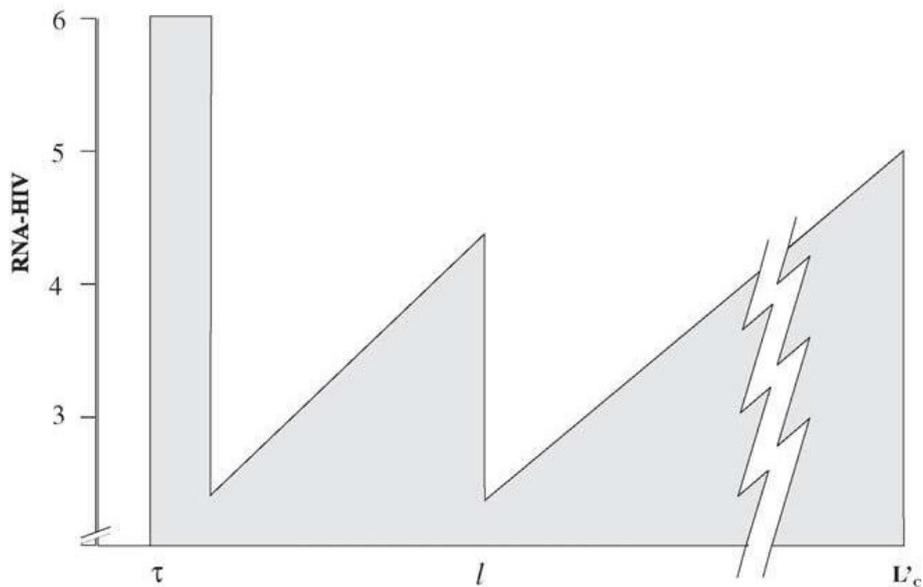


Figura 2.12: Comportamento adotado pelo modelo, do nível de viremia de HIV com o tempo, na presença de tratamento antirretroviral. A infecção ocorre na idade τ , o tratamento se inicia na idade l e em L'_c começa o processo de SIDA.

imediatamente de resistência completa pelo HIV ao tratamento, fazendo com que o tratamento não impeça por muito tempo a replicação do HIV.

Adotando-se valores convenientes para as diversas constantes e taxas adotadas - como por exemplo, o valor de 30.000 cópias do vírus por mililitro de sangue para início do tratamento com antirretroviral^[61] - e realizando-se simulações computacionais com estes valores, são extraídos resultados qualitativos, ou seja, que não tentam mostrar dados de alguma população real, sobre os efeitos epidemiológicos do tratamento, apesar de tentar obter conclusões que possam ser extendidas a populações reais. Com este objetivo, são construídos os gráficos que representam os índices de incidência (razão entre o número de novos casos surgidos da infecção pela população total existente, em um determinado intervalo de tempo) e prevalência (razão entre o número de novos casos surgidos da infecção pela população total existente, em um determinado intervalo de tempo) do vírus em função da taxa de intensidade do tratamento, para diversos níveis de eficácia do tratamento.

Cada gráfico, desde a Figura 2.13 até a Figura 2.17 representa um determinado grupo de risco com relação à contaminação. Os grupos são divididos da seguinte forma:

- Grupo I - pequeno nível de promiscuidade sexual, representando 84% da população total, ou seja a população em geral;
- Grupo II - nível moderado de promiscuidade sexual, representando 10% da população total, podendo ser considerado como o grupo dos heterossexuais promíscuos;
- Grupo III - alto nível de promiscuidade sexual, representando 5% da população total, podendo ser considerado como o grupo dos homossexuais masculinos;
- Grupo IV - nível muito alto de promiscuidade sexual, representando 1% da população total, simbolizando as pessoas que trabalham como profissionais do sexo e seus respectivos clientes;

Os resultados obtidos a partir destes gráficos podem ser descritos como:

1. a doença é quase completamente exterminada quando se considera tratamento de alta eficácia, $K = 3.0$;
2. o impacto do tratamento na incidência e prevalência do HIV depende do nível de atividade sexual das sub-populações, sendo mais pronunciada em sub-populações com maiores níveis de atividade sexual;
3. para eficácias pequenas ($K < 1.0$), o tratamento se torna ineficiente, podendo ser prejudicial nas sub-populações com altos níveis de atividade sexual, levando, em alguns casos, até a um aumento da incidência e prevalência do vírus, como é o caso, por exemplo, da eficácia $K = 0.5$ nos grupos II, III e IV.

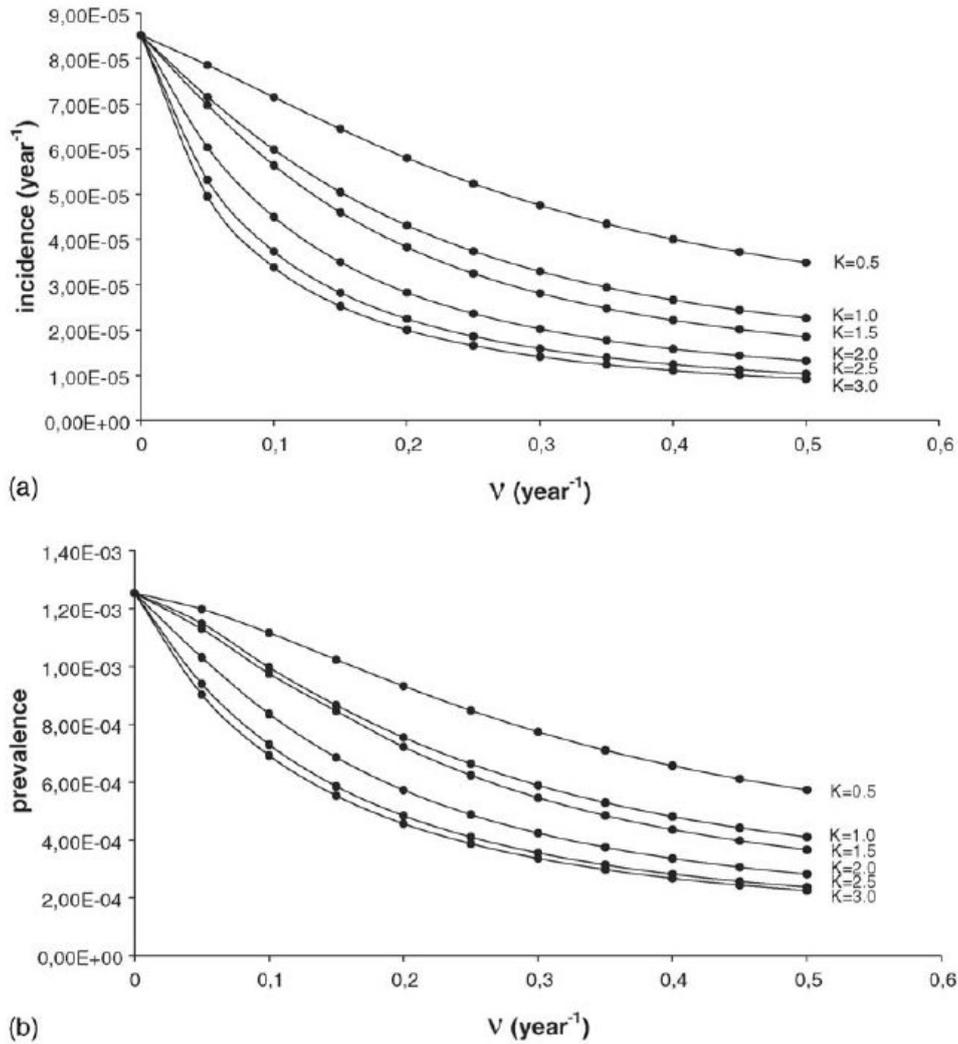


Figura 2.13: (a) Incidência de HIV no Grupo I (maior parte da população) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo I (maior parte da população) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K .

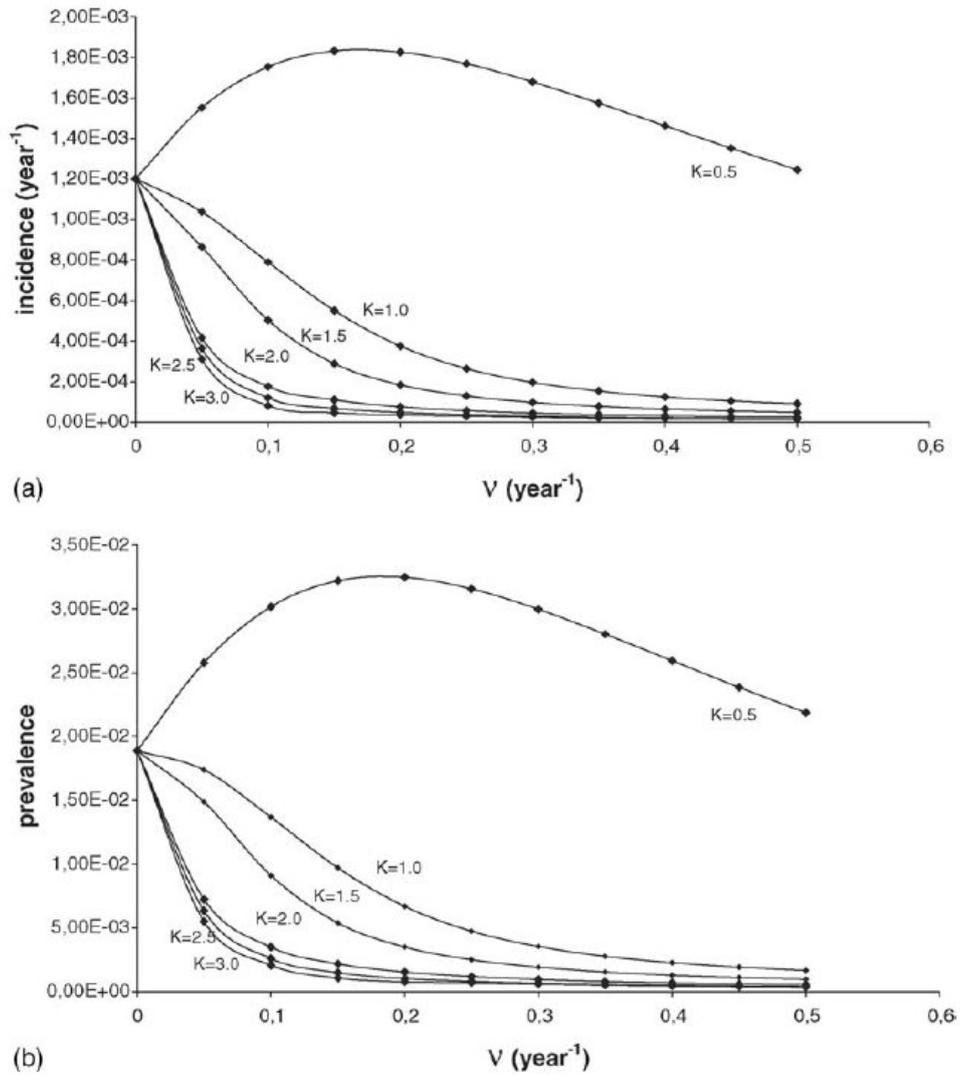


Figura 2.14: (a) Incidência de HIV no Grupo II (heterossexuais promíscuos) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo II (heterossexuais promíscuos) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K .

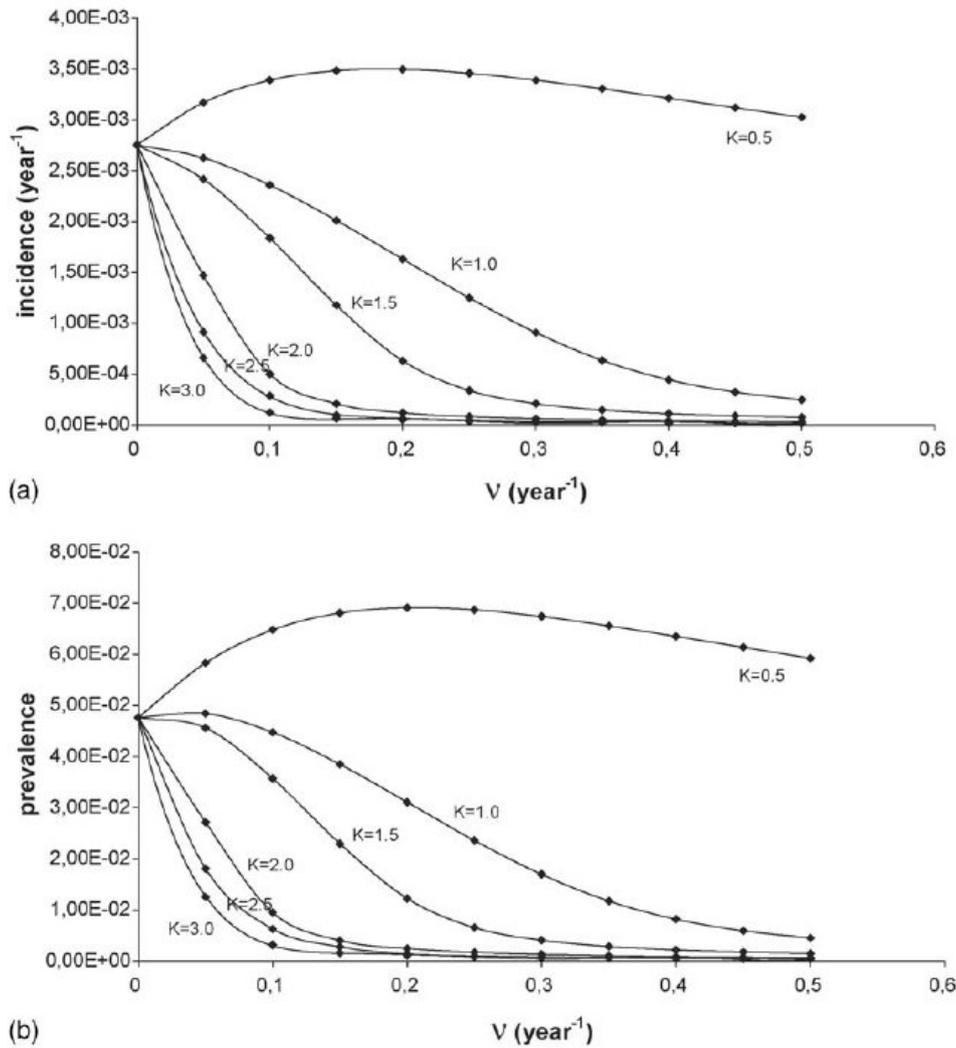


Figura 2.15: (a) Incidência de HIV no Grupo III (homossexuais masculinos) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo III (homossexuais masculinos) como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K .

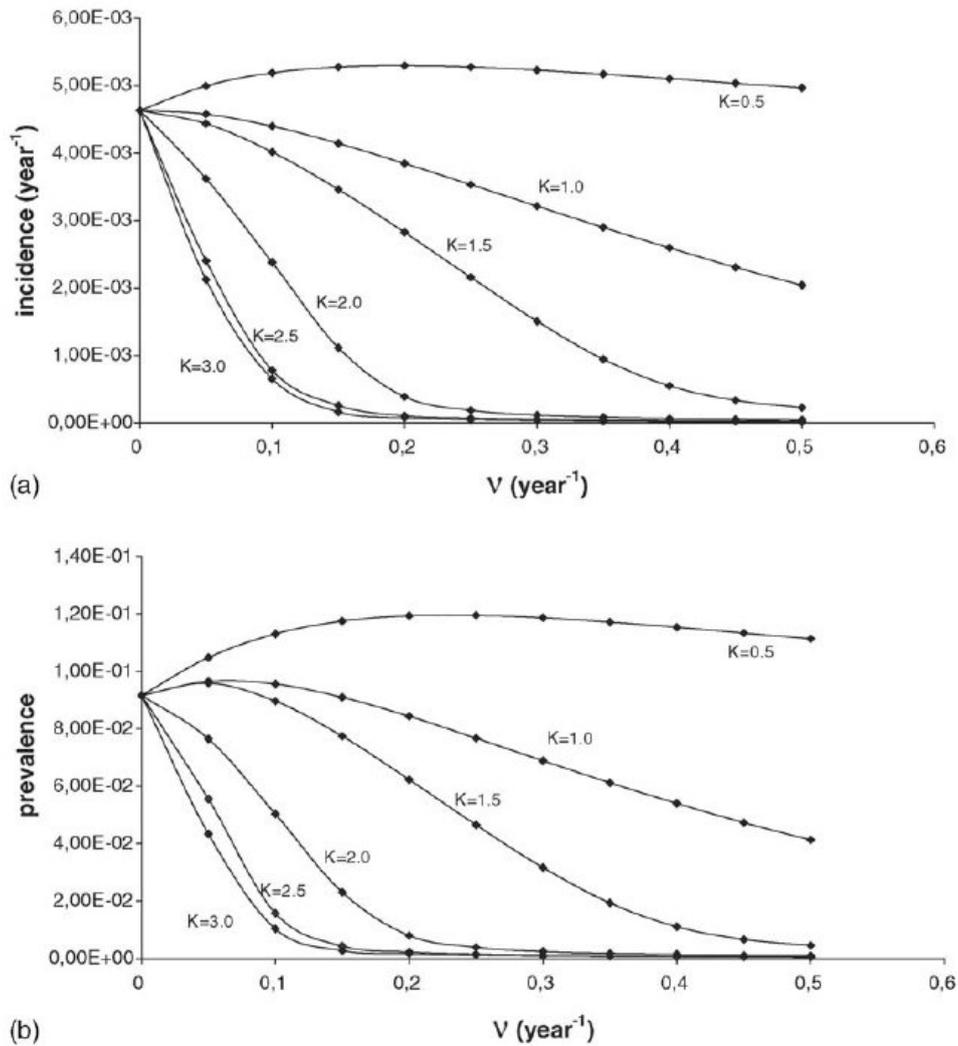


Figura 2.16: (a) Incidência de HIV no Grupo IV (profissionais do sexo e seus clientes) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV no Grupo IV (profissionais do sexo e seus clientes) como função da taxa de intensidade do tratamento ν para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K .

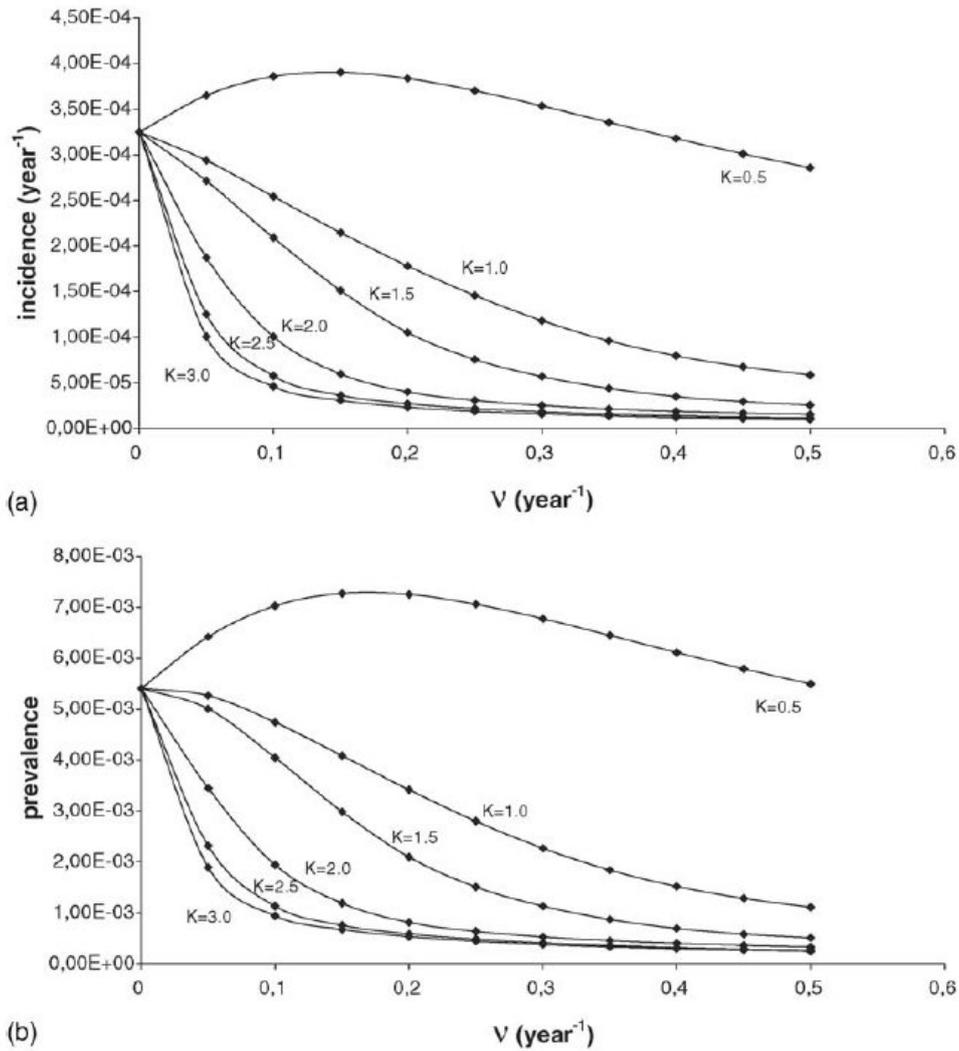


Figura 2.17: (a) Incidência de HIV na média da população como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K . (b) Prevalência de HIV na média da população como função da taxa de intensidade do tratamento v para vários níveis de eficácia do tratamento antiretroviral K .

Capítulo 3

Redes

Em um número grande de casos, verifica-se que o estudo individual dos elementos que compõem um determinado grupo é extremamente difícil de ser realizado, ou insuficiente para explicar o comportamento global do grupo. Grupos que sejam compostos, basicamente de itens conectados entre si, são denominados de redes. Este tipo de estrutura aparece em inúmeras situações reais, como por exemplo, átomos ligando-se a outros na formação de moléculas, vasos sanguíneos e neurônios, mecanismos de distribuição de água, energia elétrica e telefonia, rotas rodoviárias, marítimas e aéreas, relações sociais e comerciais, computadores, páginas da web, citações bibliográficas, dentre diversos outros^{[62][63][64]}.

As ligações dos elementos e a forma com que estas ligações são construídas, isto é, a topologia da rede, carrega importantes informações a respeito da mesma, o que é perdido ao se estudar cada elemento em particular tirando-se o foco da rede, da estrutura completa. A análise de uma sociedade não pode ser baseada no estudo de uma pessoa, assim como o estudo de um único neurônio não é capaz de descrever todo o cérebro de um indivíduo.

Este tão vasto e promissor campo de pesquisa, que em muitas situações gera problemas de alta complexibilidade, mesmo partindo de condições de construção simples, é o objeto de estudo deste capítulo.

3.1 Grafos

No dia-a-dia podemos observar que somos constantemente levados a identificar relações existentes entre as mais diversas coisas, como por exemplo: pessoas com que convivemos (pais, irmãos, amigos, etc.), meios de transporte até a escola ou o trabalho e até mesmo o próprio pensamento, que surge através de ideias relacionadas, de alguma forma, umas com as outras.

Na terceira década do século XVIII, especulava-se nas ruas de Königsberg (atual Kaliningrado, Rússia) a possibilidade de atravessar todas as sete pontes da cidade uma e somente uma vez, ou seja, sem repetir nenhuma. Os boatos de que isto poderia ser realizado foi o que fez com que Leonhard Euler, em 1735, provasse que não havia caminho que permitisse a concretização de tal feito^{[65][71]}. O raciocínio de Euler, apesar de simples, foi extremamente engenhoso. Euler formulou um modelo matemático que transformava as pontes em arestas e as intersecções (as ilhas) em pontos (vide Figura 3.1), constituindo assim o que talvez tenha sido o primeiro *grafo* da história.

Apesar de o alicerce da teoria de grafos ter sido realizado no século XVIII, só foi se desenvolver com profundidade na segunda metade do século XX^[67], quando, em 1959, Erdős e Rényi publicam um modelo de grafo aleatório^[68].

Podemos definir matematicamente *grafos* como sendo estruturas compostas por um conjunto de vértices (ou nós) e um conjunto de arestas (ou conexões), as quais frequentemente são usadas para indicar algum tipo de relação existente entre os vértices que estas ligam. Em um grafo $G(V, A)$, contendo um conjunto V de vértices e um conjunto A de arestas, cada elemento do conjunto A associa dois elementos do conjunto V , portanto, se $(a, b) \in A$ então existe uma conexão entre o vértice a e o vértice b deste grafo. Um exemplo disto é mostrado na Figura 3.2. Se a conexão que vai de a para b é diferente da que vai de b para a , ou seja, existe um sentido de percurso, estipulando relações de sucessão, com antecessores e sucessores de um vértice, teremos (a, b) diferente de (b, a) e dizemos então que o grafo é *direcionado* ou *dígrafos*, caso contrário o grafo é chamado de *não-direcionado*. No caso dos grafos direcionados, em que os pares do conjunto A são ordenados, não utilizamos mais a nomenclatura *arestas* e sim *arcos*. Em geral, conexões

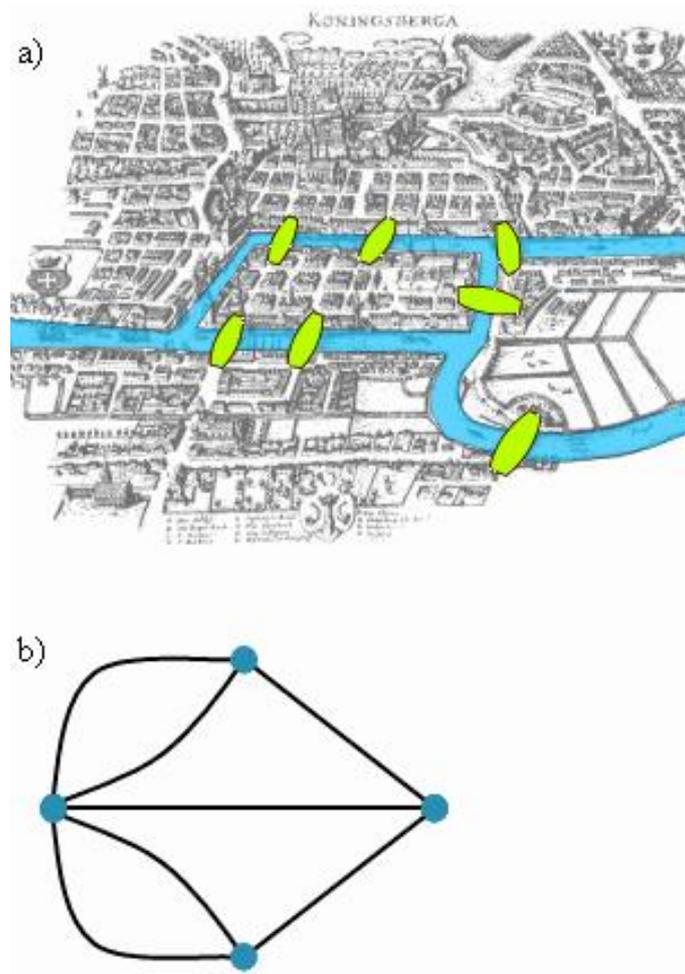


Figura 3.1: a) Mapa da cidade Königsberg no século XVIII, com suas sete pontes (destacadas em verde) sobre o rio Pregel (em azul), conectando as ilhas. b) Modelo matemático feito por Euler, onde as arestas representam as pontes e os vértices, as ilhas.

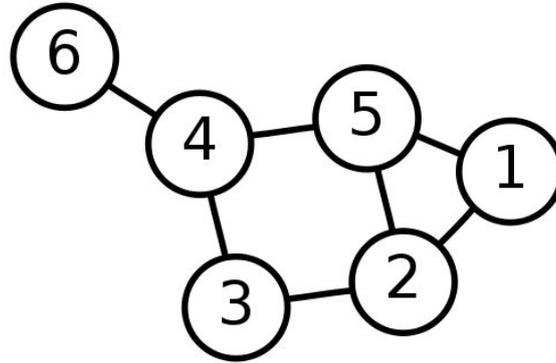


Figura 3.2: Um grafo simples com um conjunto de vértices $V = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$ e um conjunto de arestas $A = \{(1, 2), (1, 5), (2, 3), (2, 5), (3, 4), (4, 5), (4, 6)\}$.

direcionadas são representadas por setas unidirecionais e conexões não-direcionais são representadas por linhas simples.

Existem dois tipos de grafos com relação as conexões, os *binários*, onde as ligações são representadas por 0, onde não há conexão e 1 onde há conexão e os *não-binários*, onde são introduzidos pesos nas conexões a fim de informar a intensidade da interação entre os nós.

Frequentemente utiliza-se uma matriz para representar um grafo, esta matriz recebe o nome de *matriz adjacência*. Para os grafos binários utilizaremos a notação P para representar sua respectiva matriz adjacência, sendo seus elementos descritos da seguinte forma: se $a_{i,j} = 1$ existe conexão entre i e j , se $a_{i,j} = 0$ não existe conexão entre i e j e para os não-binários teremos Q representando sua matriz adjacência, com seus elementos dados pelo valor de $b_{i,j}$. Podemos visualizar esta notação a partir do exemplo apresentado na Figura 3.3, onde, para o caso (a), a matriz adjacência será dada por:

$$P = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Podemos notar que, devido ao fato de o grafo não ser direcionado, produzindo elementos $a_{i,j} = a_{j,i}$, temos uma matriz simétrica.

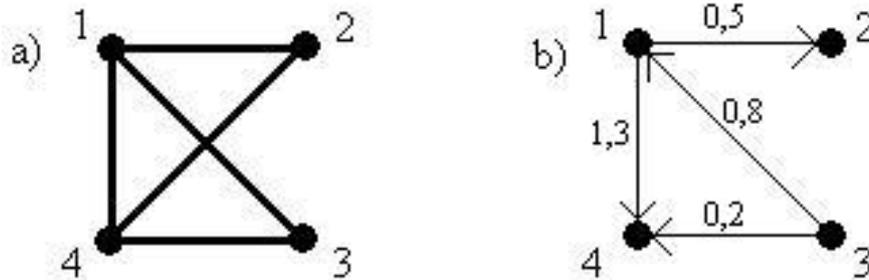


Figura 3.3: a) Exemplo de grafo não-direcionado e binário. b) Exemplo de grafo direcionado e não-binário.

Já para o caso (b), teremos:

$$Q = \begin{pmatrix} 0 & 0,5 & 0 & 1,3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,8 & 0 & 0,2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

onde não aparece a simetria, já que o grafo é direcionado.

O formalismo do estudo de grafos, juntamente com sua notação matricial são largamente utilizados no estudo dos chamados sistemas complexos, que abordaremos na seção seguinte.

3.2 Fundamentos sobre Redes Complexas

Muitos sistemas com grande número de elementos e cuja constituição é simples, possuem comportamento coletivo não trivial. Henri Poincaré foi o primeiro a mostrar que sistemas aparentemente simples podem ter um comportamento, em sua evolução, indeterminado. Poincaré descobre este fato ao participar de uma competição matemática, em 1887, sobre a trajetória de três planetas do sistema solar, interagindo entre si sob a ação exclusiva da força gravitacional, provando que a solução completa não podia ser encontrada e que pequenas perturbações em condições iniciais do sistema podiam levar a resultados completamente diferentes, não seguindo um padrão regular. Com o passar

do tempo, várias áreas de pesquisa surgiram dentro da física dos sistemas complexos: sistemas não-lineares, redes neurais, caos, etc.

Principalmente após as descobertas realizadas no fim do século XX, sobre diversos sistemas reais com características não-regulares, o foco dos estudos de ciências complexas começou a se concentrar nestas chamadas redes complexas. Dentre estes sistemas reais podemos destacar, por exemplo, a internet, que pode ser representada como uma rede de computadores ligados através de conexões de dados, a *World Wide Web* (que é uma rede de informações armazenadas em páginas virtuais e conectadas por *hyperlinks*), redes sociais de amizade, de negócios e profissionais, redes biológicas como as reações metabólicas inter-relacionadas ou a cadeia alimentar do ecossistema, propagações de doenças e muitos outros tipos de sistemas que podem ser caracterizados como *redes complexas*.

O termo *rede complexa* é usado, geralmente, para caracterizar uma rede cuja estrutura não segue um padrão regular. Porém, há dificuldade de se encontrar na literatura uma definição clara e universal de padrão regular para este contexto. Existe uma definição, no mínimo, aceitável às redes complexas, que faz analogia entre estas redes e a teoria de grafos. Desta forma, é definido, para grafos que não possuam ligações de um nó para si mesmo, que ^[69]:

- o número total de ligações (arestas) incidentes em um nó é chamado de *grau do nó*;
- um grafo *regular* é aquele em que todo nó tem o mesmo grau. Assim, grafo *irregular* é aquele que possui nós com diferentes graus;
- um grafo *altamente irregular* é caracterizado pelo fato de cada um de seus vértices ser adjacente a vértices de graus diferentes entre si.

Portanto, podem ser denominadas **Redes Regulares** aquelas em que todos os vértices possuem o mesmo grau e **Redes Complexas** aquelas cujos vértices podem apresentar diferentes graus entre si^[70]. Com isto, podemos considerar que as redes regulares são casos particulares das complexas.

Com a finalidade de propiciar concordância com algumas outras literaturas, neste trabalho excluiremos os grafos aleatórios do conjunto de redes complexas, já que, como será

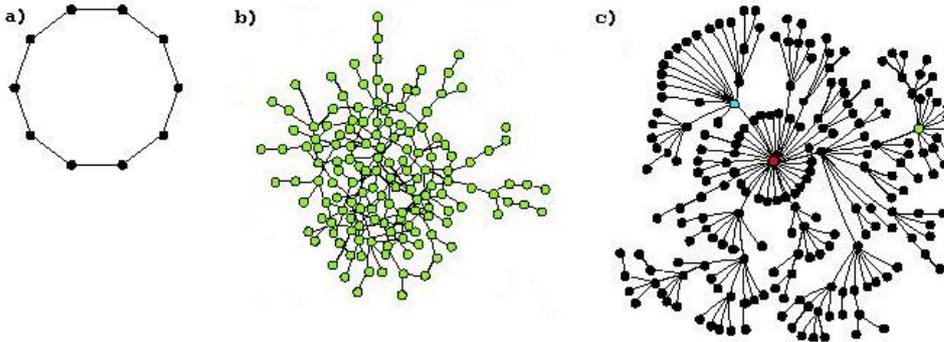


Figura 3.4: a) a rede tem todos os vértices com grau 2, portanto, pode ser tida como uma rede regular; b) nesta rede estão presentes nós de diferentes graus, porém construídos através de ligações aleatórias, portanto não caracterizaremos esta rede como complexa; c) neste caso, temos novamente nós com graus diferentes, sendo que os nós destacados na Figura, em vermelho, azul e verde, possuem os mais altos graus da rede (33, 12 e 11, respectivamente) possuindo por isso, a denominação de “hubs”, tendo grande influência na estrutura da rede. Esta rede é caracterizada como complexa.

visto na próxima secção, as redes aleatórias possuem a maior parte de seus vértices com o mesmo número de ligações.

A Figura 3.4 apresenta exemplos simples de redes regulares e complexas segundo as definições supracitadas.

A partir deste formalismo, podemos quantificar algumas grandezas:

1. **Conectividade:** classificamos a conectividade de um vértice i através de seu grau k_i ^{[77][78]}. Utilizando os conceitos das matrizes adjacência, podemos afirmar que só existem conexões entre elementos onde $a_{i,j} \neq 0$, portanto para redes não-direcionadas, podemos calcular a conectividade de i por:

$$k_i = \sum_j a_{i,j} = \sum_j a_{j,i}. \quad (3.3)$$

Consequentemente, a *conectividade média* da rede será dada pela média sobre os

graus de todos os N vértices da rede, ou seja:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_i k_i. \quad (3.4)$$

Se o objetivo fosse realizar a conectividade em redes direcionadas a diferença estaria no fato de que teríamos dois tipos de graus: os de *saída*, $k_i^{saída}$, dado pelo número de arestas que saem de vértices (que na realidade representa o conjunto de sucessores), e os graus de *entrada*, k_i^{ent} , correspondente ao número de arestas que chegam aos vértices, ou seja, o número de antecessores:

$$k_i^{saída} = \sum_j a_{i,j}. \quad (3.5)$$

$$k_i^{ent} = \sum_j a_{j,i}. \quad (3.6)$$

Sendo a conectividade total dada por $k_i = k_i^{ent} + k_i^{saída}$ e as conectividades médias de entrada e saída, para casos em que não há ligações entre a rede e o exterior, iguais e dadas por:

$$\langle k^{ent} \rangle = \langle k^{saída} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i,j} a_{i,j}. \quad (3.7)$$

2. Distribuição de graus: colabora para sabermos mais a respeito da conectividade da rede de maneira global, informando a fração de nós que possuem conectividade k , ou seja, a *distribuição de graus* é a função de distribuição de probabilidade, $P(k)$, de um dado vértice, selecionado aleatoriamente, ter exatamente k ligações^[79]. Em termos práticos, pode ser vista como o histograma de graus da rede. Com isto, podemos definir a conectividade média em termos da distribuição de graus, conforme mostra a equação 3.8:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_k k P(k). \quad (3.8)$$

3. Intensidade: no caso de redes ponderadas (isto é, redes em que suas conexões possuem pesos diferentes associados a cada aresta), pode ser definido, através da *intensidade*, s_i , o grau de coesão entre um vértice e a sub-rede formada pelos vizinhos ligados a este vértice. Apesar de as definições de grau, acima citadas, serem lícitas, temos a *intensidade* (eq.3.9) definida como a soma dos pesos das arestas correspondentes, sendo assim uma generalização da eq.3.3:

$$s_i = \sum_j w_{i,j}, \quad (3.9)$$

onde, $w_{i,j}$ são os pesos dos vértices,

A *intensidade* da rede será dada pela média sobre as *intensidades*:

$$\langle s \rangle = \frac{1}{N} \sum_i s_i. \quad (3.10)$$

4. Coefficiente de aglomeração: é possível quantificar a conectividade da vizinhança de um vértice i através do *coeficiente de aglomeração*, medindo assim a probabilidade de conexão entre os vizinhos próximos de i . Podemos então definir o coeficiente de aglomeração, C_i do vértice i por:

$$C_i = \frac{N_{\Delta}(i)}{N_3(i)}, \quad (3.11)$$

onde i, j e k são vértices distintos da matriz adjacência, $N_{\Delta}(i)$ (eq. 3.12) é o número de triângulos envolvendo i e $N_3(i)$ (eq. 3.13) é o número de ligados triplos tendo i como vértice central ^[78] (denotamos por triângulo o conjunto de três vértices com arestas entre cada par de vértices, e por ligado triplo, o conjunto de três vértices, onde cada vértice pode ser alcançado entre si, direta ou indiretamente, ou seja, dois vértices deve ser adjacentes ao outro vértice, o vértice central):

$$N_{\Delta}(i) = \sum_{k>j} a_{i,j} a_{i,k} a_{j,k}, \quad (3.12)$$

$$N_3(i) = \sum_{k>j} a_{i,j} a_{i,k}, \quad (3.13)$$

sendo que, se k_i é o número de vizinhos (ou, o grau) do vértice i , então,

$$N_3(i) = \frac{k_i(k_i - 1)}{2}, \quad (3.14)$$

$$N_{\Delta}(i) = l_i, \quad (3.15)$$

onde l_i representa o número de arestas entre os vizinhos de i .

Com isto, o coeficiente de aglomeração pode, também, ser escrito de outra forma:

$$C_i = \frac{2l_i}{k_i(k_i - 1)}, \quad (3.16)$$

onde o termo $k_i(k_i - 1)/2$, representa o número máximo de arestas entre os vizinhos de i .

O coeficiente de aglomeração da rede será dado pela média dos coeficientes,

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_i C_i. \quad (3.17)$$

3.3 Modelos de Redes

Em uma rede cada vértice pode representar um determinado agente - por exemplo, um computador^[72], uma pessoa^[73], uma proteína^[74] ou uma rodoviária^[75]- e cada aresta representa uma ligação entre um agente e outro (no caso dos computadores uma conexão física, para as pessoas uma relação sexual, em proteínas uma ligação química e para rodoviárias, estradas que as liguem) fazendo com que diferentes tipos de redes possam ser criadas a partir das diferentes relações que serão estabelecidas em cada caso.

Nesta secção abordaremos estes diferentes modelos de redes existentes.

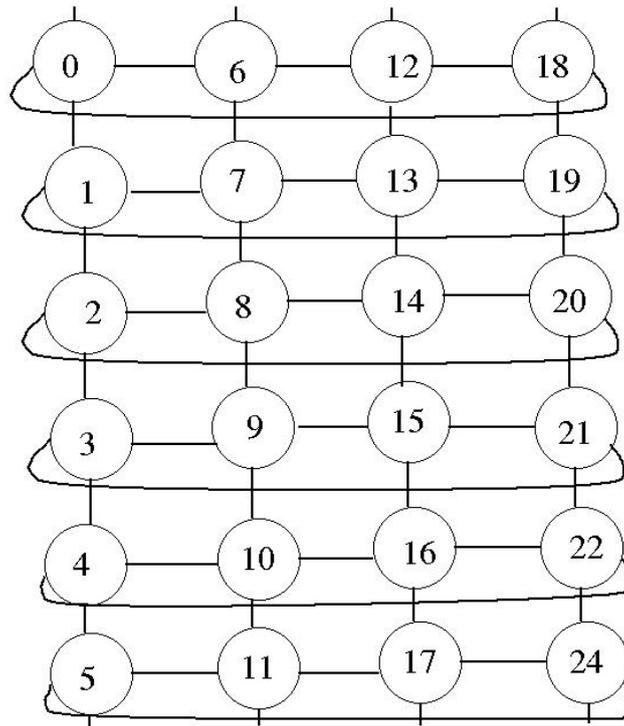


Figura 3.5: Rede regular em que cada elemento está conectado a quatro outros.

3.3.1 Redes Regulares

Bastante utilizada pelos físicos, em *Estado Sólido* por exemplo,^[76] este modelo de rede possui os vértices em posições bem definidas no espaço Euclidiano.

O mecanismo de criação de uma rede regular resulta em uma forte simetria topológica. À exceção dos vértices das extremidades, todos os outros possuem vizinhança indistinguível. Em muitas situações, para se obter uma simetria máxima, liga-se os vértices de uma borda à outra oposta, obtendo-se um toroide e conseqüentemente, aumentando-se a regularidade da rede. A este processo dá-se o nome de condições de contorno periódicas.

A Figura 3.5 mostra um exemplo de rede regular com condição de contorno periódica, onde a distribuição de conectividade da rede apresenta um pico normalizado de altura 1 em $k = \langle k \rangle = 4$, ou seja, $P(k) = \delta_{k,4}$, onde δ é a função delta de Dirac, em que $\delta_{k,4} = 1$ se $k = 4$ e $\delta_{k,4} = 0$ se $k \neq 4$ (Figura 3.6).

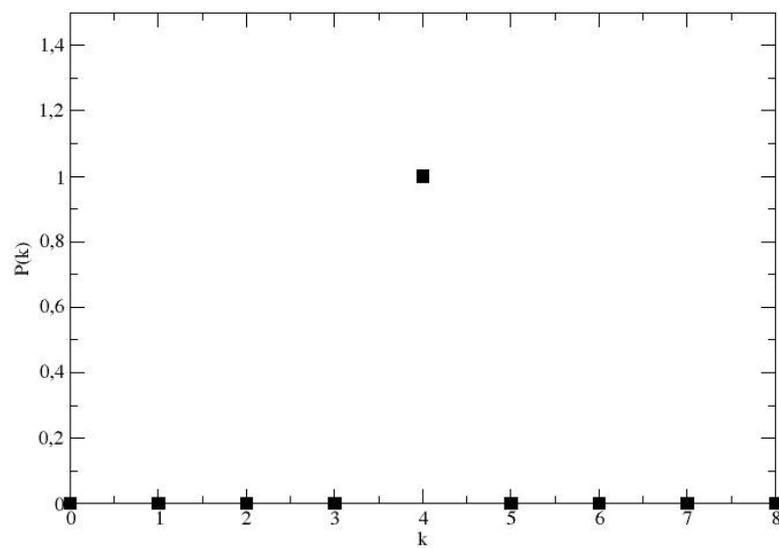


Figura 3.6: Distribuição de conectividade da rede regular da Figura 3.5, onde todos os vértices são topologicamente equivalentes, tendo portanto um pico em $k = \langle k \rangle = 4$.

Generalizando, temos:

$$P(k) = \delta_{k, \langle k \rangle}, \quad (3.18)$$

onde, $P(k) = 1$ se $k = \langle k \rangle$ e $P = 0$ se $k \neq \langle k \rangle$.

3.3.2 Redes Aleatórias (Modelo de Erdős-Rényi)

A primeira tentativa séria de construir um modelo para redes grandes e, aparentemente, aleatórias, foi o “*random net*” de Rapoport e Solomonoff^{[80][81]} em 1951, e que foi redescoberta, independentemente quase uma década mais tarde, por Erdős e Rényi^[68], que estudaram exaustiva e rigorosamente, e que lhe deram o nome de “grafo aleatório”, pelo qual é conhecido hoje na maioria das vezes (algumas vezes também é usado o termo “grafo aleatório de Poisson” para evitar confusão com outros modelos de grafos aleatórios). Seu modelo é simples e consiste em gerar grafos aleatórios tomando um número N de vértices e conectando todo par destes vértices com probabilidade p . Com isto, o número total de arestas é uma variável aleatória com valor esperado $E = p[N(N-1)/2]$, o que nos produzirá uma rede totalmente descorrelacionada se $p = 0$ (ou seja, não há conexões entre os vértices) e uma rede completamente conectada se $p = 1$. Uma construção alternativa e equivalente é definir o número máximo de arestas, E_{max} e conectar os pares de vértices aleatoriamente até que se atinja o número máximo de arestas E_{max} .

Muitas propriedades dos grafos aleatórios são exatamente solúveis no limite de grafos de tamanho grande, como foi demonstrado por Erdős em uma série de artigos publicados entre 1959 e 1961^{[68][82][83]}. Normalmente o limite de N grande é tomado mantendo-se constante a conectividade média da rede $\langle k \rangle = 2E/N = p(N-1) \simeq pN$, caso em que o modelo tem uma distribuição de graus de Poisson, uma vez que a presença ou ausência de arestas é independente e, portanto, a probabilidade de um vértice ter grau k é

$$P(k) = \binom{N}{k} p^k (1-p)^{(N-k)} = \frac{\langle k \rangle^k e^{-\langle k \rangle}}{k!}, \quad (3.19)$$

com a aproximação se tornando uma igualdade exata no limite para N grande e k fixo.

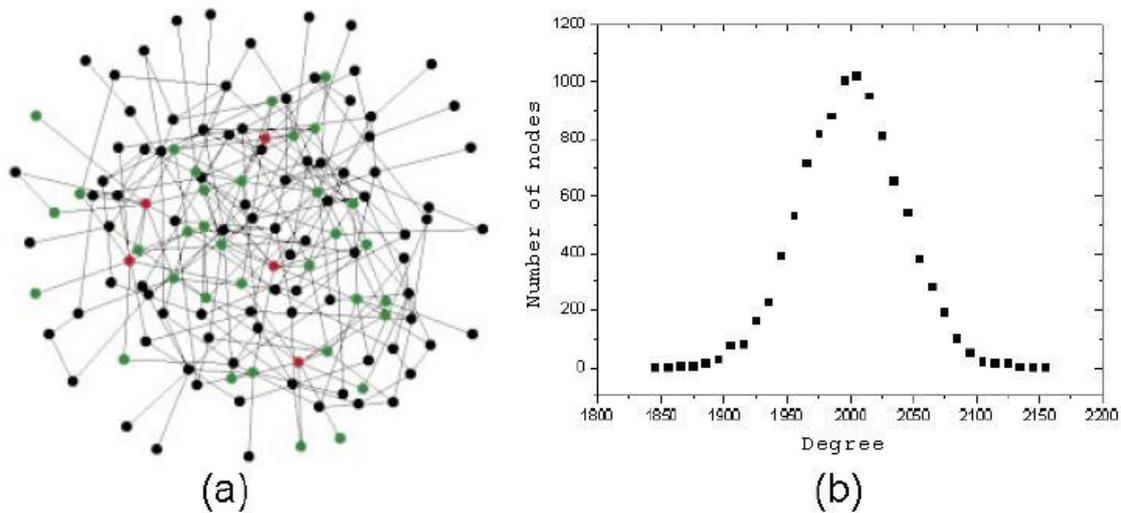


Figura 3.7: (a) Exemplo de rede aleatória formada a partir do modelo de Erdős-Rényi, mostrando que a maioria dos nós possuem a mesma conectividade. (b) Exemplo de média da distribuição de graus sobre 10 redes aleatórias constituídas por 10 mil vértices com probabilidade $p = 0.2$.

As Figuras 3.7 e 3.8 mostram um exemplo de rede formada a partir do modelo de Erdős-Rényi.

As redes aleatórias exibem um grande grau de aglomeração. Se considerarmos em um grafo aleatório, um nó e seus vizinhos próximos, a probabilidade de dois destes vizinhos estarem conectados é igual à probabilidade de dois nós aleatoriamente selecionados estarem conectados. Conseqüentemente o coeficiente de aglomeração de uma rede aleatória será^[79]:

$$C = p = \frac{\langle k \rangle}{N}. \quad (3.20)$$

Isto implica em dizer que a vizinhança de cada nó será fracamente conectada entre si se a probabilidade p for pequena, ou seja, $N \gg \langle k \rangle$.

A quebra de simetria ocasionada pela aleatoriedade das conexões faz com que o caminho médio (distância média) entre dois nós da rede (onde $N \gg \langle k \rangle$) seja muito menor que o tamanho da rede. Este fenômeno dá origem ao efeito que será discutido no próximo

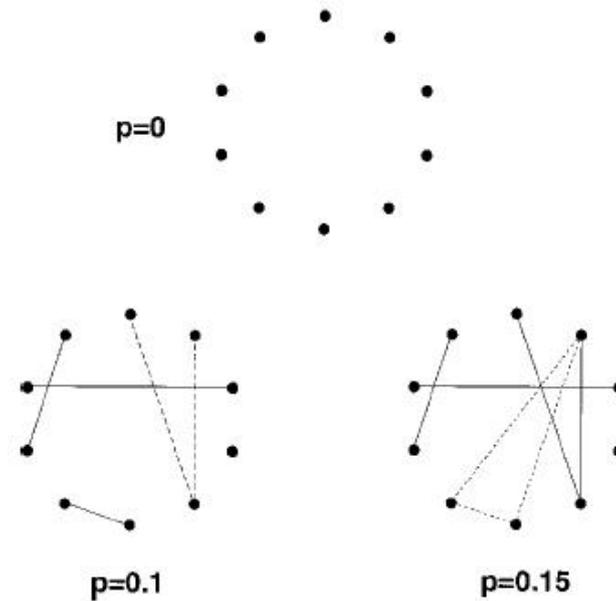


Figura 3.8: Exemplo rede aleatória baseada no modelo de Erdős-Rényi, onde $N = 10$ e a probabilidade de conexão varia desde $p = 0$, passando por $p = 0.1$ até $p = 0.15$.

item.

3.3.3 Redes Mundo Pequeno (“Small World”)

Um modelo menos sofisticado, porém mais maleável de uma rede com alta transitividade é o modelo de redes mundo pequeno proposto por Watts e Strogatz no fim do século XX^{[84][85]}, baseado no trabalho de 1967 do psicólogo de Harvard Stanley Milgram^{[86][87]}. O experimento de Milgram consistiu em distribuir aleatoriamente cartas à centenas de pessoas em Nebraska, E.U.A, pedindo-lhes que enviasse esta carta a uma determinada pessoa-alvo (um corretor da bolsa em Boston). No caso de a pessoa que esteja com a carta não conhecer o destinatário, ela deveria enviar a carta a um conhecido que tivesse maior probabilidade de conhecê-lo. A fim de acompanhar o caminho feito pela carta, Milgram pediu às pessoas para enviarem um cartão postal a ele quando passassem a carta para alguém. Apesar de apenas cerca de um quarto das cartas terem atingido o alvo, Milgram verificou que estas cartas passaram, em média, pelas mãos de apenas seis pessoas durante o trajeto. Este resultado ficou conhecido como *efeito mundo pequeno* e deu origem à

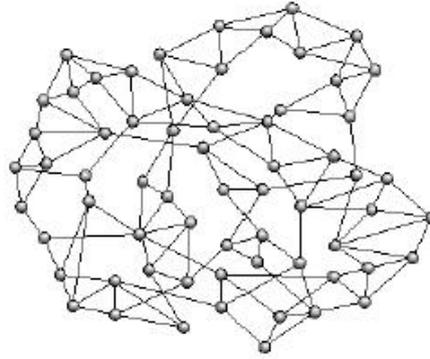


Figura 3.9: Exemplo de rede mundo pequeno.

expressão popular “seis graus de separação”. Tal resultado mostra que pessoas aparentemente sem nenhuma relação, têm uma grande possibilidade de possuírem conhecidos em comum, de algum grau, que as aproxime.

Após este experimento foi verificado que diversos outros sistemas possuem este efeito mundo pequeno. Um exemplo deste efeito foi verificado por Albert, Jeong e Barabási, na *World Wide Web*, a qual continha mais de três bilhões de documentos e foi constatado que duas páginas quaisquer da *Web* são separadas, em média, por apenas 19 “cliques” do mouse^[88].

Outra propriedade muito comum em redes, é a presença de um grande número de “triângulos”, ou seja, se o vértice i está ligado aos vértices j e k , existe uma probabilidade elevada de vértices j e k estarem ligados entre si (vide Figura 3.9), fazendo com que o coeficiente de aglomeração seja alto, por exemplo, em uma rede de amizade, se B e C são amigos de A, existe uma grande probabilidade de que B e C também sejam amigos. Redes aleatórias têm a propriedade do efeito mundo pequeno, mas um pequeno coeficiente de aglomeração médio; por outro lado, as redes regulares com alto coeficiente de aglomeração médio são comuns, porém eles possuem grandes distâncias médias entre os vértices, não produzindo assim, o efeito mundo pequeno.

O modelo de Watts e Strogatz acumula a aleatoriedade do modelo de Erdős e Rényi, produzindo o efeito mundo pequeno e a localidade do modelo de redes regulares, responsável por uma abundância de “triângulos”, gerando altos coeficientes de aglomeração

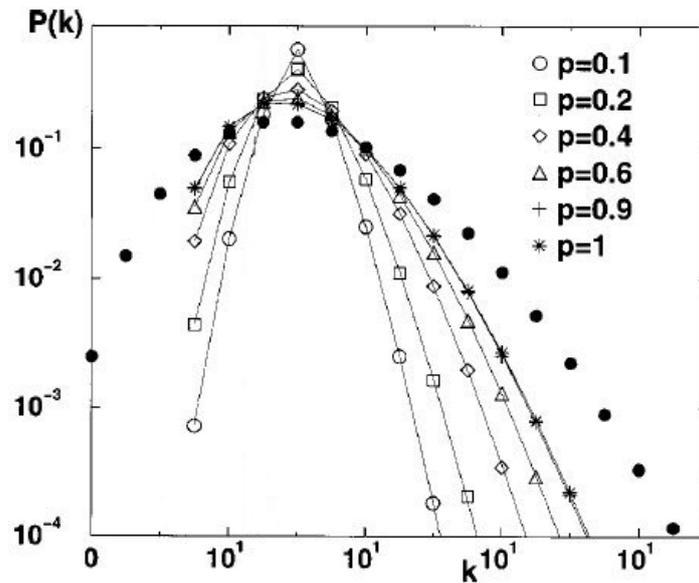


Figura 3.10: Distribuição de conectividade para o modelo de Watts-Strogatz com $N=1000$ e p variável. A título de comparação, a distribuição de conectividade, com os mesmo parâmetros, é plotada com símbolos cheios, mostrando que, a medida em que aumentamos os valores de p , maior é a proximidade com o modelo aleatório.

médio. Esta junção da origem a um terceiro modelo, o modelo de redes mundo pequeno. Este modelo consiste basicamente em, a partir de uma rede regular, refazer a ligações entre os vértices com probabilidade p . Os casos extremos serão: quando $p = 0$, onde não haverá mudança nas conexões e conseqüentemente, a rede regular original será mantida; e quando $p = 1$, onde todas as ligações serão reorientadas, tornando a rede aleatória. Em tese, quaisquer valores de p que obedeçam ao intervalo $0 < p < 1$ produzirão uma rede mundo pequeno, porém de acordo como trabalho de 1998 de Watts e Strogatz^[84], observa-se que para probabilidades maiores do que 0.2 a rede já pode ser considerada como aleatória. Um exemplo disto pode ser verificado através do gráfico de distribuição de conectividade da Figura 3.10.

A Figura 3.11 ilustra a transição desde o modelo regular até o aleatório.

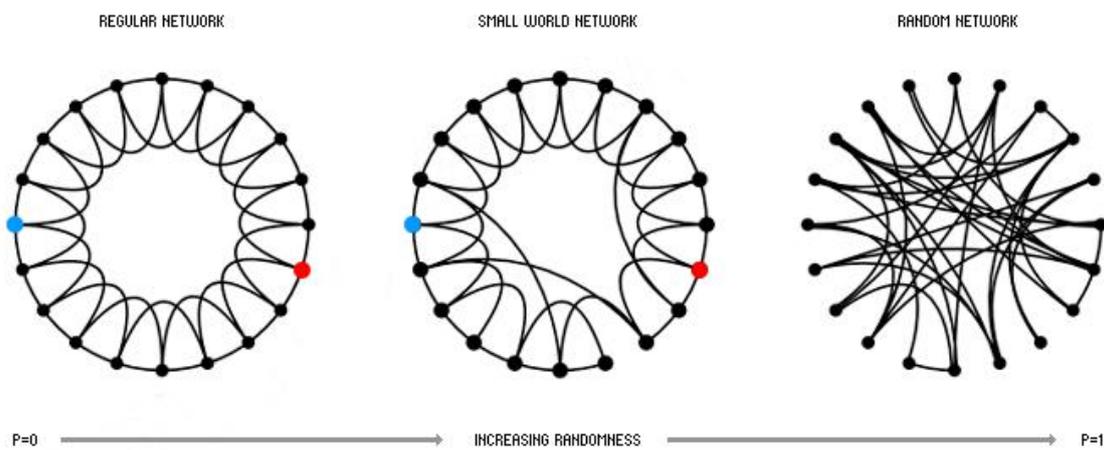


Figura 3.11: O processo de religação aleatório do modelo de Watts e Strogatz, interpolando entre uma rede regular em forma de anel (utilizando as condições periódicas de contorno) e uma rede aleatória, sem alterar o número de nós ou de arestas. Inicialmente tem-se 20 nós, cada um ligado a seus quatro vizinhos mais próximos. Para $p = 0$ o anel original mantém-se inalterado. À medida que p aumenta a rede se torna cada vez mais desordenada, até as atingir o estágio de completa aleatoriedade.

3.3.4 Redes Livre de Escala

Em 1965, o físico que virou historiador da ciência, Derek de Solla Price, descreveu o que provavelmente, foi o primeiro exemplo do que hoje chamamos de rede sem escala. Ele estudou a rede de citações entre os trabalhos científicos e concluiu que ambos os graus, de chegada e saída (número de vezes que um artigo foi citado e número de outros artigos que o artigo cita, respectivamente) têm distribuições de conectividade que obedecem à leis de potência^[89]. Aparentemente, intrigado com a aparição dessas leis de potência, Price publicou outro trabalho onze anos mais tarde, em que ele ofereceu o que agora é a explicação aceita para a distribuição de grau de lei de potência^[90]. As ideias de Price advieram dos estudos de Herbert Simon, que mostrou que leis de potência surgem quando “o rico fica cada vez mais rico”^[91], o que Price chamou de *vantagem cumulativa* e hoje é conhecido como *conexão preferencial* (do inglês, *preferential attachment*, nome dado por Barabási e Albert em 1999^[92]).

Price foi o primeiro a discutir a *vantagem cumulativa* especificamente em redes e, em particular, no âmbito de citações de autores de artigos científicos. Sua ideia era que a taxa na qual um artigo ganha novas citações deve ser proporcional ao número de citações que já possui.

Em 1998, Barabási, Jeong e Albert iniciam uma empreitada cujo objetivo era de mapear a World Wide Web, esperando encontrar uma rede aleatória. Contrariando suas expectativas, o mapa montado com a fração da Web observada, revelou que algumas páginas altamente conectadas são as responsáveis por manter o conjunto da rede WWW^[92]. Nesta rede, os vértices são os documentos (páginas da *Web*) e as arestas são os *hyperlinks* que conectam um documento ao outro. Este estudo mostrou que mais de 80% das páginas contidas no mapa tinha menos de quatro ligações e que menos de 0,01% dos vértices tinham mais de mil conexões. Realizando a distribuição de conectividade desta rede, Barabási e seus colaboradores descobriram que a probabilidade de um vértice possuir k ligações era proporcional à $k^{-\alpha}$, ou seja:

$$P(k) \sim k^{-\alpha}, \quad (3.21)$$

tendo sido encontrado, neste caso $\alpha = 2.1$.

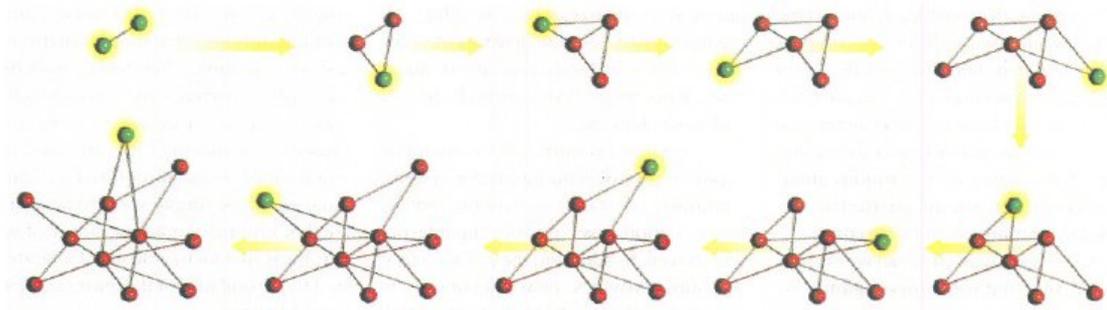


Figura 3.12: Rede livre de escala que cresce a partir de dois vértices, chegando a onze no fim. Quando um novo vértice (verde) é adicionado ao sistema, ele prefere se conectar a vértices que possuam mais conexões. Este sistema de conexão preferencial é o responsável pelo surgimento dos hubs.

Barabási e Albert desenvolvem então, um modelo onde a rede é construída partindo de um conjunto de m_0 vértices. Posteriormente, a cada passo da construção, a rede cresce com adição de novos vértices. Para cada novo vértice, m novas conexões são inseridas entre os novos vértices e alguns vértices já existentes na rede. Os vértices que recebem as novas conexões são escolhidos seguindo a regra de *conexão preferencial* (como mostra o exemplo da Figura 3.12), ou seja, a probabilidade de um novo vértice i conectar-se a um vértice existente j é proporcional ao grau de j ,

$$P(i \rightarrow j) = \frac{k_j}{\sum_u k_u}. \quad (3.22)$$

Com isto, os vértices com mais conexões terão maior probabilidade de receber as novas conexões e após t passos de tempo teremos uma rede com $N = m_0 + t$ vértices e mt ligações. Na Figura 3.13a observa-se que, para uma rede que obedeça o modelo Barabási-Albert, sua distribuição de conectividade independe de m . Da mesma forma, a Figura 3.13b demonstra que $P(k)$ é independente do tempo e, conseqüentemente, independente do tamanho, N , da rede, indicando que não há uma escala característica do sistema, e por isso, uma rede que obedeça a esta lei recebe a denominação de *livre de escala*¹.

¹ O termo “livre de escala” refere-se a qualquer forma funcional $f(x)$ que permanece inalterada dentro de um fator multiplicativo sob um redimensionamento da variável independente x . Com efeito, isto significa formas de lei de potência, uma vez que estas são as únicas soluções para $f(ax) = bf(x)$ ^[71].

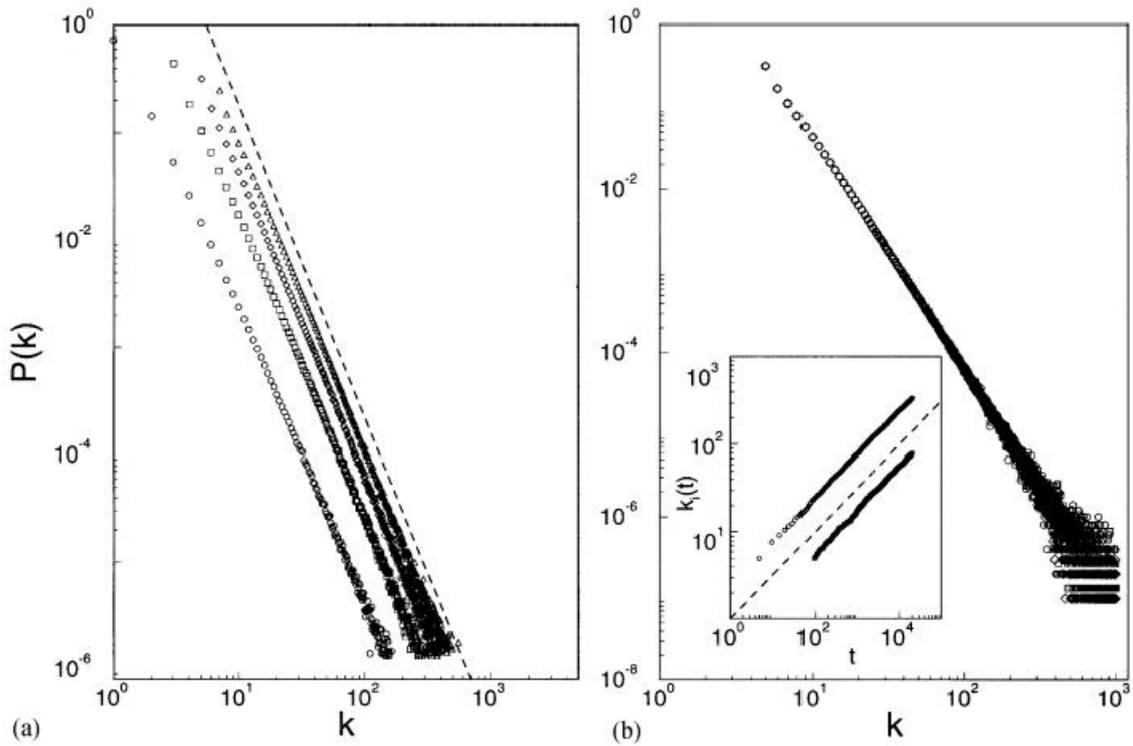


Figura 3.13: (a) Distribuição de conectividade do modelo de Barabási-Albert, com $N = m_0 + t = 300\text{mil}$ e $m_0 = m = 1$ (círculos), $m_0 = m = 3$ (quadrados), $m_0 = m = 5$ (losangos), $m_0 = m = 7$ (triângulos). O coeficiente angular da linha pontilhada é $\alpha = 2.9$. (b) Distribuição de conectividade, $P(k)$, para $m_0 = m = 5$ e tamanho de rede $N = 100\text{mil}$ (círculos), $N = 150\text{mil}$ (quadrados) e $N = 200\text{mil}$ (losangos). O gráfico interno mostra a evolução temporal da conectividade para dois vértices, adicionado à rede nos instantes $t_1 = 5$ e $t_2 = 95$. Neste caso, $m_0 = m = 5$ e a linha pontilhada possui coeficiente angular igual a 0.5 .

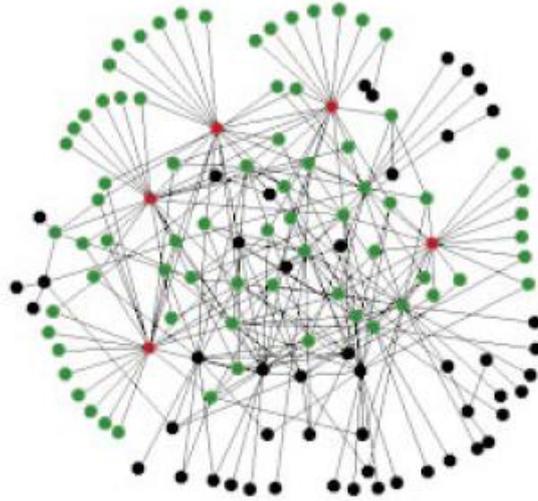


Figura 3.14: Exemplo de rede livre de escala, mostrando sua ausência de homogeneidade, tendo a maioria dos nós apenas uma ou duas conexões, mas alguns poucos nós, os hubs, muitas conexões, sendo estes os principais responsáveis por manter a rede toda conectada. Neste exemplo, os nós vermelhos representam os hubs e os nós verdes seus primeiros vizinhos.

Uma característica deste tipo de rede é a existência de *hubs*, isto é, vértices que possuem uma fração significativa do número total de ligações da rede, conforme o exemplo dado por Albert *et al.*^[93] ilustrado na Figura 3.14. Em contraste com a distribuição democrática das redes aleatórias, as leis de potência descrevem sistemas que privilegiam alguns poucos (os *hubs*), ou seja, a rede é composta por um grande número de vértices com poucas conexões e um pequeno número de vértices com muitas conexões. Ao contrário da distribuição de Poisson das redes aleatórias, caracterizada por seu formato de sino, tendo assim um pico bem definido, e também contrariamente à distribuição de conectividade das redes regulares muito grandes, que são dadas pela função delta de Dirac, a distribuição em lei de potência não possui um pico definido, novamente caracterizado pela ausência de escala.

As Figuras 3.15a, 3.15b, 3.16 e 3.17 representam, respectivamente, exemplos, feitos por Albert *et al.*, de rede aleatória, rede livre de escala e uma comparação entre ambas, referente às suas vulnerabilidades frente a ataques à rede.

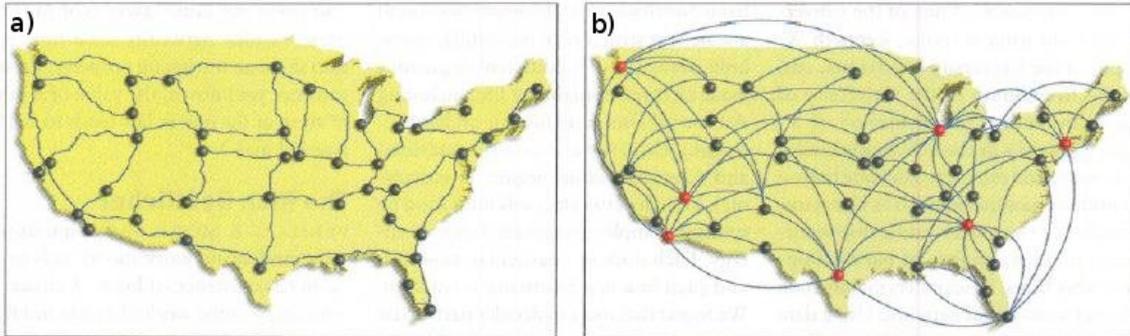


Figura 3.15: a) Rede aleatória semelhante ao sistema rodoviário dos E.U.A, composto de nós, com ligações distribuídas aleatoriamente. Neste sistema, sua distribuição de conectividades estará de acordo com a distribuição de Poisson, com a maioria dos nós possuindo aproximadamente o mesmo número de ligações. b) As redes livre de escala se assemelham ao sistema aéreo dos E.U.A, o qual possui hubs (em vermelho). Neste sistema a distribuição de conectividade segue uma lei de potência.

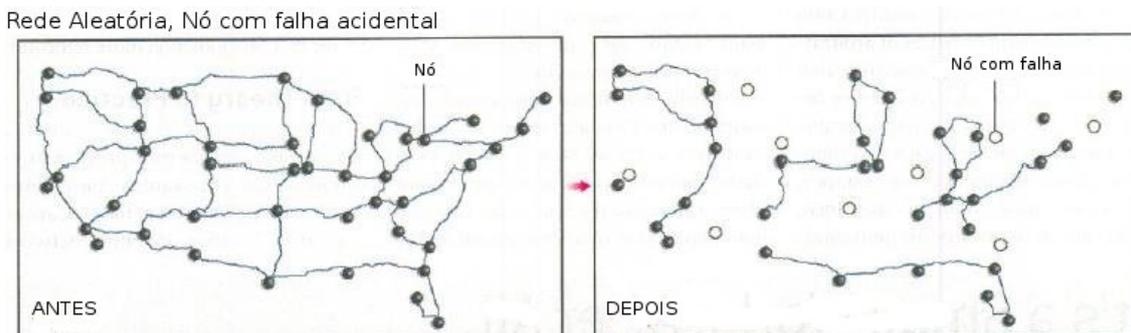


Figura 3.16: Falhas acidentais em um certo número de nós de uma rede aleatória podem quebrar o sistema de forma a criar “ilhas” incomunicáveis.

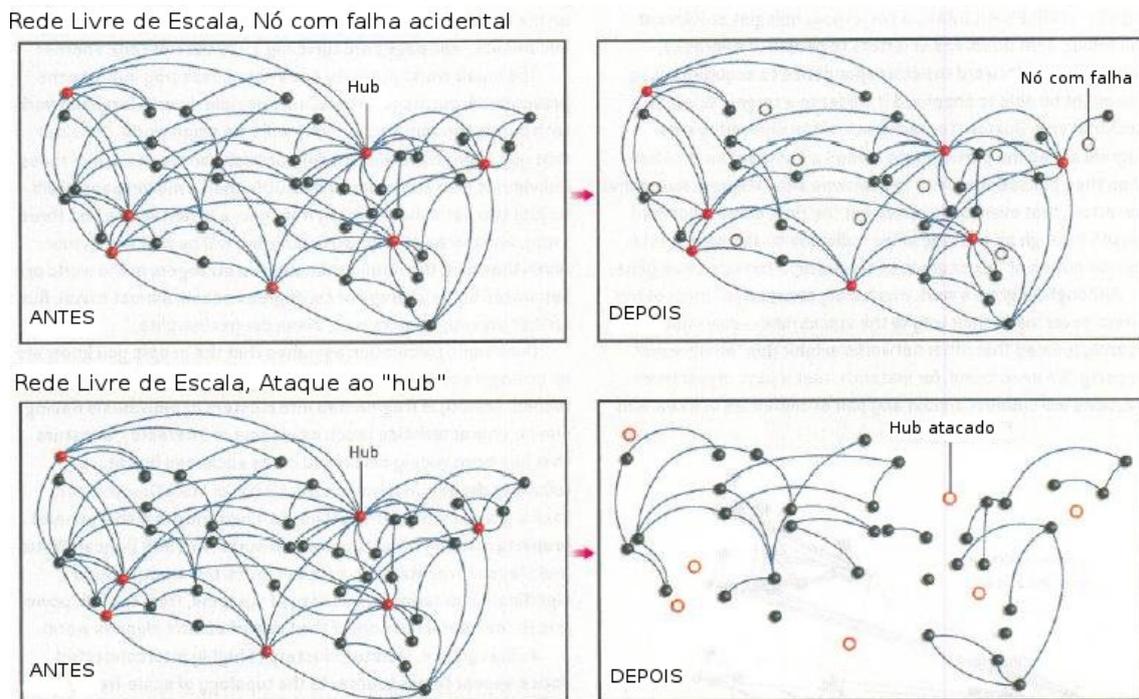


Figura 3.17: As redes livre de escala são mais robustas no sentido de que falha aleatórias não produzem um despedaçamento do sistema. Em contrapartida são altamente vulneráveis a ataques direcionados aos seus hubs.

3.4 Redes reais

Ao longo dos anos, diversos pesquisadores têm dedicado especial atenção ao estudo de sistemas de redes no mundo real. Como observaremos nesta secção, é interessante observar que a maior parte destes sistemas possuem estruturas livres de escala.

A seguir temos alguns exemplos de redes existentes em sistemas reais.

3.4.1 World Wide Web

No final de 1999 o tamanho desta rede era de 1 bilhão de vértices^{[95][96]}. Assim como mencionado anteriormente, em 1999, Barabási *et al.*^[92] realizam a descoberta de que a distribuição de conectividade das páginas da *web* seguem uma lei de potência. Como as ligações da World Wide Web são direcionais, a rede é caracterizada por duas distribuições de conectividade: de entrada, $P_{ent}(k)$, representando a probabilidade de que um documento tenha k *hyperlinks* que chegam a ele, e de saída, $P_{saida}(k)$, representando a probabilidade de que um documento tenha k *hyperlinks* de saída dele, salientando-se que, $P(k)_{ent} \sim k^{-\alpha_{ent}}$ e $P(k)_{saida} \sim k^{-\alpha_{saida}}$.

Neste estudo, utilizando 325.729 vértices, obteve-se os valores $\alpha_{saida} = 2.45$ e $\alpha_{ent} = 2.1$. No mesmo ano, utilizando uma rede com 40 milhões de nós, Kumar *et al.*^{[97][98]} obtêm $\alpha_{saida} = 2.38$ e $\alpha_{ent} = 2.1$ e no ano seguinte Broder *et al.*^[99] encontram, para uma rede com 200 milhões de documentos, $\alpha_{saida} = 2.72$ e $\alpha_{ent} = 2.1$. Convém notar que, mesmo estas medidas sendo realizadas ao longo destes dois anos, α_{ent} é o mesmo para todas, mesmo o tamanho da última sendo muito maior que o da primeira.

A Figura 3.18 ilustra um exemplo desta rede.

3.4.2 Internet

A internet é uma rede de conexões físicas entre computadores e outros dispositivos de telecomunicações. O sistema de internet é estudado em dois níveis. O primeiro é pelos roteadores, onde os nós são os roteadores e as arestas são as conexões físicas entre eles. O segundo nível é o de inter-domínio, onde cada domínio é composto de centenas de roteadores e computadores e é representado por um único vértice, sendo estabelecida

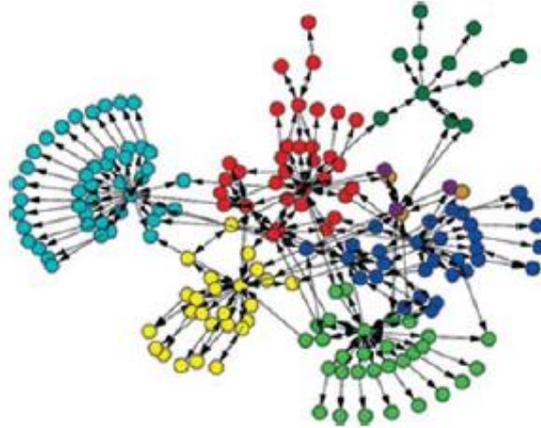


Figura 3.18: Documentos num sítio da World Wide Web e suas ligações entre si^[115]. As cores designam diferentes comunidades.

uma ligação entre dois domínios se há ao menos um caminho que os conecte. Faloutsos *et al.*^[72] estudaram ambos os níveis e concluíram que em ambos os casos a distribuição de conectividade segue uma lei de potência. A topologia de interdomínio da Internet, medida em três diferentes datas, entre 1997 e 1998, resultou em expoentes compreendidos no intervalo $2.15 \leq \alpha_{inter} \leq 2.2$. Já para a topologia de roteadores, contendo 3.888 nós, resultou em $\alpha_{rot} = 2.48$ ^[72], com resultado semelhante sendo obtido no ano de 2000, por Govindan e Tangmunarunkit, que encontraram $\alpha_{rot} \simeq 2.3$ ^[100].

Apesar de os expoentes desta rede possuírem os mesmos valores encontrados em redes que obedecem ao modelo de Barabási e Albert, cálculos do coeficiente de aglomeração e do menor comprimento médio entre dois pontos da rede, realizados por Yook *et al.*^[101] e Pastor-Satorras *et al.*^[102], indicam que a Internet possui características mundo-pequeno, fazendo com que a Internet, apesar de ser uma rede livre de escala, não se enquadre no modelo de Barabási-Albert.

3.4.3 Rede de colaboração de atores de filmes

Rede estudada através do banco de dados “*Internet Movie Database*”, que contém todos os filmes e seus respectivos elencos desde os anos 80. Nessa rede os nós são os atores, e dois nós têm ligação se os atores correspondentes atuaram juntos em um mesmo

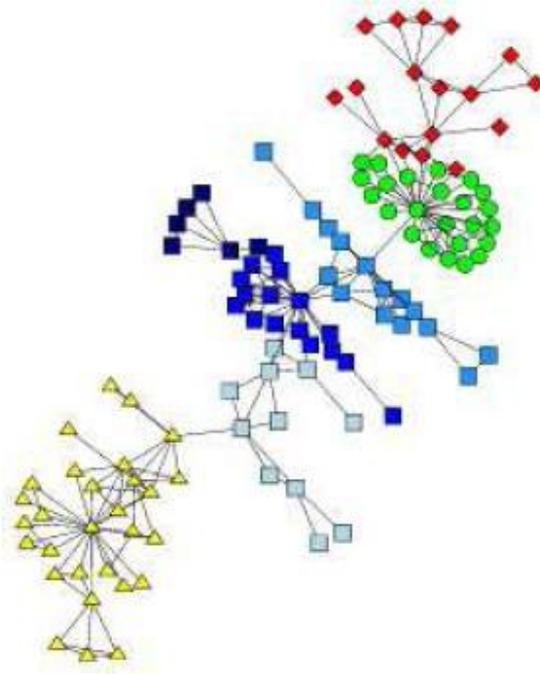


Figura 3.19: Rede de colaboração científica, onde os cientistas são os vértices e dois vértices estão conectados se estes escreveram um artigo juntos.

filme. A distribuição de graus desta rede também se comporta obedecendo a uma lei de potência, onde $\alpha = 2.3 \pm 0.1$ ^{[92][103]}.

3.4.4 Rede de colaboração científica

A rede de colaboração entre cientistas é similar a de atores de filmes, onde os vértices são os cientistas, e dois vértices estão conectados se dois cientistas escreveram algum trabalho juntos, como representado da Figura 3.19. Esta rede se torna bastante complexa, pois necessita da análise de bancos de dados de quatro áreas, física, pesquisas biomédicas, física de alta energia e ciência da computação em um intervalo de cinco anos (1995 a 1999). Todas estas redes mostram uma pequena distância média entre dois vértices e alto coeficiente de aglomeração^{[104][105][106]}.

Em 2001 Barabási *et al.*^[107] investigaram a rede de colaboração entre matemáticos e neurocientistas para trabalhos publicados entre 1991 e 1998. Ambas redes de colaboração possuem distribuições de conectividade consistentes com leis de potência, tendo

expoentes iguais a $\alpha = 2.1$ e $\alpha = 2.5$, respectivamente.

3.4.5 Rede celular

O metabolismo de 43 organismos, representando os três domínios de vida (*Eubacteria*, *Archaea* e *Eukarya*), foi estudado por Jeong *et al.* em 2000^[108], reconstruindo-os em redes de forma que os vértices são os substratos (como Adenosina trifosfato, ATP, Adenosina difosfato, ADP e água) e as arestas representam as reações químicas, predominantemente dirigidas, em que estes substratos podem atuar. As distribuições de conectividade de entrada e saída seguem leis de potência para todos os organismos, com expoentes variando desde $\alpha = 2.0$ até $\alpha = 2.4$.

Outra importante rede que caracteriza a célula é a que descreve as interações proteína-proteína, onde os vértices são proteínas e eles estão conectados se existe uma ligação entre eles experimentalmente demonstrada. Um estudo das interações físicas mostra que a distribuição de conectividade das interações de proteínas para levedura segue uma lei de potência com um corte exponencial $P(k) \sim (k + k_0)^{-\alpha} e^{-(k+k_0)/k_c}$, sendo $\alpha = 2.4$, $k_0 = 1$ e $k_c = 20$ ^[109]. A Figura 3.20 ilustra esta rede de proteínas.

3.4.6 Rede de cadeias alimentares

Cadeias alimentares são bastante usadas por ecologistas para quantificar a interação entre várias espécies. Em uma rede deste tipo, os nós são as espécies e as arestas representam relações predador-presa existente entre eles. Em 2000, Williams *et al.*^[110] investigaram a topologia das sete maiores e mais documentadas cadeia alimentares. Embora essas cadeias se diferenciem grandemente em número de espécies ou suas conectividades médias, todos indicam que as espécies em habitat estão a três, ou menos, arestas umas das outras. Este resultado também foi apoiado pelos estudos independentes de Montoya e Solé^[111] e Camacho^[112], que mostraram que cadeias alimentares são altamente aglomeradas. O trabalho de Montoya e Solé concluiu que a distribuição de conectividade também segue uma lei de potência com um expoente um pouco atípico, $\alpha = 1.1$. Na Figura 3.21 temos a maior rede complexa de cadeia alimentar da literatura primária.

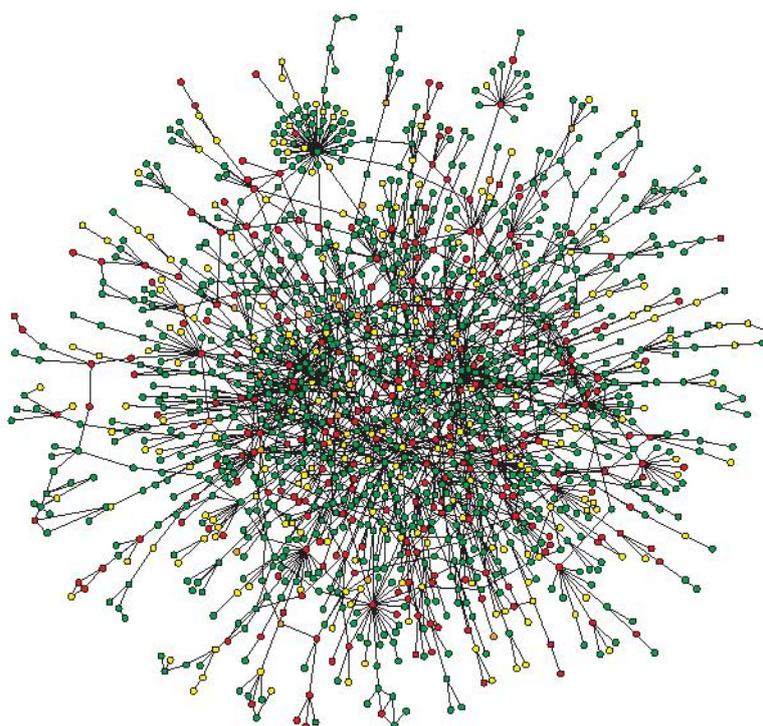


Figura 3.20: Mapa de interações da *Saccharomyces cerevisiae*, revela que poucos vértices altamente conectados mantêm a rede em conjunto. O maior cluster contém aproximadamente 78% de todas as proteínas. A cor de cada vértice indica o efeito fenotípico de retirar a proteína correspondente (vermelho = letal, verde = não letal, laranja = crescimento lento e amarelo = desconhecido).

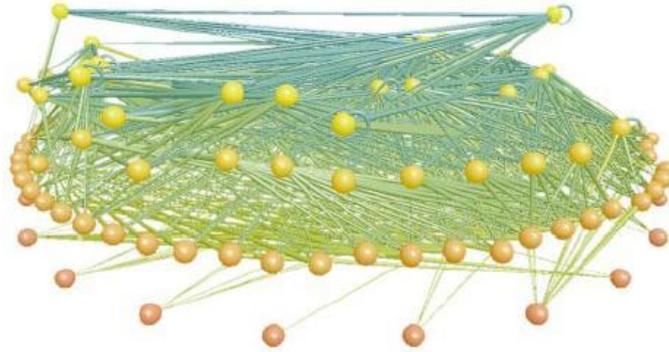


Figura 3.21: Esquemas de conexão da cadeia alimentar de Little Rock Lake, Winsconsin^[113]. Os vértices são “espécies tróficas” funcionalmente distintas, contendo todas as espécies que compartilham o mesmo conjunto de predadores e presas. A altura indica o nível trófico, com maior parte de fitoplânctons no fundo e peixes na parte superior. O canibalismo é mostrado como “auto-loops” e alimentações em mais de um nível trófico são mostradas por diferentes conexões coloridas.

3.4.7 Rede de contatos sexuais humanos

Diversas doenças sexualmente transmissíveis se espalham pela população humana devido a rede de relações sexuais existentes entre as pessoas (cuja aparência se assemelha ao mostrado na Figura 3.22). Liljeros *et al.* estudaram esta rede com base na análise dos dados coletados de uma pesquisa feita em 1996 na Suécia, sobre o comportamento sexual^[73]. O estudo envolveu uma amostra aleatória de 4.781 suecos com idades entre 18 e 74 anos que responderam a um questionário e entrevistas individuais. Deste total de pessoas, 2.810 responderam às perguntas. Nesta rede as pessoas são os vértices e uma ligação é estabelecida entre elas se há relação entre ambas. Como o tempo de vida destas ligações pode ser curto, a análise do número, k , de parceiros sexuais foi tomado para um intervalo de tempo também curto, de 1 ano. Os resultados obtidos, tanto para homens quanto para mulheres, apontam para uma distribuição de conectividade dada por lei de potência, mesmo o número de parceiros sexuais dos homens sendo maiores do que o das mulheres. Os gráficos de distribuição de conectividade acumulada, para este período de 1 ano e para toda a vida de um indivíduo, estão representados na Figura 3.23, onde

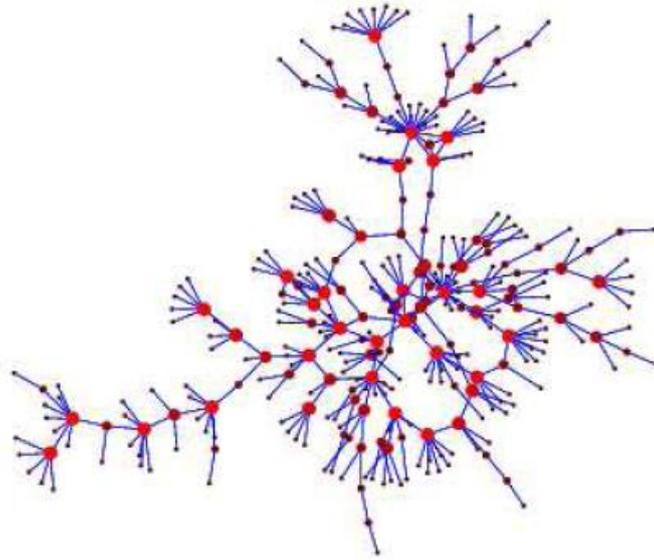


Figura 3.22: Rede de contatos sexuais entre pessoas, onde cada pessoa representa um vértice e haverá uma aresta entre duas pessoas se estas tiverem relações sexuais entre si^[116].

observa-se que, no intervalo de tempo de 1 ano, os homens apresentam $\alpha = 2.31 \pm 0.2$ e $k > 5$ e as mulheres $\alpha = 2.54 \pm 0.2$ e $k > 4$, já em toda a vida, os homens apresentam $\alpha_{tot} = 1.6 \pm 0.3$ e $20 < k_{total} < 400$ e as mulheres $\alpha = 2.1 \pm 0.3$ e $k_{total} > 20$.

Um estudo semelhante foi realizado por Latora *et al.* em Ouagadougou, capital de Burkina Faso, na África^[114]. O questionário usado para este estudo foi respondido por mulheres e homens que declararam não serem profissionais do sexo. De forma análoga ao encontrado por Liljeros *et al.*, a distribuição do número de parceiros sexuais obedece uma lei de potência, porém o estudo realizado por Latora *et al.* só considera o intervalo de tempo de 1 ano, não realizando a distribuição para a vida inteira. Os resultados deste estudo são mostrados na Figura 3.24.

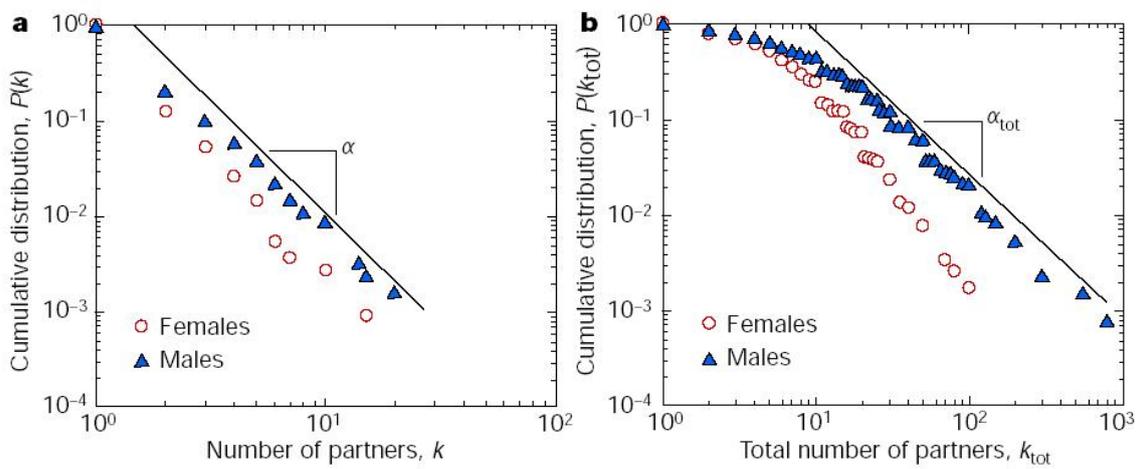


Figura 3.23: Distribuição de parceiros sexuais para homens e mulheres, realizado através de pesquisa feita com 2.810 pessoas em 1996, na Suécia. (a) Distribuição de número de parceiros, k , para homens (triângulos) e mulheres (círculos), no intervalo de 1 ano. (b) Distribuição de número total de parceiros, k_{tot} , para homens (triângulos) e mulheres (círculos), ao longo de toda a vida.

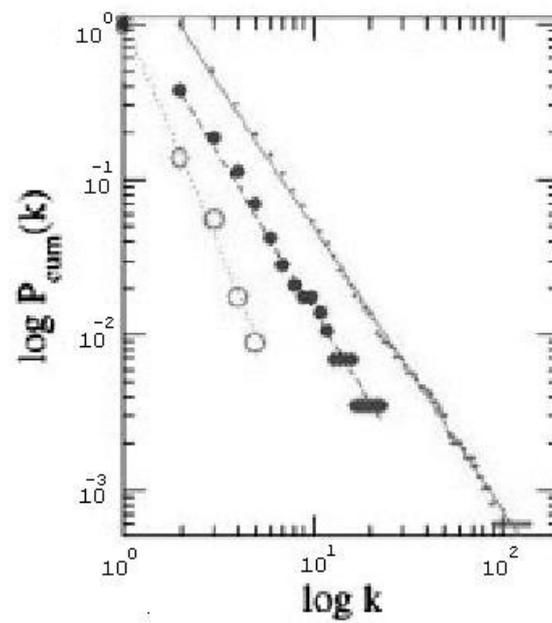


Figura 3.24: Distribuição acumulativa do número de parceiros sexuais em 1 ano, em Ouagadougou, capital de Burkina Faso, conforme mostrado no artigo de Latora et al.^[114]. Para as 179 mulheres analisadas (círculos abertos) obtém-se uma lei de potência com expoente $\alpha = 2.9 \pm 0.2$, enquanto que para os homens, $\alpha = 1.93 \pm 0.1$.

Capítulo 4

Modelagem e Resultados

Como já foi dito anteriormente, inúmeros são os estudos voltados à compreensão e combate do Vírus da Imunodeficiência Humana, porém não são tão numerosos os que possuem como foco principal a questão epidemiológica. Posto isto, podemos dizer que este trabalho possui a finalidade de produzir uma contribuição à questão epidemiológica envolvida tanto na proliferação livre do vírus quanto em sua proliferação quando existe disponibilidade de tratamento antirretroviral.

Neste capítulo iremos mostrar os mecanismos que utilizamos em nosso estudo, estabelecendo conexões entre sistemas biológicos e epidemiológicos, modelos computacionais e redes.

4.1 Modelo Penna

Em nosso trabalho, simulamos populações onde os indivíduos possuem todo um ciclo de vida, incluindo relações sexuais e reprodução, portanto, é de fundamental importância que estes indivíduos envelheçam com o passar do tempo. Com esta finalidade, utilizamos o chamado modelo Penna ^[117], que é um dos modelos de estudo fenomenológico de envelhecimento mais bem sucedidos e mais usados na atualidade, devido, em boa parte, a sua facilidade de implementação e de obtenção das soluções analíticas. O modelo Penna é fortemente baseado na teoria da seleção natural de Darwin para a evolução das espécies e na teoria do acúmulo de mutações de Medawar ^[118] para explicar o envelhecimento bio-

lógico, já que uma das justificativas para este processo é dada pelo acúmulo de mutações deletérias nas últimas idades devido à pressão da seleção natural. Indivíduos com um grande número de doenças nas primeiras idades morrerão mais cedo, e ocasionalmente não irão se reproduzir, fazendo com que seus genomas não sejam reproduzidos e levados à frente.

Apesar de o estado final do modelo Penna ser a morte de toda a população (conforme estudo realizado analiticamente por de Almeida *et al.*^[119]), o tempo que este estado final leva para ser atingido cresce exponencialmente com o tamanho da população, logo os indivíduos permanecem em um estado quase-estacionário de duração quase infinita, onde a população apresenta uma distribuição por idade destes indivíduos que se mantém constante durante todas as simulações, por maiores que sejam os passos de tempo.

4.1.1 Descrição do modelo

O modelo Penna descreve a evolução temporal de uma população com $N(t)$ indivíduos, seguindo algumas regras evolutivas. Já que o processo de envelhecimento está relacionado ao decréscimo das habilidades funcionais dos indivíduos, no modelo Penna este envelhecimento será caracterizado pela diminuição da probabilidade de sobrevivência com o aumento da idade. No modelo, cada indivíduo é representado por uma tira de bits, onde cada bit pode assumir o valor 0 ou 1, fazendo então com que esta cadeia de bits seja uma sequência de 0's e 1's. Cada bit representa um intervalo de tempo na vida do indivíduo. A tira de bits representa uma leitura do genoma do indivíduo, sendo chamado de cronológico pois contém informações de quando haverá mutações na vida de cada indivíduo. Um bit de valor igual a 0 em uma determinada posição da cadeia significa que idade é sadia e um bit de valor igual a 1 significa a expressão de uma mutação ruim (por vezes também dita deletéria) hereditária, nesta idade, e que a mesma vai diminuir a probabilidade do indivíduo permanecer vivo. Com isto podemos observar que esta cadeia de k bits, contém a história de vida do indivíduo, sendo esta determinada em seu nascimento. A quantidade de bits de valor 1 no genoma do indivíduo até certa idade indica o número de doenças acumuladas por ele até esta idade. Na Figura 4.1 temos um exemplo para um indivíduo com expectativa máxima de vida igual a 16 idades.

Idade	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
Valor	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 4.1: Exemplo de cadeia de bits representando o genoma de um indivíduo cuja expectativa máxima de vida é de 16 idades. Cada posição representa um intervalo de tempo na vida do indivíduo. Neste caso, as mutações ruins irão se manifestar nas idades 10, 12, 14 e 15. Como a leitura é feita da direita para a esquerda, na idade 13, por exemplo, o indivíduo possui duas mutações ruins (doenças) acumuladas, já na idade 15 o indivíduo possui quatro acumuladas.

A escala de tempo do modelo é escolhida de acordo com o que se deseja, para algumas espécies pode representar anos e para outras dias. Mas independentemente da escala utilizada, a máxima expectativa de vida do indivíduo é de k idades, fazendo com que cada unidade de tempo corresponda a $1/k$ da vida do indivíduo.

A cada passo de tempo (um bit na cadeia), o indivíduo envelhece. A sobrevivência do indivíduo estará condicionada a três fatores: a seleção natural, a competição entre os indivíduos e a máxima expectativa de vida. A seleção natural, dependente da idade, é regulada por um parâmetro limite T , que implica em dizer que o número de mutações que se expressaram até a idade corrente deve ser menor que T para que este indivíduo permaneça vivo. Este limite é o mesmo para toda a população. A competição entre os indivíduos é incluída no modelo através de um termo logístico chamado fator de Verhulst^[120], que regula as restrições de espaço e comida impostas pelo ambiente e também evita a superpopulação, sendo portanto independente da idade do indivíduo ou de seu genoma. O ambiente suporta uma capacidade máxima de N_{max} indivíduos e o fator de Verhulst é dado pela expressão $V(t) = N(t)/N_{max}$, onde $N(t)$ é a população total num dado instante. Com isto, $V(t)$ será sempre um número real entre 0 e 1 que será comparado em cada instante com um número aleatório, também entre 0 e 1. O indivíduo sobreviverá se o número aleatório for maior que $V(t)$, caso contrário morrerá. Observamos então que quando a população for grande, o fator de Verhulst também será, fazendo com que a probabilidade de sobrevivência dos indivíduos seja baixa e boa parte da população morra. Se os dois agentes reguladores anteriores falharem, em todos os passos de tempo, em eliminar um

indivíduo, a expectativa máxima de vida se encarregará deste trabalho, ou seja, se um indivíduo chegar a idade k , fatalmente ele morrerá.

Um aspecto de extrema importância é o processo de reprodução. Se o indivíduo atingir a idade mínima de reprodução, R , ele poderá gerar um ou mais descendentes, a cada passo de tempo, até o fim de sua vida. No caso do modelo para reproduções assexuadas (utilizado em nosso trabalho), o descendente terá o mesmo genoma do pai, exceto por M mutações deletérias introduzidas em seu nascimento. Isto significa que o filho terá M bits, escolhidos aleatoriamente em sua cadeia, que serão substituídos por 1. Se o bit escolhido para mutar for 0 ele se transformará em 1 no genoma do filho, se o bit escolhido for 1 ele permanecerá o mesmo. Na realidade, a maioria das mutações são neutras, porém as mutações deletérias são 100 vezes mais prováveis do que as mutações corretoras^[121], por isso adotamos apenas as deletérias. Mesmo permitindo apenas mutações ruins, se não fosse pelo fator de Verhulst a população obtida com a dinâmica crescerá exponencialmente.

Um intervalo de tempo terá decorrido após todos os indivíduos passarem pelas etapas de: teste de sobrevivência devido a fatores genéticos, teste de sobrevivência devido à competição, reprodução e envelhecimento.

4.2 Modelo de simulação epidemiológica com antirretroviral

O modelo computacional que aqui será apresentado foi utilizado para simular populações que evoluam no tempo, nascendo, crescendo, se relacionando, reproduzindo e morrendo, tendo a linguagem C como linguagem de programação. As máquinas em que estes programas foram executados possuíam as seguintes especificações: Intel Core2Quad Q9550, 2.83GHz e 8Gb de memória RAM, todas pertencentes ao Grupo de Sistemas Complexos do Instituto de Física da Universidade Federal Fluminense.

4.2.1 Descrição do modelo

A fim de realizar nosso intento utilizamos o modelo Penna para envelhecimento biológico. O modelo pode ser descrito da seguinte forma: é gerada uma população inicial P_0 , com genomas aleatórios, cuja expectativa de vida máxima é de 32 intervalos de tempo (cadeias de 32 bits); são definidos quatro grupos distintos de promiscuidade, sendo p_1 os indivíduos “fiéis”, ou seja, não-promíscuos, p_2 os pouco promíscuos, p_3 os indivíduos promíscuos e p_4 os altamente promíscuos. Em grande parte das simulações utilizamos populações com 84% dos indivíduos pertencentes ao grupo p_1 , 10% pertencentes ao grupo p_2 , 5% ao grupo p_3 e apenas 1% pertencente ao grupo p_4 . Após esta divisão da população, são escolhidos, aleatoriamente, I indivíduos desta população inicial para possuírem uma determinada carga viral inicial de HIV. A próxima etapa é relacionar aleatoriamente os indivíduos entre si, isto é, para cada indivíduo da população é sorteado um outro indivíduo para se conectarem. Esta conexão entre ambos simula uma relação sexual e ocorre enquanto os dois indivíduos estiverem vivos, porém certas regras são impostas a estas relações: *i)* os indivíduos “fiéis” possuem uma probabilidade de conexão igual a 10%, e ao se conectarem a outro indivíduo permanecem com esta conexão, não estabelecendo nenhuma outra, salvo em caso de morte do parceiro, onde o indivíduo ficará novamente livre para poder ser escolhido; *ii)* os indivíduos pouco promíscuos possuem probabilidade de conexão igual a 30%; *iii)* os promíscuos possuem probabilidade de conexão igual a 70%; os altamente promíscuos possuem 100% de probabilidade de conexão. Estes três últimos grupos, diferentemente do primeiro, não possuem limite de conexões simultâneas. Cada vez que se estabelece uma conexão entre dois indivíduos verifica-se se algum dos dois está contaminado com o vírus. Em caso positivo, se apenas um dos dois estiver infectado, este passa parte de sua carga viral para o “sadio”; se ambos estiverem infectados, cada um transfere parte de sua carga viral ao outro, adicionando-se com a carga que já possuía. Estas ligações são armazenadas no programa em forma de listas. O próximo passo do algoritmo é a introdução do modelo Penna para produzir o envelhecimento da população com as condições de sobrevivência já descritas anteriormente. Porém, dentro da rotina do modelo Penna incluímos diversos itens, que serão explicitado em seguida, a fim de de fazê-lo atender às nossas necessidades. Aos testes de sobrevivência (seleção

natural, competição entre os indivíduos e máxima expectativa de vida) foi incluído uma nova condição que é a de o indivíduo possuir carga viral menor que determinado limite pré-estabelecido. A cada intervalo de tempo decorrido, a carga viral dos indivíduos infectados aumenta linearmente com o tempo (a expressão foi escolhida como sendo linear em concordância com a Figura 2.9, onde na maior parte do período de infecção o número de cópias do vírus aumenta de forma linear com o tempo) e, se houver a permanência da “relação sexual” com um outro indivíduo infectado, também ocorrerá aumento na carga viral devido à transmissão de parte da carga que ambos passarão um ao outro. Em contrapartida, ocorrerá uma diminuição na carga viral do indivíduo se ele estiver sob tratamento antirretroviral, sendo que este tratamento é fornecido somente a uma determinada fração da população, sendo esta fração o que determina a intensidade do tratamento, quanto maior ela for maior será a intensidade deste tratamento. Na etapa seguinte, de reprodução, cada indivíduo possui probabilidade F de gerar um descendente, sendo o genoma deste descendente uma cópia do genoma do pai salvo por m_u mutações deletérias aleatórias que serão introduzidas neste novo indivíduo. Os descendentes de pais portadores do vírus ficarão submetidos a uma probabilidade V de herdarem o vírus. Em caso de transmissão do vírus de pai para filho, o mesmo irá adquirir somente uma fração da carga viral total do pai naquele instante tempo. Após este teste de transmissão do vírus, o filho será aleatoriamente enquadrado em um dos quatro grupos de promiscuidade, respeitando a proporção inicial do número de indivíduos de cada grupo na população. Os recém-nascidos fazem a escolha aleatória de um “parceiro” já existente na população, respeitando os mesmos critérios e regras adotadas nas conexões feitas entre os indivíduos da população inicial, lembrando que o teste de contaminação também será feito nestas novas conexões estabelecidas. Após todas estas etapas, são realizadas as medidas estatísticas que apresentaremos nesta dissertação, encerrando assim um intervalo de tempo completo. Este algoritmo se repete para T intervalos de tempo.

4.2.2 Resultados em ambientes onde não há tratamento antirretroviral

Inicialmente, realizamos simulações onde a população não possuía acesso ao tratamento antirretroviral, ou seja, os dados apresentados nesta subsecção correspondem ao processo de proliferação do vírus entre os indivíduos da população, sem que haja nenhum tipo de combate ao vírus.

As grandezas que elencaremos agora foram consideradas as mesmas em todas as simulações. O número de bits na cadeia genética de cada indivíduo é 32; o número máximo de mutações deletérias que um indivíduo pode ter é igual a 3; somente uma mutação aleatória é introduzida na reprodução; a carga viral inicial dos indivíduos sorteados para serem infectados na população inicial é 10% da carga viral máxima (maior carga viral permitida a um indivíduo sem que ele venha a “falecer” em virtude do vírus).

Distribuição de grupos

Conforme dito na descrição de nosso modelo, ao final de cada intervalo de tempo todo indivíduo “não-viúvo” da população possui ligação com pelo menos um outro indivíduo (sendo que os “viúvos” podem ou não ter outras ligações). Isto faz com que sejam formados grupos de ligações, representando grupos de relações sexuais interligados entre si direta ou indiretamente.

A formação destes grupos é relevante na propagação do vírus pela população, já que apenas um indivíduo infectado pode contaminar a todos no grupo.

Podemos observar que todos os gráficos de distribuição de grupos são linhas retas decrescentes para gráficos com eixos log-log, mostrando que esta distribuição segue uma lei de potência do tipo $G(i) \sim i^{-\alpha}$, onde $G(i)$ é a quantidade de grupos que são compostos por i indivíduos. Na Figura 4.2 é possível observar que o comportamento retilíneo melhora a medida em que a população inicial aumenta, ou seja, quanto mais pessoas estiverem na população melhor a reta, o que nos leva a crer que a mudança de comportamento se deve a um efeito de população finita. Na simulação realizada para a confecção deste gráfico foi adotada uma capacidade máxima para a população (utilizada no fator de

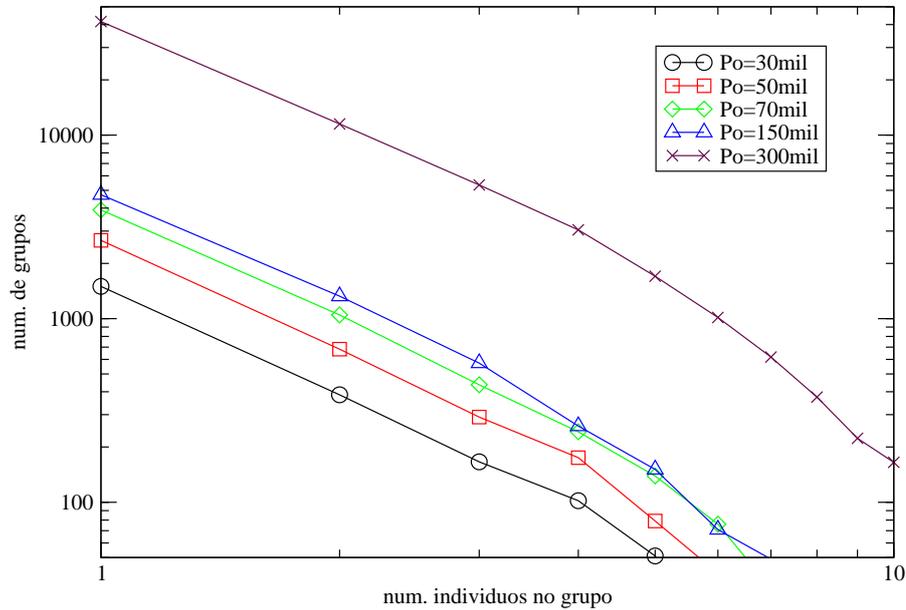


Figura 4.2: Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral onde a população inicial varia de 30 mil a 300 mil e a probabilidade de transmissão do vírus de mãe para filho é igual a 100%. Os parâmetros utilizados foram: $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 2\%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10% e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 de 100%.

Verhulst), NV , igual a 10 vezes a população inicial e a idade mínima de reprodução dos indivíduos, Q , é igual a 8. A probabilidade de um indivíduo gerar um descendente, b , e a probabilidade de contaminação na relação sexual, pc , são ambas iguais a 40%. Já o coeficiente de contaminação, ct , ou seja, a quantidade de carga transmitida numa relação sexual em que haja contaminação, é de 10%, o índice de crescimento, ic , da carga viral de um indivíduo contaminado, a cada passo de tempo é igual a 2% e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , é de 100%.

Nos gráficos das Figuras 4.3, 4.4 e 4.5 observamos que quanto menor o índice de

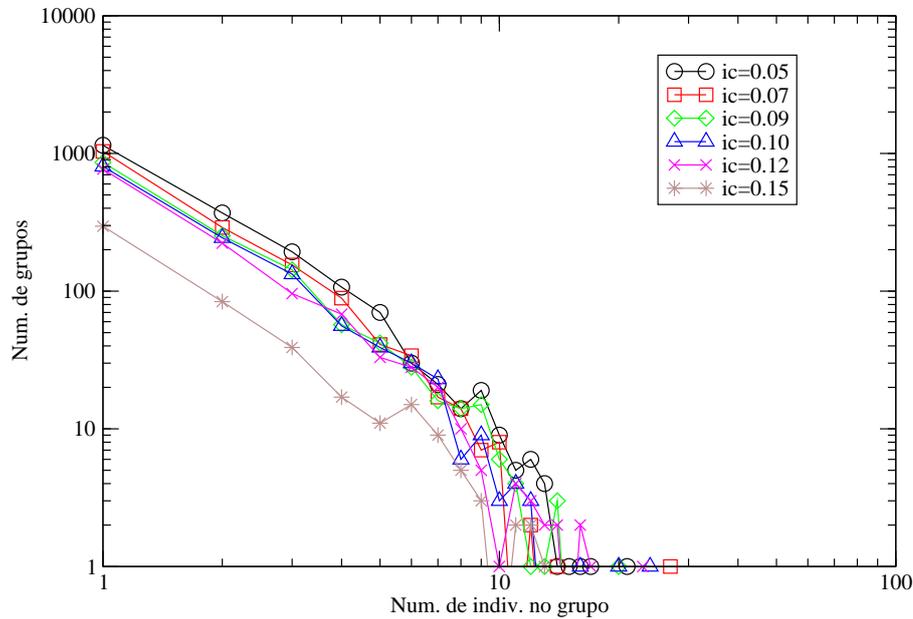


Figura 4.3: Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diversos valores de índices de crescimento da carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, porém com uma população máxima, NV , de apenas 2 vezes a população inicial e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , sendo de 10%. O gráfico compara diversos valores de índice de crescimento “anual” da carga viral, utilizando $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$ e $ct = 8\%$.

crescimento da carga viral, ic , a probabilidade de contaminação na relação sexual, pc , e a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , respectivamente, menos indivíduos morrerão pelo vírus e conseqüentemente maior será a população para um mesmo intervalo de tempo, fazendo com que o gráfico possua uma reta melhor e a característica de lei de potência fique mais nítida. Como já dito anteriormente, a mudança de comportamento no gráfico log-log se deve ao efeito de população finita.

Através da Figura 4.6 é possível notar que quanto maior a probabilidade dos indivíduos produzirem descendentes, mais pessoas terão na população, sendo o inverso do que

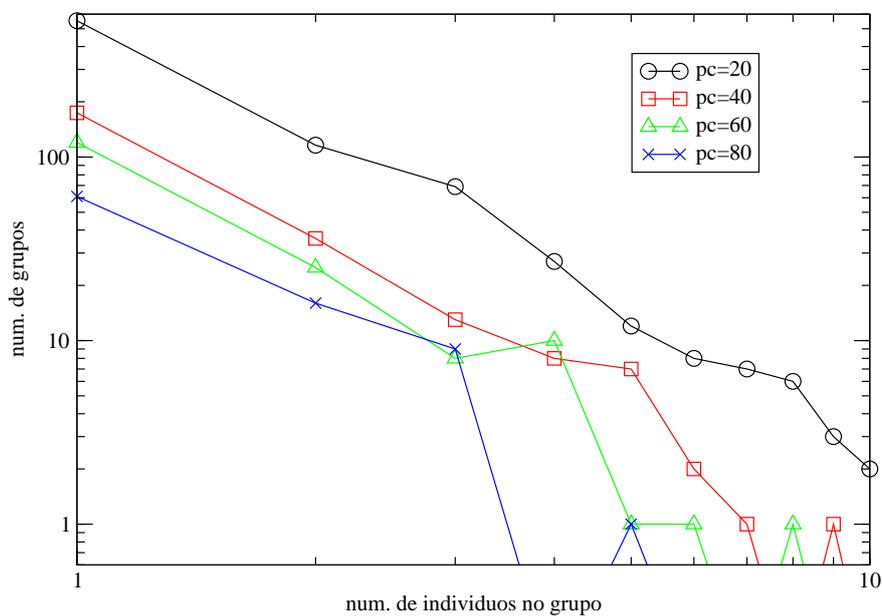


Figura 4.4: Gráfico de distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de contaminação. As simulações foram realizadas com populações iniciais de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$ e $pc_2 = 100\%$.

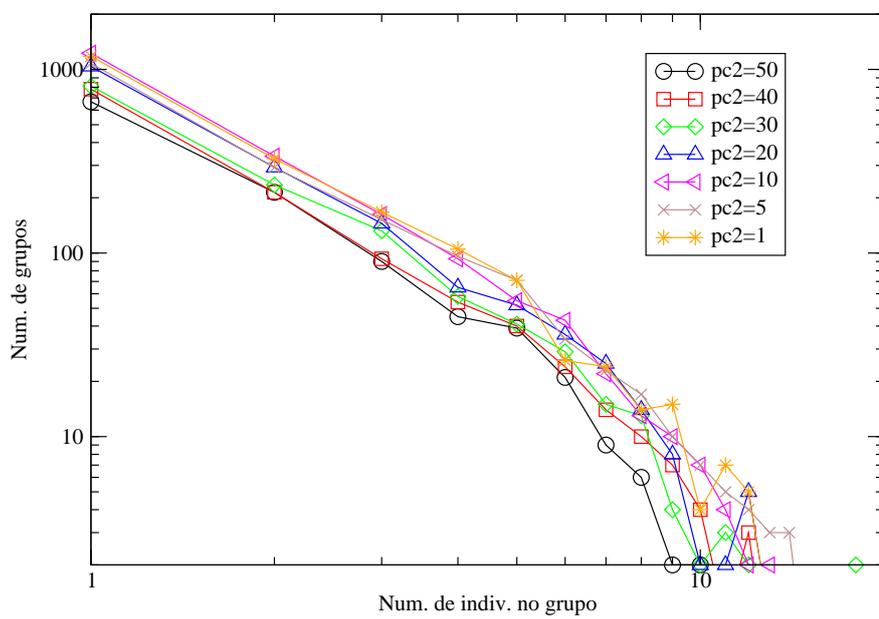


Figura 4.5: Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 5\%$ e $ct = 8\%$.

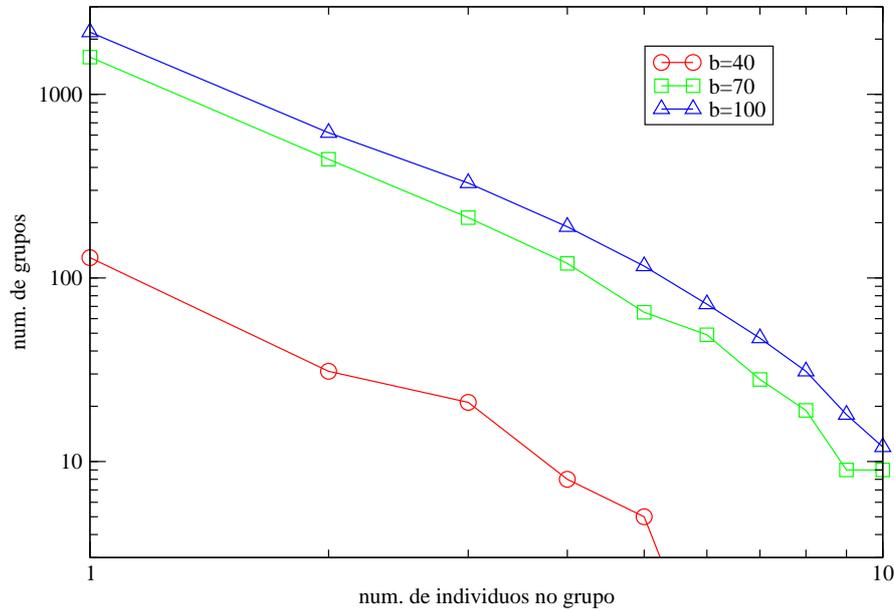


Figura 4.6: Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para três diferentes probabilidades de gerar descendentes. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $pc = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc_2 = 100\%$.

é mostrado na Figura 4.7, onde um aumento na idade mínima de reprodução produz uma redução na população total.

Distribuição de conectividade

Em nosso modelo é possível observar que após um certo número de passos a população total atinge um regime de equilíbrio (vide item **População Total**). Neste equilíbrio é possível realizar medidas de distribuições de conectividade dos indivíduos. Convém lembrar que cada conexão de um indivíduo com outro corresponde a uma relação sexual contínua existente entre ambos, portanto a distribuição de conectividades da população nos dirá quanto da população total possui k ligações.

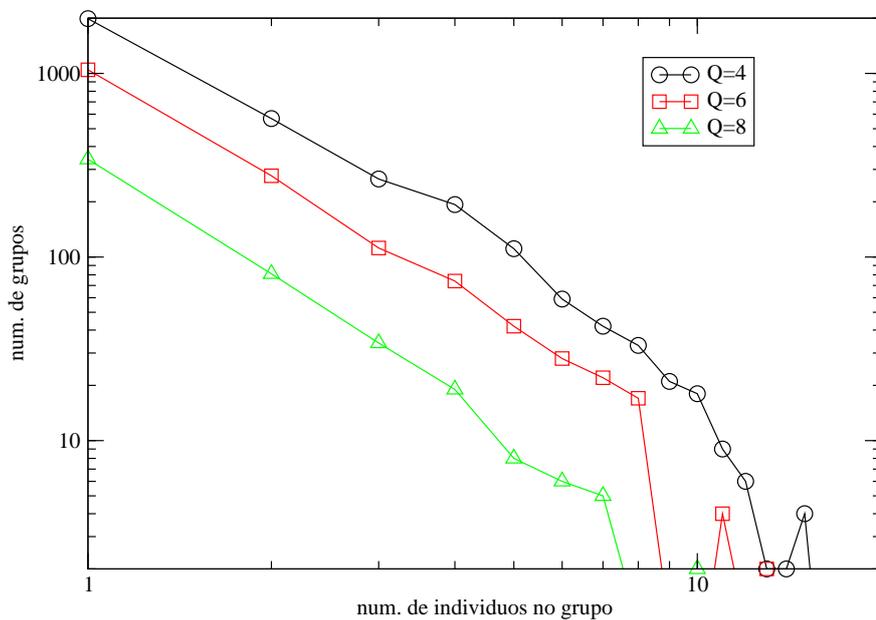


Figura 4.7: Distribuição de grupos em populações sem tratamento antirretroviral, para três idades mínimas de reprodução diferentes. A população inicial, em todos os casos, de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

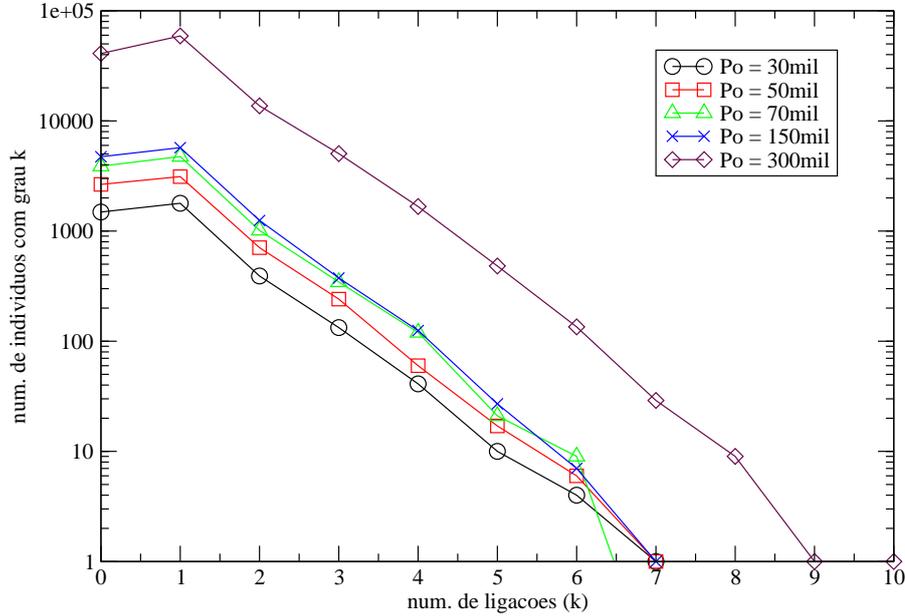


Figura 4.8: Distribuição de conectividade em populações sem tratamento antirretroviral, onde a população inicial varia de 30 mil a 300 mil, $NV = 10P_0$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

Um fator importante a ser considerado é que o gráfico possui a forma de uma parte de um “sino” no gráfico lin-lin e uma linha reta decrescente no gráfico log-lin, mostrando, como se esperava, que se trata de uma distribuição exponencial, já que a distribuição de conexões entre os indivíduos é aleatória e portanto obedece à distribuição de Poisson.

O gráfico da Figura 4.8 mostra esta distribuição para vários tamanhos de populações iniciais, onde notamos novamente a presença do efeito de população finita.

As Figuras 4.9 e 4.10 nos mostram que não há mudanças significativas na distribuição de conectividade quando ocorrem variações nos índices de crescimento “anual” da carga viral, ic , e na probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , respectivamente.

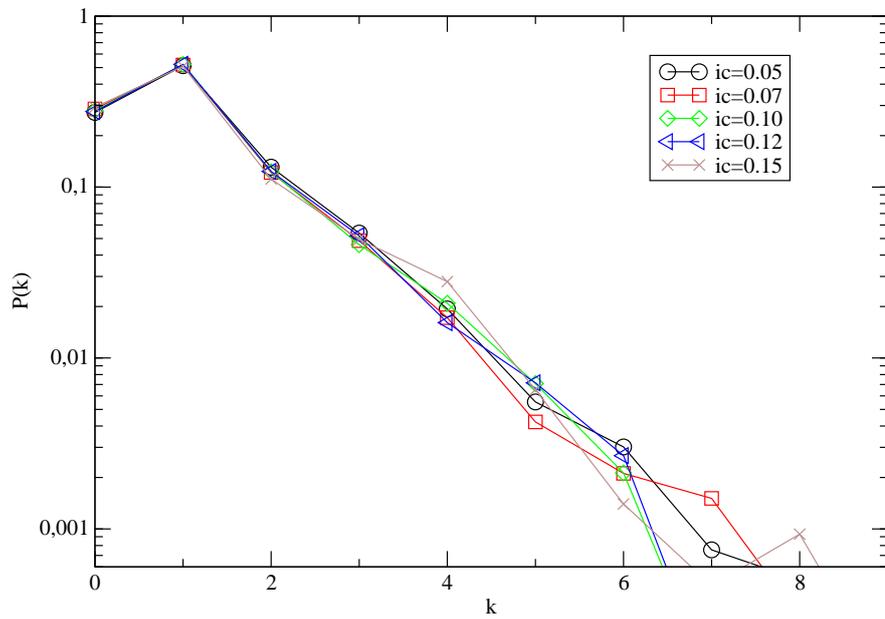


Figura 4.9: Distribuição de conectividade em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes índices de crescimento “anuais” da carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, porém com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ct = 8\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 10\%$. Os valores de k representam o grau (conectividade) e $P(k)$ a probabilidade de um indivíduo sorteado na população possuir grau k .

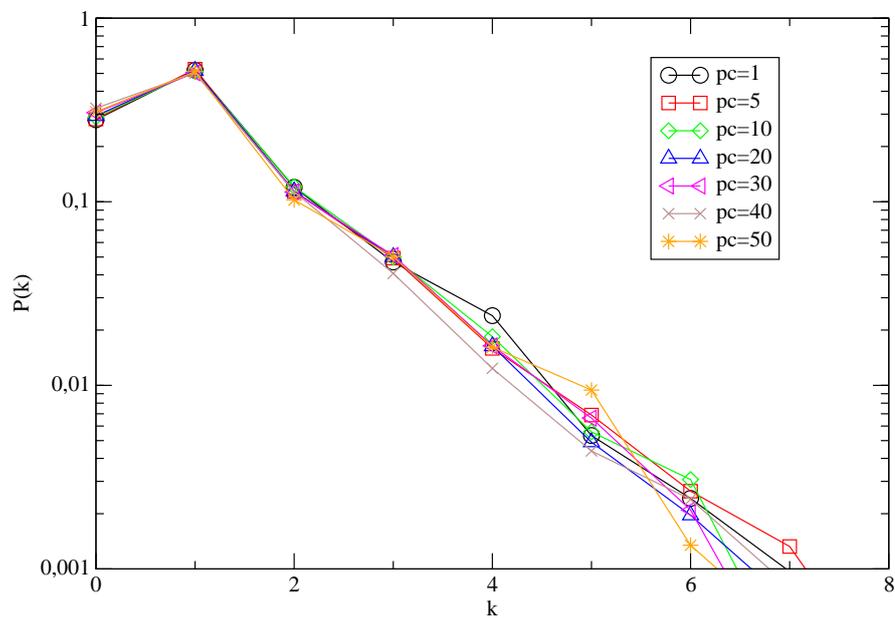


Figura 4.10: Distribuição de conectividade em populações sem o tratamento antirretroviral, com diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de apenas 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$.

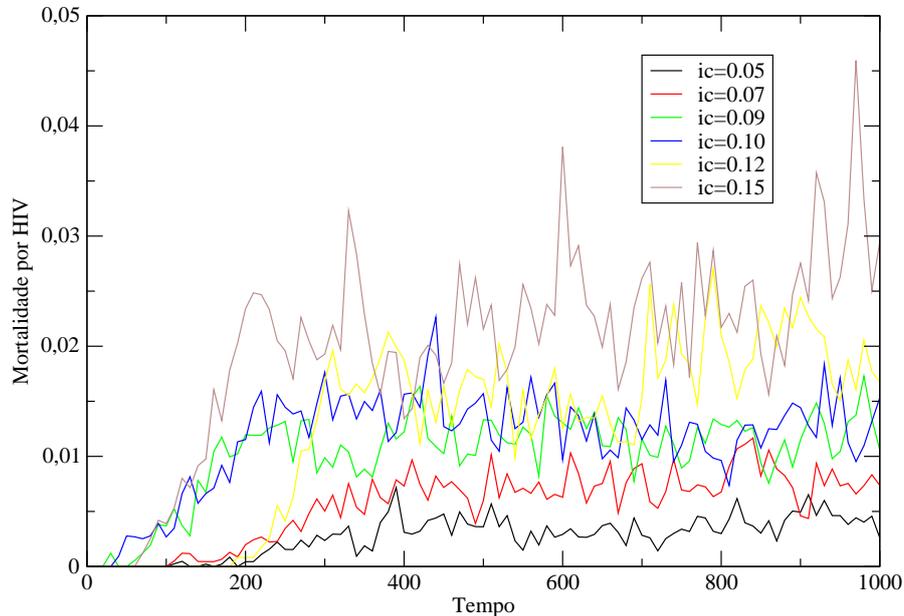


Figura 4.11: Mortalidade devida ao vírus em populações sem tratamento antirretroviral, com diferentes índices de crescimento “anuais” de carga viral. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, a população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ct = 8\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 10\%$.

Mortalidade pelo vírus HIV

Com os dados obtidos em nossas simulações é possível calcularmos a mortalidade produzida pelo HIV na população total, isto é, a razão entre o número de indivíduos que morreram em virtude de sua carga viral ter ultrapassado a carga viral máxima permitida e a população em cada passo de tempo.

Nas Figuras 4.11 e 4.12 podemos observar que, conforme esperado, quanto maior maior o índice de crescimento “anual” da carga viral, ic , e maior também for a probabilidade de transmissão do vírus de mãe para filho, pc_2 , maior será a mortalidade ocasionada pelo do vírus.

Podemos notar através da Figura 4.13 a diferença existente entre a mortalidade ocasi-

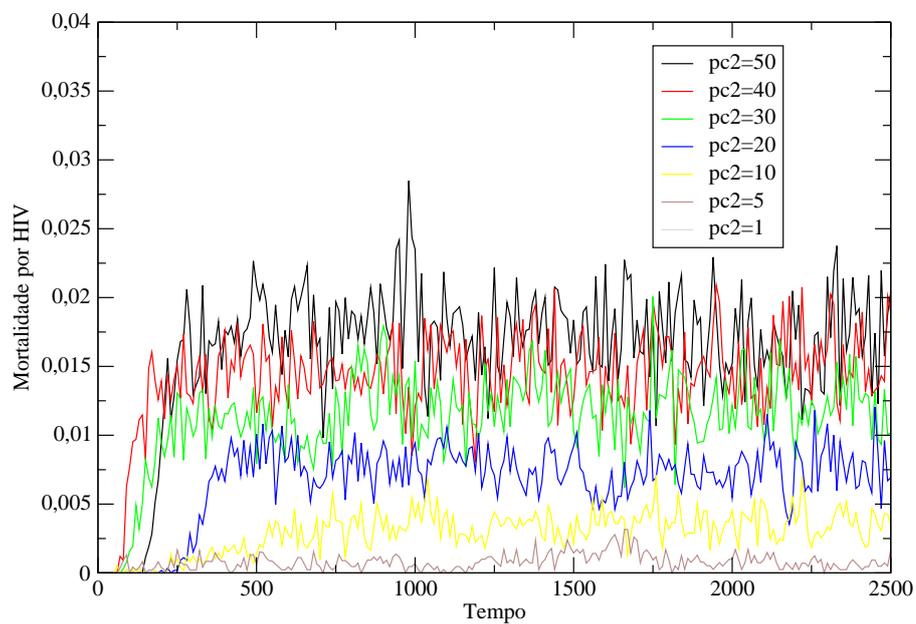


Figura 4.12: Mortalidade devida ao vírus em populações sem tratamento antirretroviral, com diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$.

onada pelo vírus e a mortalidade total da população (mortalidade esta que inclui as causas naturais e o vírus), sendo que esta comparação foi realizada apenas com a mortalidade total para o caso em que a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho é igual a 50%. Esta comparação com apenas uma mortalidade total se deve ao fato observado através da Figura 4.14, onde não há nenhuma diferença significativa entre as mortalidades totais quando se varia a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho.

O gráfico da Figura 4.15 compara, em valores absolutos, o número de mortes pelo vírus e o número de mortes naturais para diferentes valores de populações iniciais. Observa-se facilmente que à medida em que a população inicial aumenta (e conseqüentemente a população total a cada passo de tempo) aumentam simultaneamente o número de mortes pelo vírus e naturalmente, sendo o valor deste último sempre superior às mortes pelo vírus.

Prevalência do Vírus

A prevalência do vírus HIV é medida através da razão entre o número de infectados pelo vírus e a população total em cada intervalo de tempo.

Após realizarmos a medida da prevalência do vírus variando os mais diversos parâmetros, constatamos que somente um parâmetro provoca mudanças significativas nesta grandeza, sendo este parâmetro a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 . Um resultado interessante é obtido a partir do gráfico da Figura 4.16. Observa-se que o maior fator responsável pela contaminação da população pelo vírus é a transmissão de pai para filho, ou seja, quanto menor for esta probabilidade menor será a fração da população que será infectada. Convém salientar que para probabilidade igual a 1% ocorreu a extinção do vírus e para a probabilidade de 100% toda a população se infecta com o vírus. Outro ponto importante é que a relação entre esta probabilidade pc_2 e a fração de infectados média (prevalência média) não é linear, conforme ilustrado no gráfico da Figura 4.17.

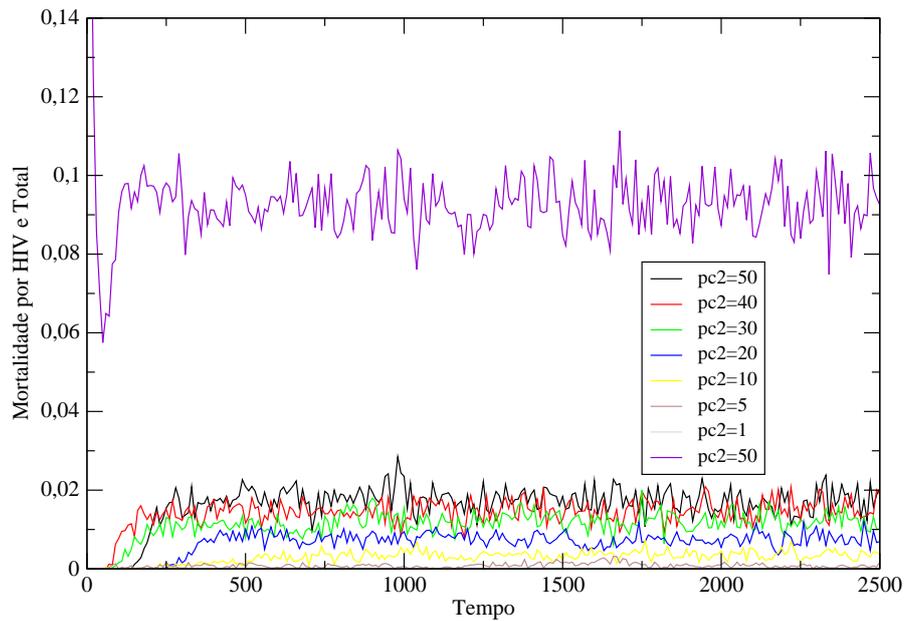


Figura 4.13: Comparação entre as mortalidades devida ao vírus e a mortalidade total em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. As simulações consideram a população inicial de 40 mil indivíduos, a população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. O gráfico de cor violeta representa a mortalidade total (com probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho igual a 50%) e os demais representam as mortalidades pelo vírus.

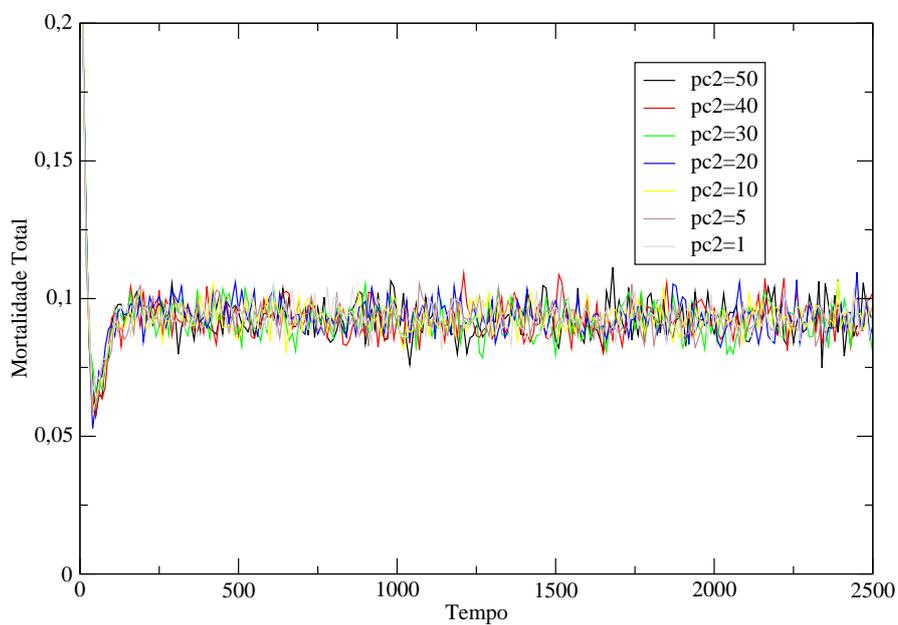


Figura 4.14: Comparação entre as mortalidades totais, em populações sem o tratamento antirretroviral, para diferentes probabilidades de contaminação de pai para filho. Os parâmetros utilizados são iguais ao da Figura 4.13.

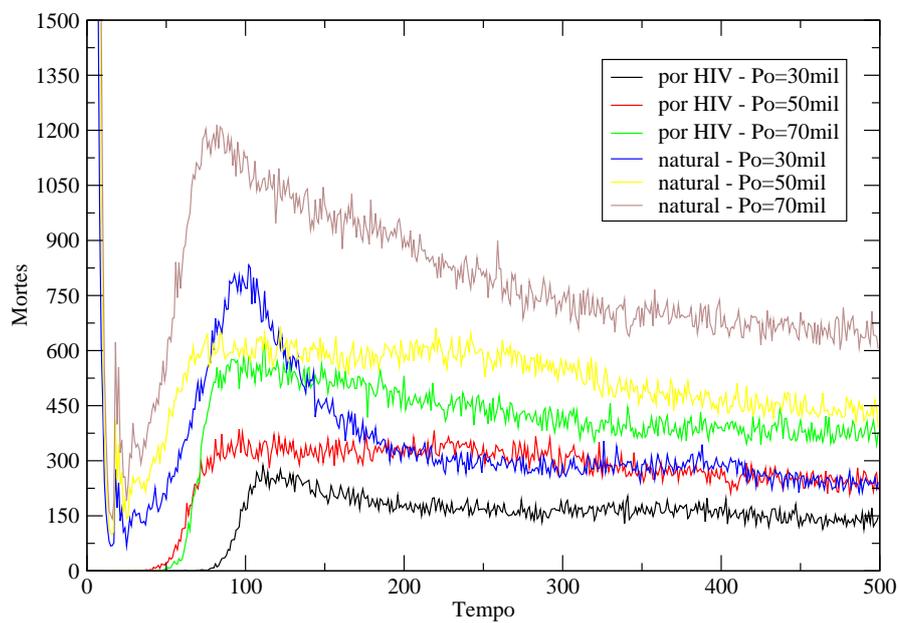


Figura 4.15: Comparações entre os números de mortes absolutas pelo vírus e naturais em três populações diferentes, e todas sem tratamento antirretroviral, mostrando que o número de mortes naturais é sempre maior que o número de mortes pelo vírus. Os parâmetros usados foram: $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

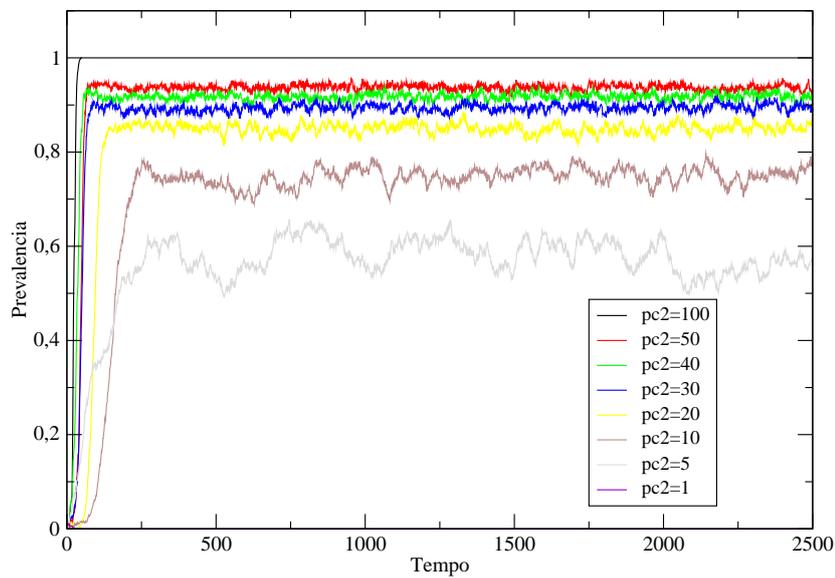


Figura 4.16: Gráfico de comparação de prevalências para diversas probabilidades de transmissão de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais.

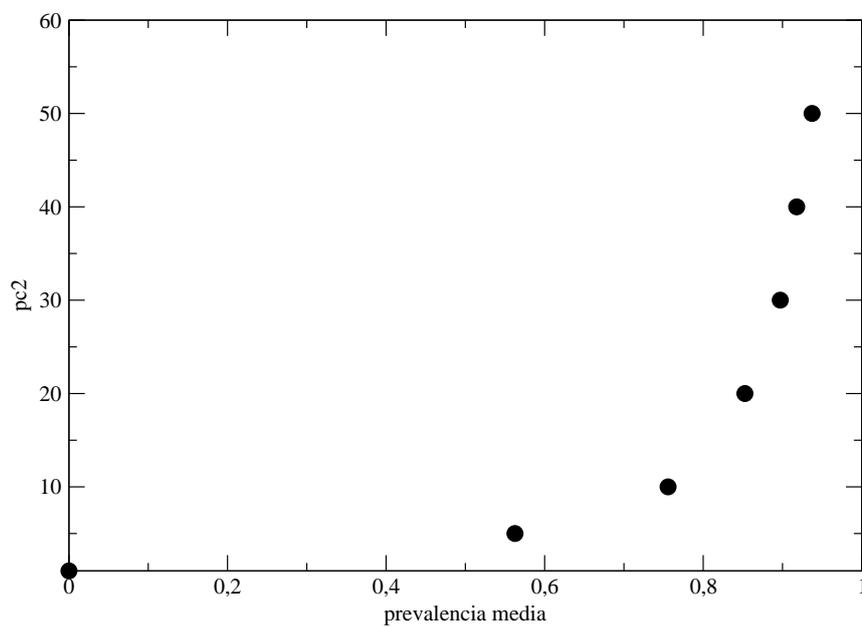


Figura 4.17: A relação entre a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho e a prevalência média. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais.

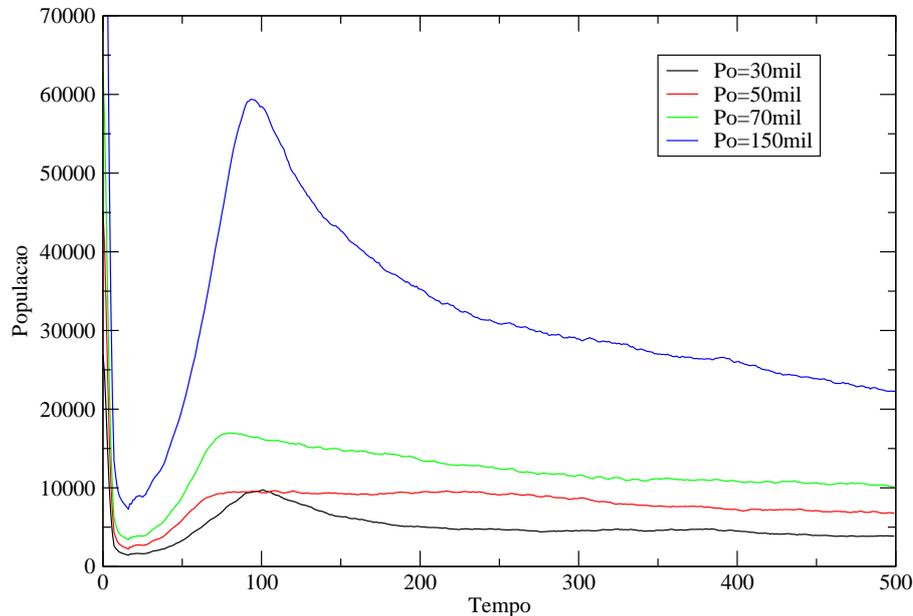


Figura 4.18: Gráfico da população total em função do tempo para quatro populações iniciais diferentes, todas sem tratamento antirretroviral. Os parâmetros usados foram: $NV = 10P_0$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

População Total

Um outro dado observado por nós é comportamento da população total com o passar do tempo. É possível se constatar através da Figura 4.18 que quanto maior for a população inicial maior será população final quando atingido o equilíbrio. Semelhantemente, a Figura 4.19 nota-se que com o aumento do índice de crescimento da carga viral, há uma consequente diminuição da população total, de forma que esta população chega à extinção, em menos de 1.000 passos de tempo, quando este índice atinge 8% sob as condições mostradas no gráfico.

Maiores probabilidades de contaminação, tanto na relação sexual quanto de pai para filho, e maiores idades mínimas de reprodução(ou seja, os indivíduos reproduzem-se mais velhos) também produzem diminuições na população final ao se atingir o equilíbrio (vide

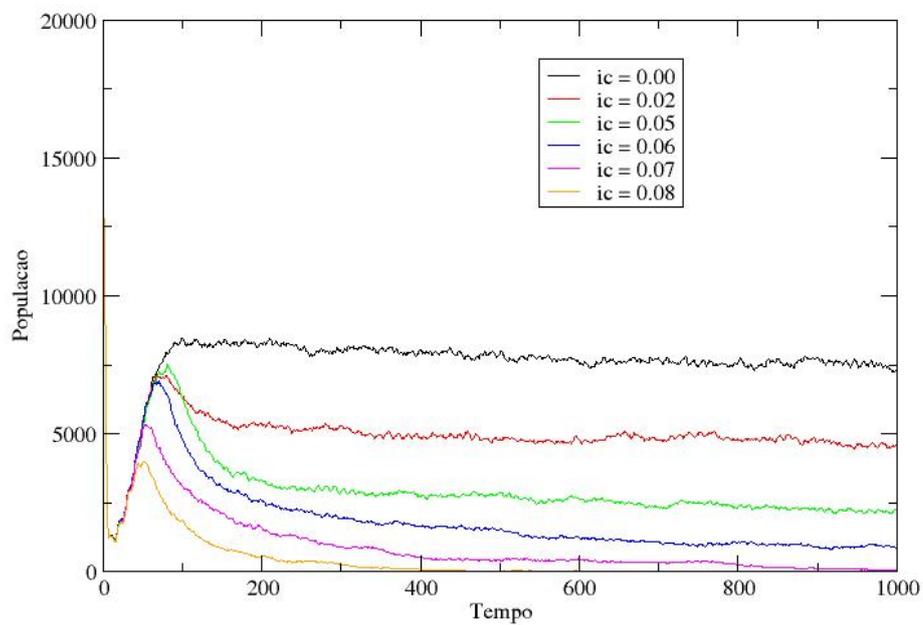


Figura 4.19: Gráfico da população total em função do tempo para diversos índices de crescimento da carga viral por “ano”. Em todos os casos a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 70\%$, $ic = 5\%$, $ct = 10\%$, $pc = 50\%$ e $pc_2 = 100\%$.

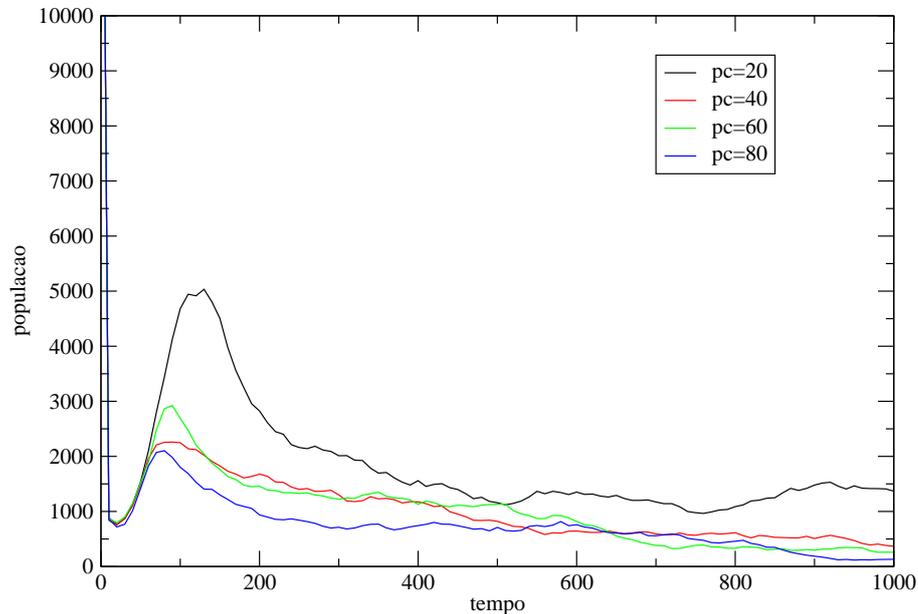


Figura 4.20: Comparação entre populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro probabilidades de contaminação na relação sexual. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc_2 = 100\%$.

Figuras 4.20, 4.21 e 4.22).

Utilizando ainda variações no parâmetro pc_2 construímos o gráfico de população média final em função deste parâmetro, conforme mostrado na Figura 4.23.

Como já dito anteriormente, a probabilidade dos indivíduos reproduzirem-se também produz variações na população total do sistema. Como ilustrado na Figura 4.24, quanto maior a probabilidade de reprodução dos indivíduos maior será a população total no equilíbrio.

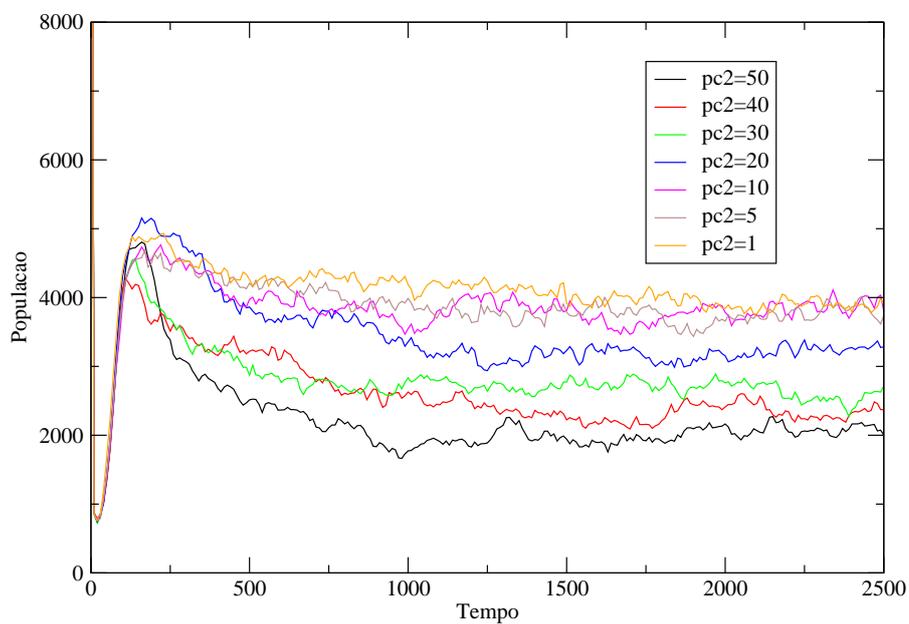


Figura 4.21: Gráficos de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para várias probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$.

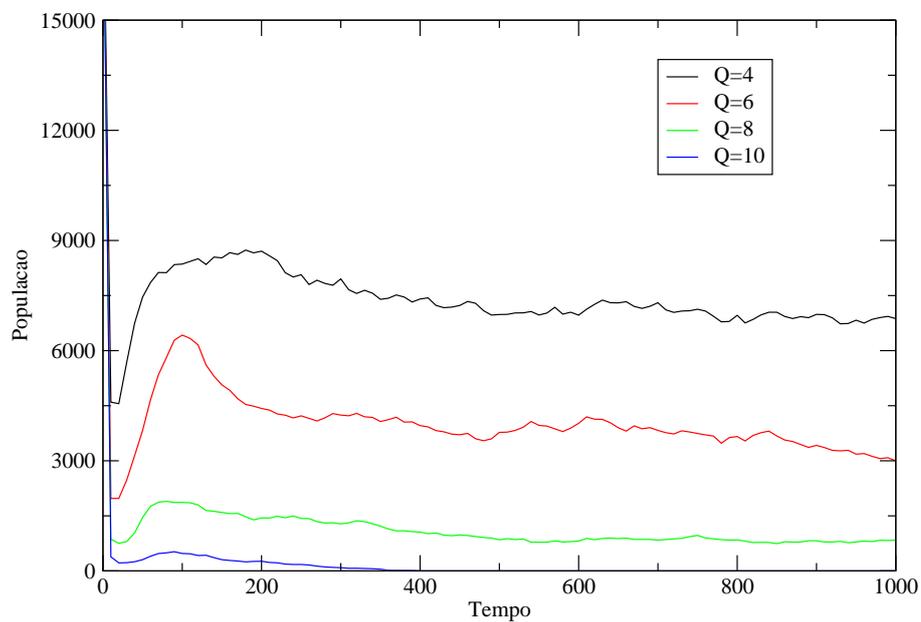


Figura 4.22: Gráfico de comparação de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro valores de idade mínima de reprodução. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com população máxima de 2 vezes a população inicial, $b = 40\%$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

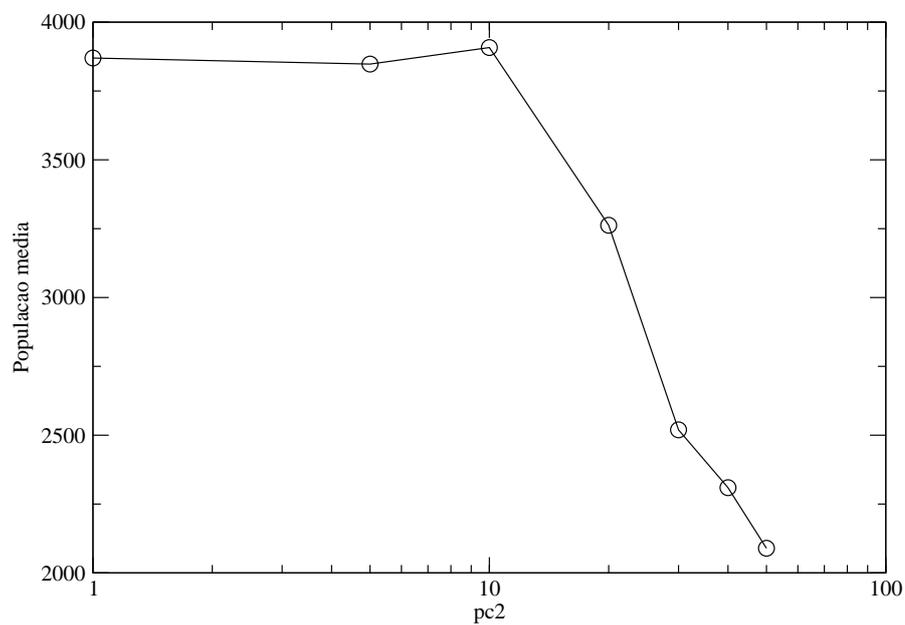


Figura 4.23: Relação entre a probabilidade de transmissão de pai para filho, pc_2 , e a população total média no equilíbrio. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos sem tratamento antirretroviral com uma população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 5\%$, $ct = 8\%$ e $pc = 40\%$. As populações não possuíam acesso a tratamentos antirretrovirais.

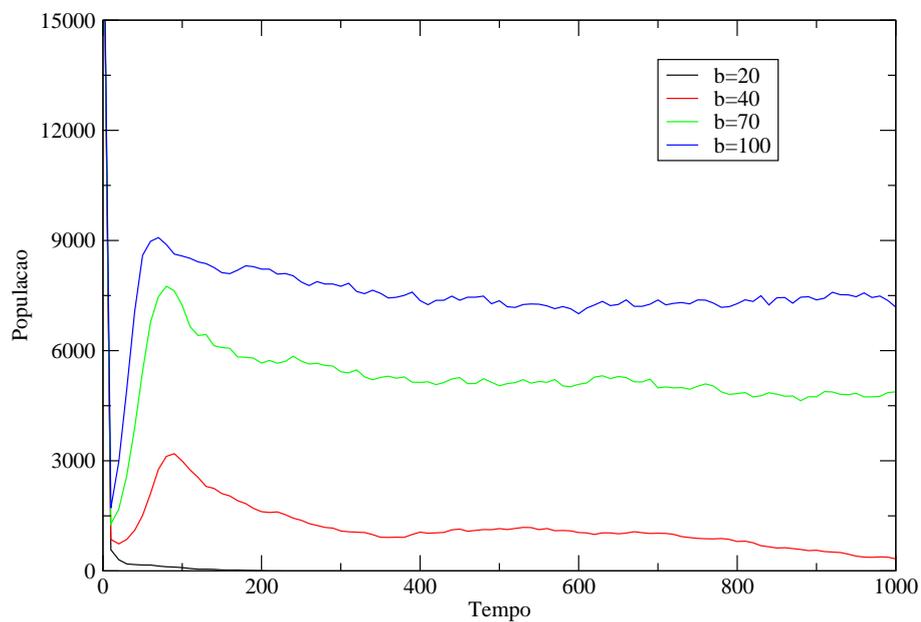


Figura 4.24: Gráfico de comparação de populações sem tratamento antirretroviral em função do tempo, para quatro probabilidades de reprodução. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, com população máxima de 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $ic = 2\%$, $ct = 10\%$, $pc = 40\%$ e $pc_2 = 100\%$.

4.2.3 Resultados em ambientes onde há tratamento antirretroviral

Apresentaremos agora os resultados para populações onde há a existência do HIV, porém existem também tratamentos antirretrovirais à disposição.

De forma análoga ao que fizemos em ambientes sem tratamento antirretroviral, manteremos para todas as simulações os mesmos valores já usados para o número de bits na cadeia genética de cada indivíduo, o número máximo de mutações deletérias, o número de mutações aleatórias introduzidas na reprodução e a carga viral inicial dos indivíduos sorteados para serem infectados na população inicial.

O principal objetivo dos resultados que apresentaremos aqui é estudar o efeito epidemiológico dos tratamentos antirretrovirais em diversas características das redes sexuais aleatórias construídas, para isto adicionaremos três parâmetros ao modelo: a intensidade do tratamento, I , isto é, a fração dos indivíduos infectados que terão acesso à terapia antirretroviral; a eficácia do tratamento, F ; e a condição inicial para o tratamento, que consideraremos em todas as simulações iguais a 80%, ou seja, um indivíduo só poderá iniciar seu tratamento após atingir um mínimo de carga viral igual a 80% da carga viral máximo permitida.

Distribuição de grupos

Mantendo a característica de distribuição em lei de potência, a distribuição de grupos dada pela Figura 4.25 compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população é tratada com o antirretrovirais cuja eficácias são diferentes. Conforme esperado, nota-se que quanto maior a eficácia do antirretroviral, mais as curvas se aproximam da curva de população sem o vírus. Analogamente ao ocorrido em ambientes sem tratamento antirretroviral, a mudança de comportamento no gráfico log-log se deve ao efeito de população finita, já que quanto maior a eficácia do tratamento maior é a população total no equilíbrio (vide 4.38) e conseqüentemente melhor é a reta da distribuição de grupos. Para a análise desta distribuição foi utilizada uma intensidade de tratamento igual a 100%, ou seja, todos os indivíduos infectados tiveram acesso ao antirretroviral.

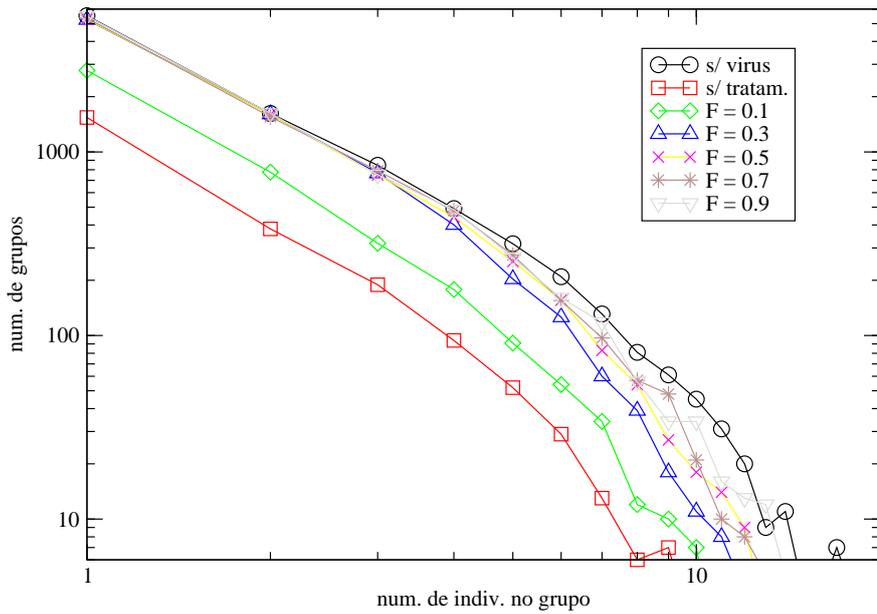


Figura 4.25: Comparações de distribuições de grupos em populações submetidas a tratamentos antirretrovirais de diferentes eficácias. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, o número máximo de indivíduos na população igual a 10 vezes o valor da população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 2\%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10%, a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho de 100% e a intensidade do tratamento igual a 100%.

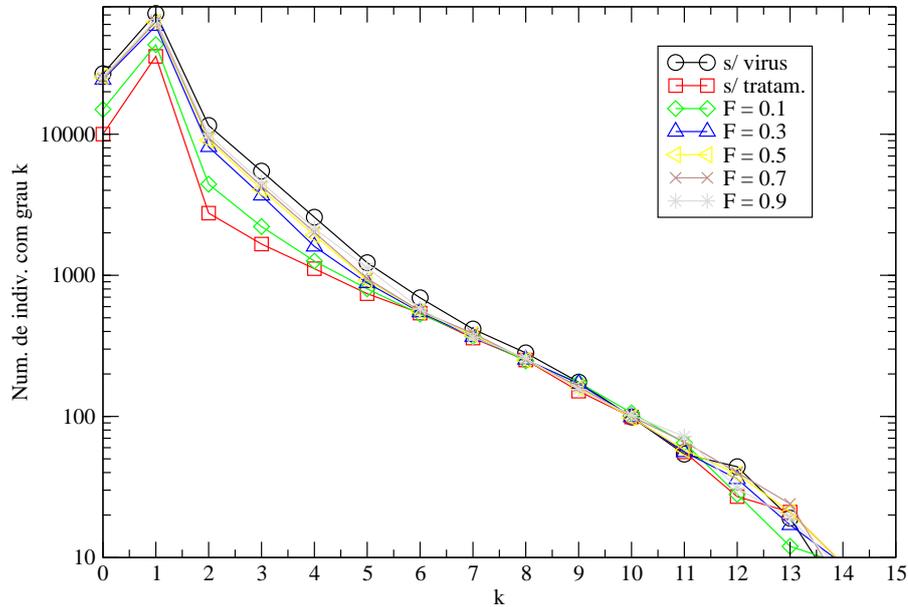


Figura 4.26: Distribuição de conectividade em populações submetidas ao tratamento antirretroviral. O gráfico compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população é tratada com o antirretroviral mas para vários valores de eficácia. Os parâmetros utilizados foram os mesmos do gráfico da Figura 4.25.

Distribuição de conectividade

Novamente observamos, através da Figura 4.26 que a distribuição de conectividade mantém as características de uma rede aleatória e quanto maior a eficácia do antirretroviral, mais as curvas se aproximam da curva de uma população isenta de HIV.

Mortalidade pelo vírus HIV

A mortalidade pelo vírus em função do tempo, para várias eficácias de antirretrovirais apresentada na Figura 4.27 nos mostra que para maiores eficácias menor é a mortalidade provocadas pelo vírus.

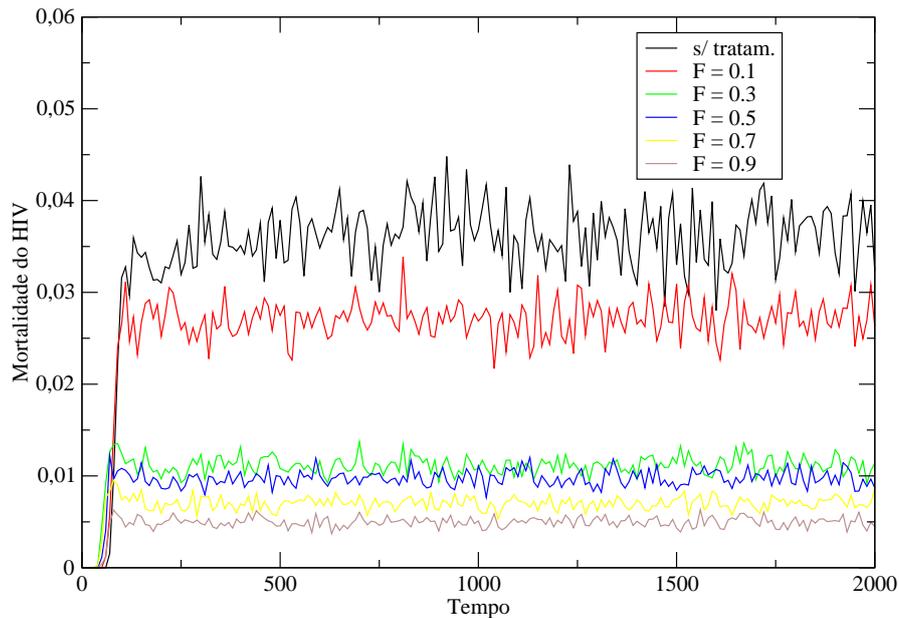


Figura 4.27: Mortalidade pelo vírus em função do tempo em populações submetidas a tratamentos antiretrovirais. O gráfico compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população é tratada com o antirretroviral mas para vários valores de eficácia. Em todas as simulações a população inicial foi de 40 mil indivíduos, o número máximo de indivíduos na população igual a 10 vezes o valor da população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $ic = 2\%$, o coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 10%, a probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho de 100% e a intensidade do tratamento igual a 100%.

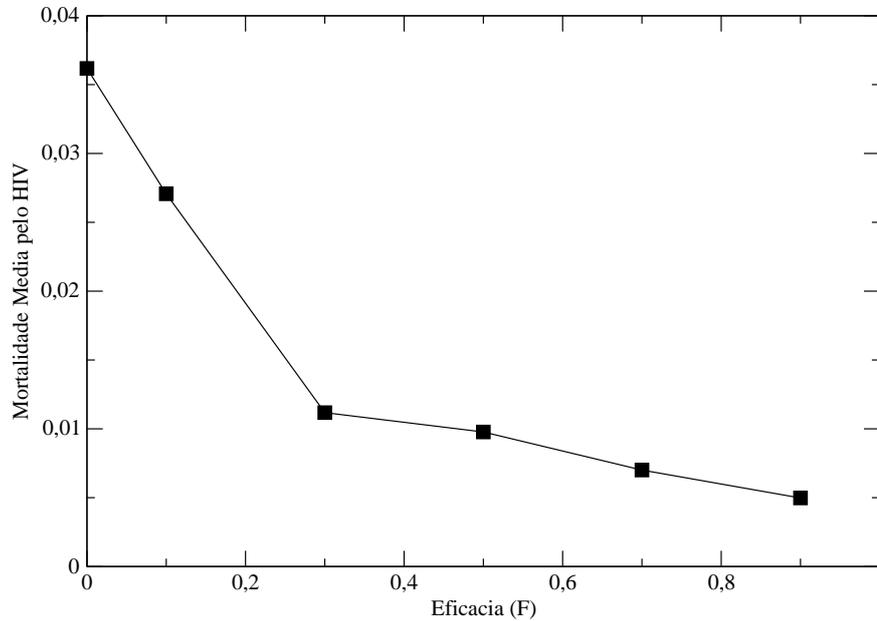


Figura 4.28: Mortalidade pelo vírus em função da eficácia do tratamento antirretroviral. Os parâmetros utilizados foram os mesmos dos gráficos anteriores.

Após a população atingir o equilíbrio, é possível relacionar as médias de mortalidade devido ao vírus com a eficácia do antirretroviral e com a intensidade do mesmo. No primeiro caso, representado pela Figura 4.28, é possível observar com clareza que para maiores eficácias menor é a mortalidade provocada pelo vírus. Já no segundo caso, onde a mortalidade do HIV varia com a intensidade do tratamento, observa-se que para intensidades baixas a mortalidade provocada pelo vírus aumenta e para intensidades maiores a mortalidade diminui consideravelmente (vide Figura 4.29).

Um gráfico semelhante à Figura 4.29 foi construído utilizando um modelo muito semelhante ao usado aqui, porém, com uma diferença, nesse modelo as conexões (relações sexuais) não se distribuem aleatoriamente, e sim pelo sistema de conexões preferenciais, fazendo com que a distribuição de conectividade da rede obedeça a uma lei de potência^[122]. Convém ressaltar que, apesar da rede ser criada utilizando o modelo de

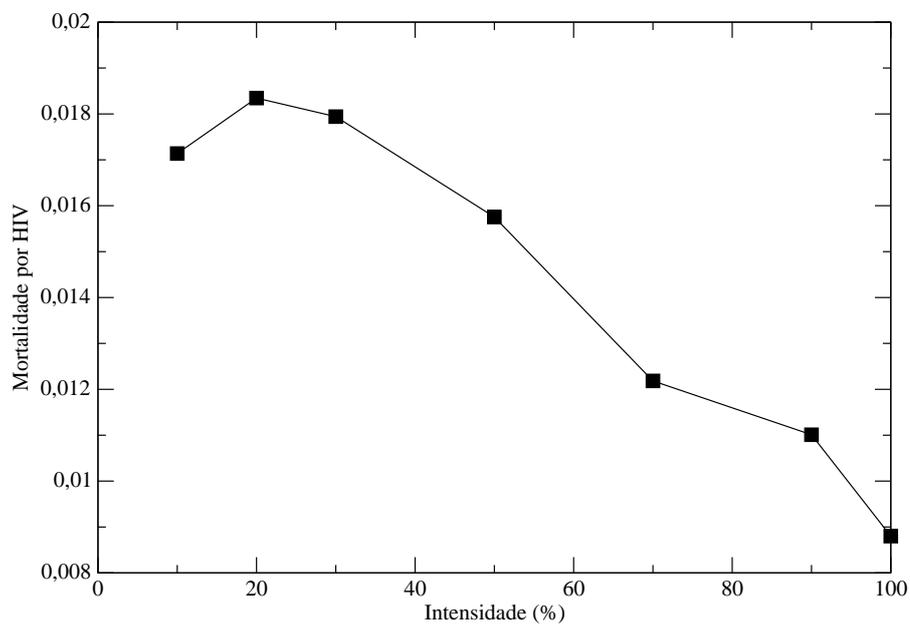


Figura 4.29: Mortalidade pelo vírus em função da intensidade do tratamento antirretroviral. A população inicial considerada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima reguladora de 10 vezes este valor. Utilizou-se $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$, coeficiente de transmissão, ct , igual a 8% e eficácia do tratamento igual a 20%.

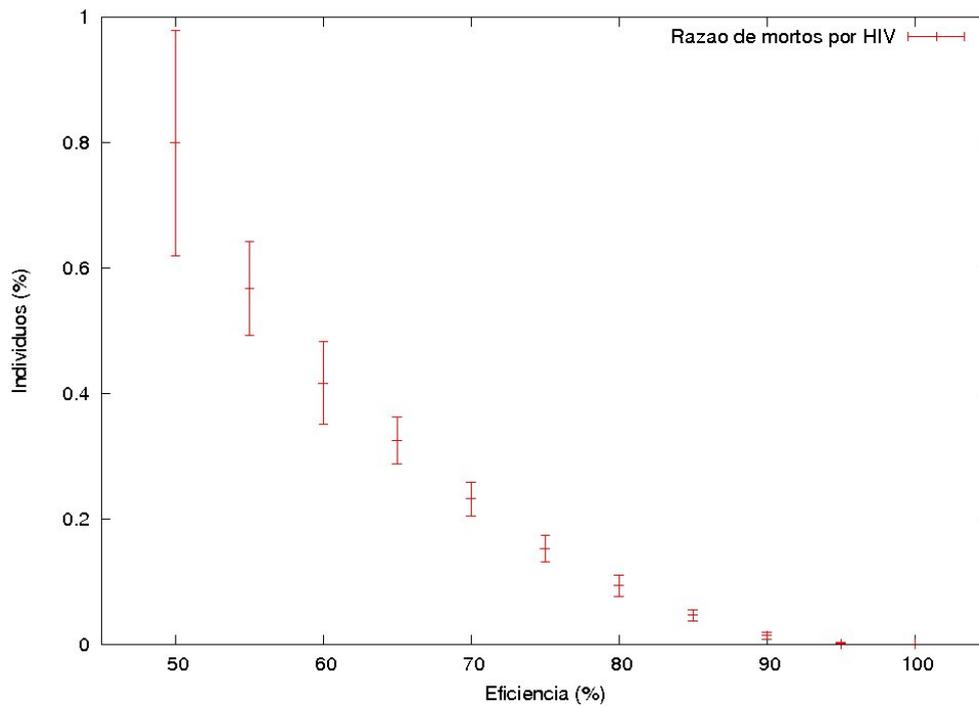


Figura 4.30: Comportamento da mortalidade do vírus HIV em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala.

Barabási-Albert (isto é, a rede cresce e as novas ligações são feitas através da regra de conexões preferenciais), após ser estabelecido o equilíbrio da população (entre mortes e nascimentos), o modelo de Barabási já não é mais obedecido, pois não há mais crescimento da população e mesmo assim o modelo usado obriga a manutenção da lei de potência. O resultado é visualizado na Figura 4.30.

A comparação entre os números absolutos de mortos pelo HIV em função do tempo é mostrada no gráfico 4.31. Neste gráfico é possível observar que, apesar da mortalidade sempre diminuir com o aumento da eficácia do antirretroviral, em número absoluto tratamentos com eficácias menores ou iguais a 50% produzem mais mortes do que em uma população sem tratamento algum.

Construindo um gráfico que relacione a média de mortes devido ao HIV, em número absoluto, em função da eficácia do tratamento (ver Figura 4.32) também é possível observar o que foi dito anteriormente, que, em número absoluto, tratamentos com eficácias

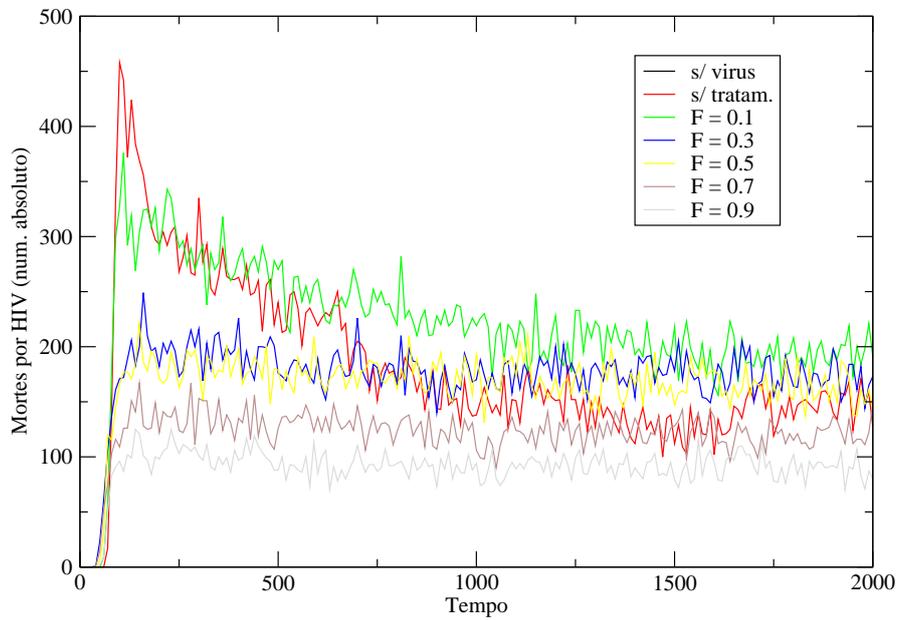


Figura 4.31: Número absoluto de mortes pelo vírus em função do tempo. Os parâmetros utilizados foram os mesmos do gráfico da Figura 4.25.

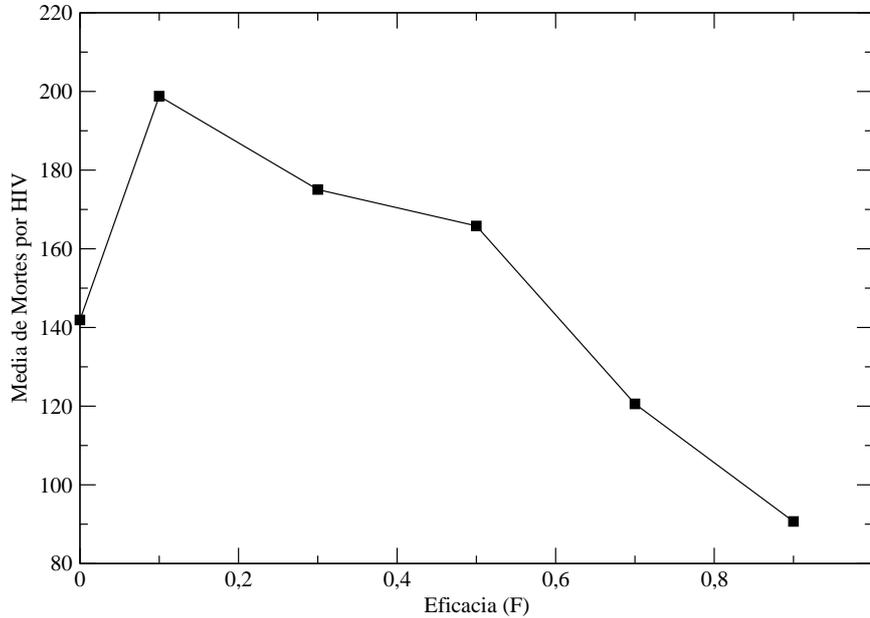


Figura 4.32: Número absoluto médio de mortes pelo vírus em função da eficácia do tratamento. Os parâmetros utilizados foram os mesmos dos gráficos anteriores.

menores ou iguais a 50% produzem mais mortes do que em uma população sem tratamento algum.

Prevalência do Vírus

Como o comportamento da prevalência em função do tempo não sofre mudanças em relação ao ambiente sem tratamento antirretroviral, realizamos medidas da prevalência média da população, já no equilíbrio, em função da intensidade do tratamento. No gráfico da Figura 4.33 podemos visualizar esta relação para diferentes eficácias do antirretroviral, mostrando em todos os casos, um pequeno aumento da prevalência com o aumento da intensidade do tratamento. Este gráfico foi construído utilizando probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , e de transmissão na relação sexual, pc , constantes, já o gráfico da Figura 4.34 foi realizado com probabilidades de transmissão da pai para

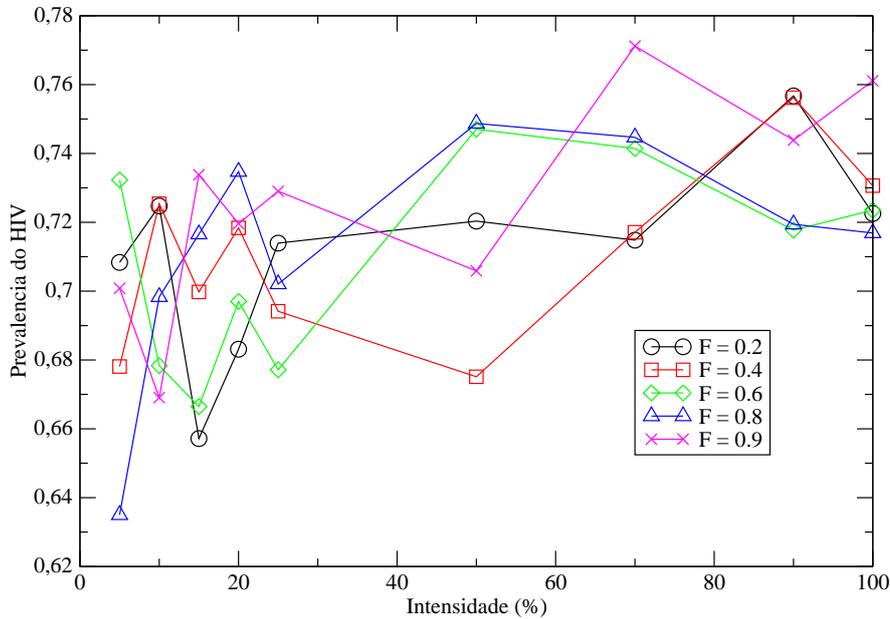


Figura 4.33: Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para diferentes valores de eficácia deste tratamento. Foi utilizada uma população inicial de 20mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%.

filho e de transmissão na relação sexual sendo proporcionais à carga viral dos indivíduos transmissores. Neste último gráfico é possível notar que os valores médios de prevalência diminuem com o aumento da intensidade do tratamento, apesar destes valores serem maiores do que para o caso em que as probabilidades são constantes.

Incidência do Vírus

Uma outra grandeza que calculamos neste ambiente foi a incidência média do vírus na população, isto é, a média da fração da população (no período em que a população já se encontra estabilizada) que adquiriu o vírus em cada intervalo de tempo.

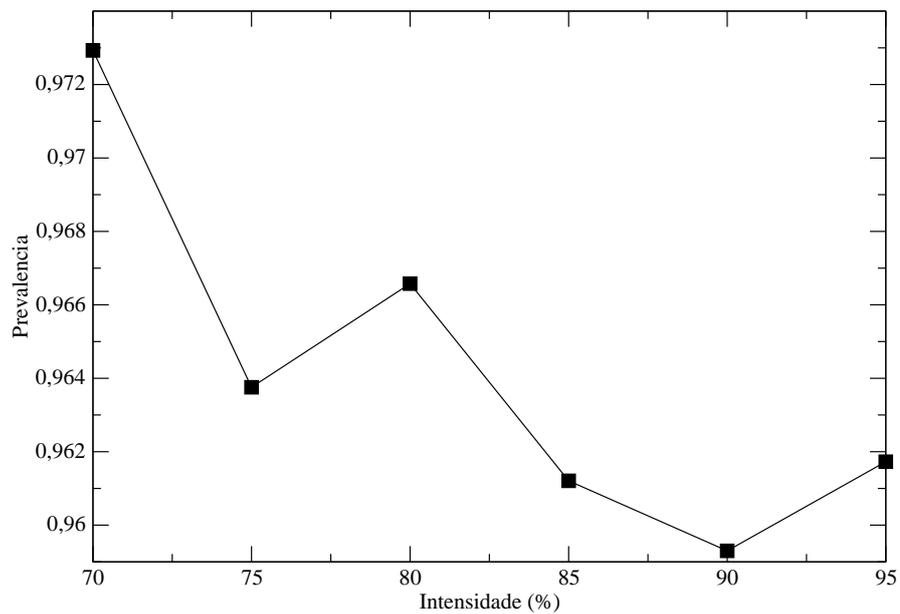


Figura 4.34: Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para uma eficácia de tratamento igual a 60%. Foi utilizada uma população inicial de 40mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%, sendo que, neste caso, pc e pc_2 são proporcionais às cargas virais dos indivíduos transmissores.

Semelhantemente ao realizado no tópico de prevalência, a Figura 4.35 nos mostra a relação da incidência do vírus em função da intensidade do tratamento para diversas eficácias destes tratamentos, onde se observa também pequeno aumento da prevalência com o aumento da intensidade do tratamento. O gráfico desta Figura 4.35 foi contruído utilizando pc e pc_2 constantes, porém o gráfico da Figura 4.36 foi realizado com probabilidades de transmissão da pai para filho, pc , e de transmissão na relação sexual, pc_2 , sendo proporcionais à carga viral dos indivíduos transmissores.

No gráfico da Figura 4.35 podemos visualizar esta relação para diferentes eficácias do antirretroviral, mostrando em todos os casos, um pequeno aumento da prevalência com o aumento da intensidade do tratamento. Este gráfico foi contruído utilizando probabilidades de transmissão do vírus de pai para filho, pc_2 , e de transmissão na relação sexual, pc , constantes, já o gráfico da Figura 4.36 foi realizado com probabilidades de transmissão da pai para filho e de transmissão na relação sexual sendo proporcionais à carga viral dos indivíduos transmissores. Aqui porém temos uma diferença em relação à prevalência, em ambos os casos os valores médios de incidência aumentam com o aumento da intensidade do tratamento, mas os valores deste último caso são menores do que para o caso em que as probabilidades são constantes.

Outra comparação entre resultados da rede aleatória com a rede livre de escala pode ser feita utilizando as Figuras 4.36, 4.34 e a Figura 4.37^[122].

População Total

A visualização do efeito dos antirretrovirais sobre a população total pode ser realizada através dos gráficos contidos nas figs. 4.38 e 4.39. O primeiro compara casos em que a população não possui o vírus, em que a população possui o vírus porém sem tratamento e em que a população é tratada com o antirretroviral mas para vários valores de eficácia. Como esperado, nota-se que quanto maior a eficácia do antirretroviral, mais as curvas se aproximam da curva de população sem o vírus. Apesar de notar que quanto mais eficaz é o tratamento maior é a população total, é possível ainda observar que a relação entre a eficácia do antirretroviral e a população total não é linear, já que um aumento de eficácia num intervalo da mesma de 0 até 0,3 provoca um aumento na população muito maior

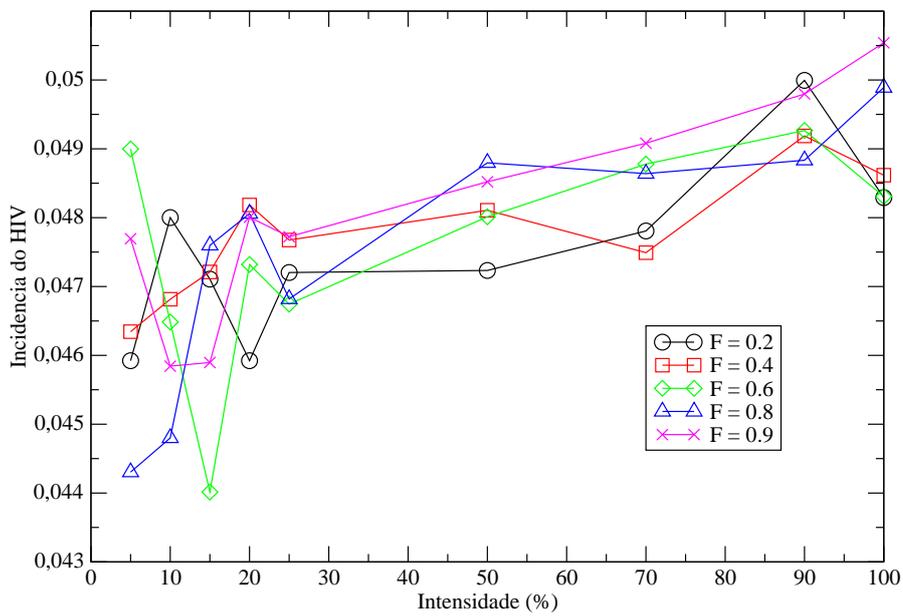


Figura 4.35: Comportamento da incidência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para diferentes valores de eficácia deste tratamento. Foi utilizada uma população inicial de 20 mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%.

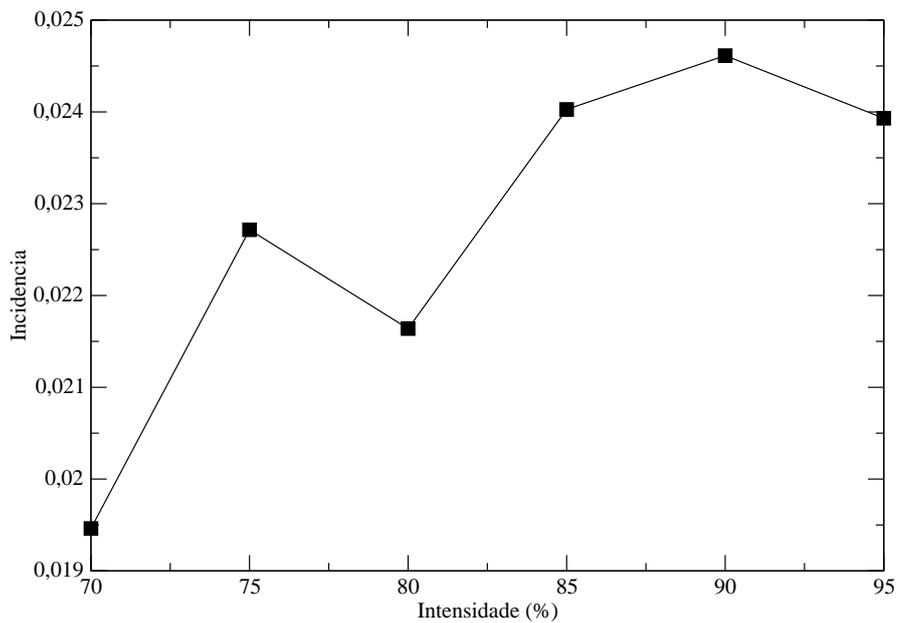


Figura 4.36: Comportamento da prevalência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento para uma eficácia de tratamento igual a 60%. Foi utilizada uma população inicial de 40 mil indivíduos, tendo como população máxima 2 vezes a população inicial, $Q = 8$, $b = 40\%$, $ic = 12\%$ e coeficiente de transmissão (quantidade de carga transmitida na relação), ct , igual a 8%, sendo que, neste caso, pc e pc_2 são proporcionais às cargas virais dos indivíduos transmissores.

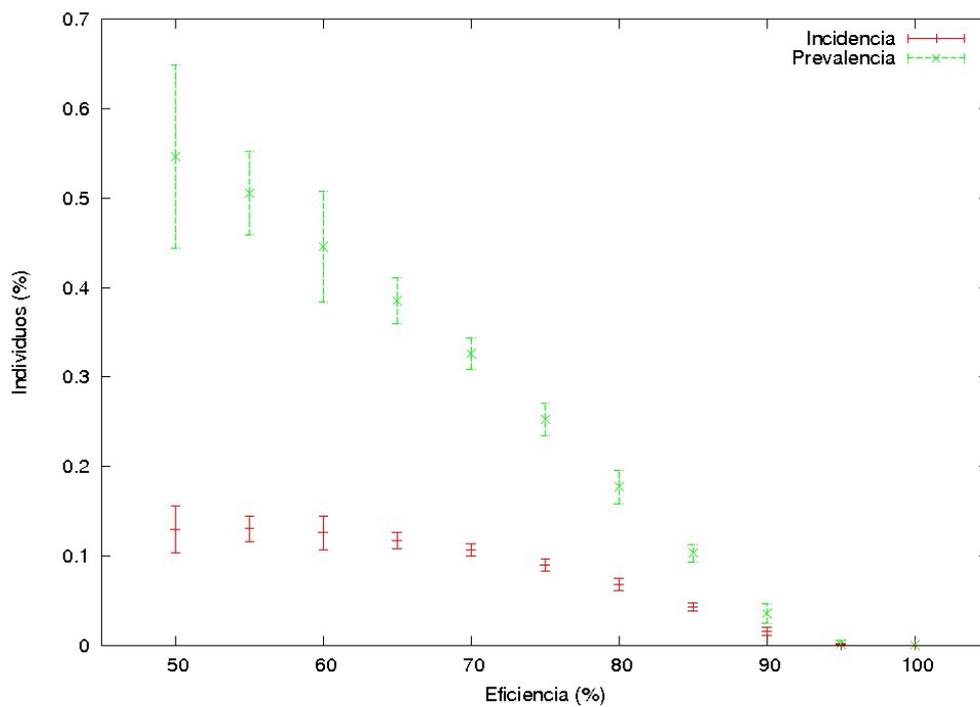


Figura 4.37: Comportamento da prevalência e incidência do vírus HIV em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala.

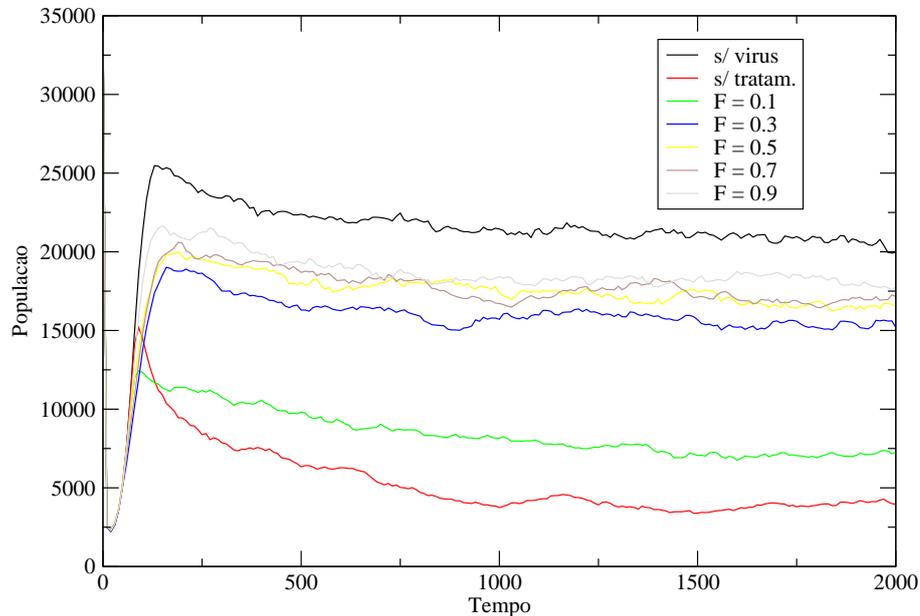


Figura 4.38: Gráfico da população total em função do tempo para diversas eficácias. A população inicial utilizada foi de 40 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 100\%$, $ic = 2\%$ e $ct = 10\%$.

do que o mesmo aumento de eficácia para eficácias acima de 0,3 (vide Figura 4.40). O segundo gráfico compara a evolução da população para várias intensidades de tratamento, mostrando que maiores intensidades fazem com que a população atinja o equilíbrio com mais indivíduos.

Podemos também observar, através da Figura 4.41, que para intensidades de tratamento baixas a população média no equilíbrio diminui. Já para intensidades maiores a população média no equilíbrio aumenta consideravelmente.

A Figura 4.41 também pode ser comparada a resultados com redes livre de escala vistos através da Figura 4.42 ^[122].

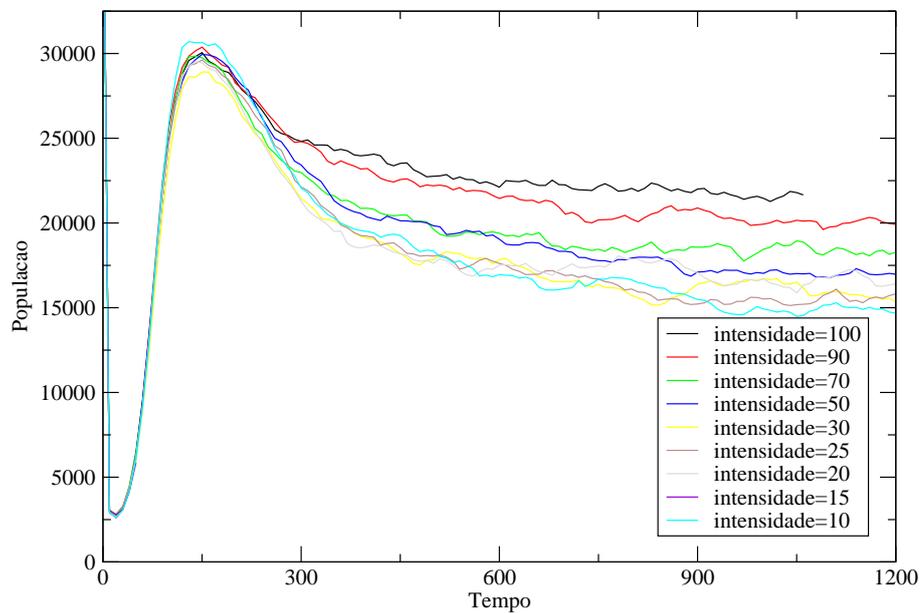


Figura 4.39: Gráfico da população total em função do tempo para várias intensidades de tratamento e considerando a eficácia do tratamento igual a 20%. A população inicial utilizada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$ e $ct = 8\%$.

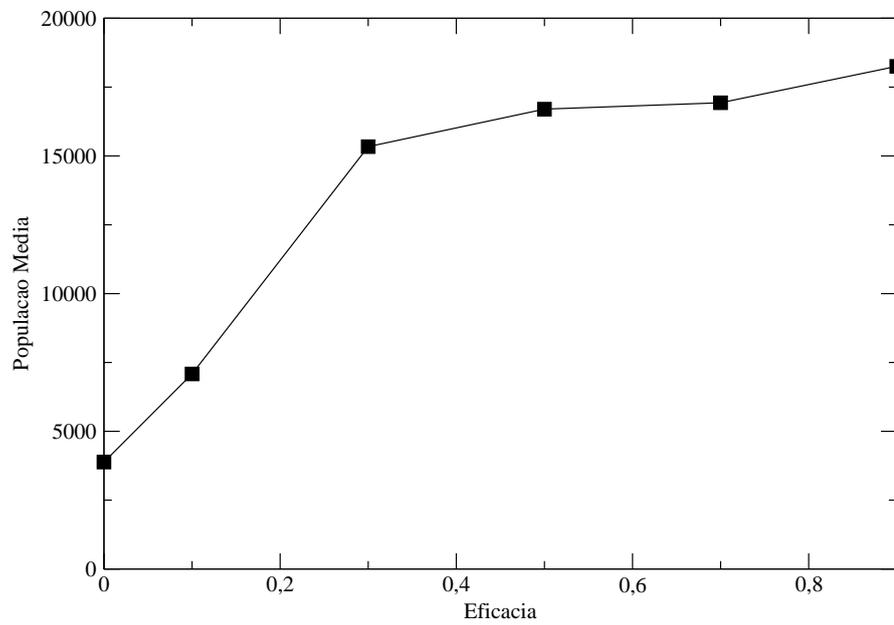


Figura 4.40: População total no equilíbrio em função da eficácia do tratamento. Os parâmetros utilizados foram os mesmo da Figura4.38.

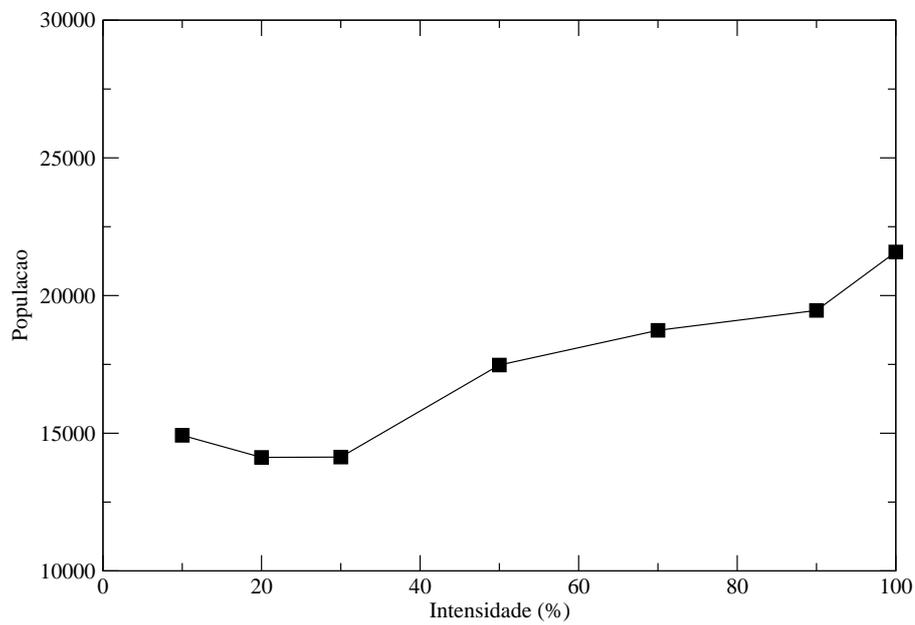


Figura 4.41: Gráfico da população total média no equilíbrio em função da intensidade de tratamento antirretroviral e considerando a eficácia do tratamento igual a 20%. A população inicial utilizada foi de 50 mil indivíduos, tendo uma população máxima de 10 vezes este número, $Q = 8$, $b = 40\%$, $pc = 40\%$, $pc_2 = 10\%$, $ic = 12\%$ e $ct = 8\%$.

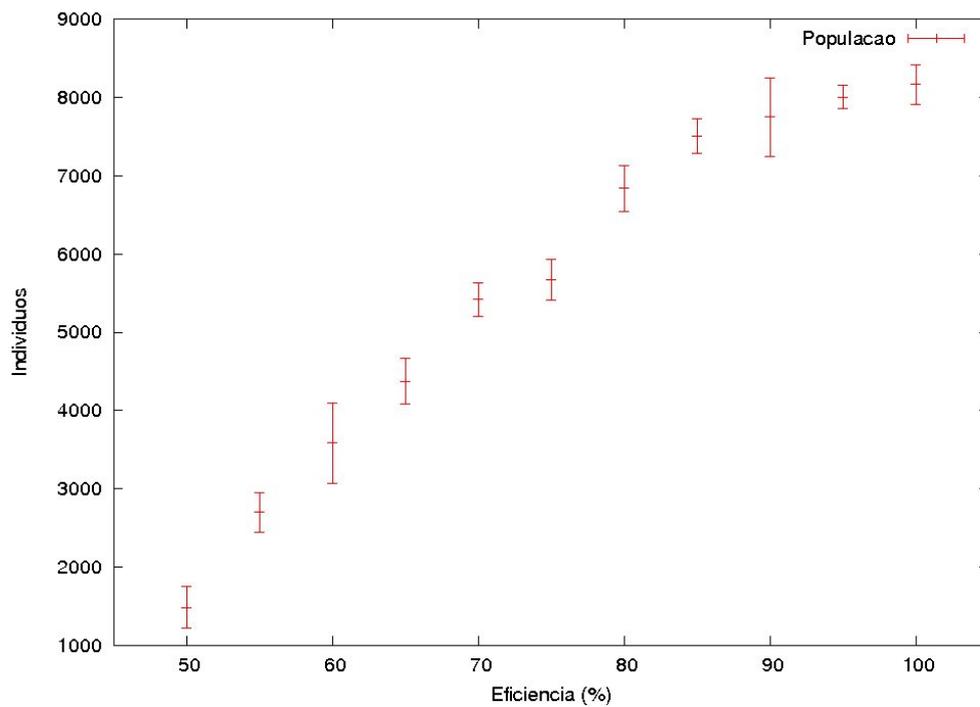


Figura 4.42: Comportamento da população total no equilíbrio em função da intensidade do tratamento. As conexões foram distribuídas de acordo com uma rede livre de escala.

4.2.4 Discussão de Resultados

Após a apresentação dos resultados obtidos, podemos observar que:

- A população total no regime estacionário, ou seja, quando esta atinge o equilíbrio entre nascimentos e mortes, é maior quanto maior for: a população inicial, a probabilidade dos indivíduos de se reproduzirem, a eficácia e a intensidade do tratamento antirretroviral. Porém, podemos observar que para intensidades do tratamento entre 10% e 30% ocorre uma pequena diminuição na população total e para eficácias de até 0.3 o aumento sofrido pela população total no equilíbrio é maior do que para eficácias maiores, havendo um duplo comportamento na relação entre população total e eficácia do tratamento.

A população total será tão menor quanto menor for: o índice de crescimento da carga viral por intervalo de tempo, a probabilidade de contaminação na relação sexual, a idade mínima de reprodução e a probabilidade de contaminação de pai para filho.

O modelo de conexões livre de escala fornece resultados qualitativamente semelhantes ao modelo aleatório para a população total em função da intensidade do tratamento para intensidades maiores que 50%.

- A distribuição de “grupos de contatos sexuais” em um populações dinâmicas, independentemente das variações nos parâmetros utilizados, segue uma lei de potência, onde é possível notar a presença do efeito de população finita, já que quanto mais indivíduos existem na população quando esta atinge o equilíbrio, mais demora para ocorrer a mudança no comportamento do gráfico. Diversos são os fatores que influenciam no aumento do número de indivíduos em cada grupo e conseqüentemente na demora para ocorrer a mudança de comportamento: maiores populações iniciais, menores índices de crescimento da carga viral por intervalo de tempo, menores probabilidades de contaminação na relação sexual e de pai para filho, maiores probabilidades e menores idades de reprodução e também maiores eficácias no tratamento antirretroviral.

- A distribuição de conectividade dos indivíduos segue uma lei exponencial para indivíduos que possuam no mínimo uma conexão. Nota-se também que as variações dos parâmetros não alteram significativamente o comportamento destas distribuições.
- Aumentos no índice de crescimento da carga viral e nas probabilidades de transmissão do vírus provocam aumentos na mortalidade pelo vírus, mas temos quatro pontos que merecem destaque: o primeiro é que o aumento na probabilidade de contaminação de pai para filho aumenta a mortalidade pelo vírus mas não produz aumento na mortalidade total da população; o segundo é que a relação entre a mortalidade ocasionada pelo vírus e a eficácia do tratamento antirretroviral não é linear, havendo uma mudança de comportamento quando a eficácia atinge a marca de 30%, fazendo com que maiores eficácias no intervalo entre 0 e 30% provoquem maiores decréscimos na mortalidade do que maiores eficácias em intervalos maiores que 30%; o terceiro é que, apesar da mortalidade sempre diminuir com o aumento da eficácia do tratamento, o número absoluto de mortes provocadas pelo HIV para eficácias menores ou iguais a 50% é maior do que o número de mortes provocadas pelo HIV na ausência de tratamento antirretroviral; o quarto ponto é que para intensidades de tratamento de 20% e 30% temos mortalidades maiores do que para a intensidade de 10%, o que nos leva a crer que tratamentos com intensidades menores que 30% levam a mortalidades maiores do que sem tratamento antirretroviral.

Em consonância com o modelo aleatório, o modelo de rede livre de escala também produz quedas na mortalidade produzida pelo vírus com o aumento da intensidade do tratamento, para intensidades maiores que 50%.

- A prevalência do vírus na população é extremamente sensível a variações na probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho, ou seja, ao se diminuir esta probabilidade a prevalência do vírus também diminui, sendo que esta relação não é linear, fazendo com que um aumento na probabilidade de transmissão no intervalo desta probabilidade compreendido entre 0 e 20% produza um aumento significativo na prevalência e um aumento num intervalo da probabilidade maior que 20%

provoque um menor aumento na prevalência. Apesar de a eficácia do tratamento antirretroviral não influenciar significativamente no comportamento da prevalência do vírus, a intensidade do tratamento influencia, onde é possível notar que o aumento da intensidade do tratamento provoca uma pequena diminuição na prevalência. Esta diminuição na prevalência é vista de forma mais acentuada no modelo de conexões livre de escala.

- Semelhantemente à prevalência, a incidência do vírus na população não é afetada de forma significativa pela eficácia do tratamento, mas é afeta pela intensidade do tratamento, fazendo com que, de forma contrária às expectativas, para maiores valores de intensidade se tenham maiores incidências do vírus. O mesmo não ocorre no modelo de conexões livre de escala, onde, apesar de pequeno, ocorre o decréscimo da incidência com o aumento da intensidade do tratamento, principalmente para intensidades maiores que 70%.

As simulações computacionais realizadas com populações iniciais de 40 mil indivíduos levaram 8 dias cada rodada, e as simulações com 50 mil indivíduos na população inicial levaram um tempo de 12 dias, cada. As máquinas utilizadas para as simulações foram as, já descritas, Intel Core2Quad Q9550 (2.83GHz) com 8Gb de memória RAM.

Capítulo 5

Conclusões

Neste trabalho buscamos a análise dos processos epidemiológicos referentes ao vírus da imunodeficiência humana em situações onde o tratamento antirretroviral estava disponível aos indivíduos da população e em situações onde o mesmo não se encontrava à disposição da população. Após um estudo sobre aspectos biológicos do vírus, suas consequências ao organismo hospedeiro (desde a contaminação até o quadro configurado como AIDS) e suas formas de transmissão para outras pessoas, descrevemos o modelo analítico proposto por Lopez *et al*^[58], através do qual realizaram medidas de incidência e prevalência do vírus em populações. Como o objetivo de fornecer suporte teórico à nossa pesquisa, realizamos uma revisão bibliográfica sobre alguns temas relacionados a redes, estudando fundamentos da teoria de grafos, modelos de redes existentes e exemplos de redes reais.

Algumas conclusões podem ser tomadas, a partir de nossos resultados, para redes formadas por populações onde os indivíduos envelhecem biologicamente, se relacionam sexualmente com outros indivíduos e podem transmitir, através destas relações, o HIV a outros indivíduos, sendo que os contatos sexuais ocorrem de forma aleatória. Estas conclusões são:

- a distribuição de grupos quando a população se encontra em equilíbrio, se comporta de acordo com uma lei de potência apresentando efeitos de população finita. Convém enfatizar que não realizamos a obtenção dos expoentes da lei de potência, pois, apesar dos tempos de simulação serem altos, as estatísticas ainda são pequenas, fa-

zendo com que os expoentes que fossem obtidos através dos resultados tivessem grande imprecisão.

- Como resultado de ligações sexuais distribuídas aleatoriamente, temos uma distribuição de conectividade, no equilíbrio, que se comporta com uma lei exponencial para indivíduos com um ou mais parceiros sexuais.
- Mesmo a eficácia do tratamento produzindo diminuições na mortalidade pelo vírus, a relação entre estas grandezas não é linear, havendo uma mudança de comportamento quando a eficácia atinge a marca de 30%.
- Populações em que apenas uma pequena parcela da população (10%) foi submetida ao tratamento antirretroviral possuem mortalidades pelo vírus menores do que populações em que a intensidade do tratamento foi pouco maior (entre 10% e 30%).
- Reduções na probabilidade de transmissão do vírus de pai para filho possuem importância fundamental na prevalência do HIV na população, principalmente porque quando estas probabilidades estão em níveis abaixo de 5% a prevalência do vírus diminui drasticamente, chegando à nulidade quando esta probabilidade atinge 1%. Este resultado nos leva à conclusão de que campanhas intensas de tratamento às gestantes podem levar a uma extinção do vírus neste tipo de rede, tendo em vista que gestantes submetidas à terapia antirretroviral e que dão à luz por cesariana possuem probabilidade de transmissão de 1%^[48].
- O aumento da eficácia do tratamento não produz mudanças relevantes na incidência e prevalência do vírus nas populações.
- As comparações entre os modelos de distribuição de conexões aleatório e livre de escala fornecem resultados qualitativos semelhantes no que se refere ao efeito da intensidade do tratamento antirretroviral na população total e na mortalidade provocada pelo vírus, porém fornecem resultados diferentes em relação à incidência do vírus, onde o aumento da intensidade do tratamento mostra um aumento da incidência no modelo aleatório e uma redução da incidência no modelo livre de escala.

Entre as perspectivas futuras deste trabalho estão a análise mais aprofundada em redes complexas, diversas da que apresentamos aqui. Embora não saibamos qual a estrutura da rede de relacionamentos sexuais, a rede de Barabási é apenas uma aproximação para a distribuição de conexões que reflete o comportamento livre de escala da rede real.

Outra possível extensão é a simulação de estratégias do tratamento antirretroviral quando da aplicação localizada em agentes previamente escolhidos. Em situações reais, o tratamento não está disponível à toda a população, mas a uma fração dela. Este caso foi tratado aqui com escolha aleatória dos agentes. Seria bastante interessante testar a eficiência do tratamento quando aplicado em diferentes quantidades nos diferentes níveis de conexão.

Referências Bibliográficas

- [1] Weiss, R.A. “How does HIV cause AIDS?”. *Science* 260 (5112): 1273-9, May, 1993.
- [2] <http://www.unaids.org>.
- [3] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. “AIDS epidemic update”. 2009.
- [4] Altman, L.K. “New homosexual disorder worries officials”. *The New York Times*, May 11, 1982.
- [5] Gottlieb, M.S. “Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. 1981”. *Am J Public Health* 96 (6): 980-981, discussion 982-983, 2006.
- [6] Centers for Disease Control (CDC). “Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males”. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 31 (19): 249-251, 1982.
- [7] Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., et al. “Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)”. *Science* 220 (4599): 868-871, 1983.
- [8] Kher, U. “A Name for the Plague”. *Time*. (<http://www.time.com/time/80days/820727.html>), July 27, 1982.
- [9] Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E. and Gallo, R. C. “Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS”. *Science* 224 (4648): 497-500, 1984.

- [10] <http://www.infoaids.com.br/encontre/Bibliotecal/hiv-aids%20-%20revis%E3o%20e%20atualiza%E7%E3o%201.pdf>
- [11] Marx, J.L. "A virus by any other name...". *Science* 227 (4693): 1449-51, March 1985.
- [12] Chang, S.Y., Bowman, B.H., Weiss, J.B., Garcia, R.E., White, T.J. "The origin of HIV-1 isolate HTLV-IIIB". *Nature* 363 (6428): 466-9, June 1993.
- [13] Coffin, J., Haase, A., Levy, J.A., et al. "What to call the AIDS virus?". *Nature* 321 (6065): 10, 1986.
- [14] Ratner, L., Haseltine, W., Patarca, R., et al. "Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III". *Nature* 313 (6000): 277-284, 1985.
- [15] Annabel, K., Sarah A. "Updated by Bonita de Boer: The Origins of HIV & the First Cases of AIDS". AVERT (an international HIV and AIDS charity based in the UK), 2007.
- [16] Sharp, P.M., Bailes, E., Chaudhuri, R.R., Rodenburg, C.M., Santiago, M.O., Hahn, B.H. "The origins immune deficiency syndrome viruses: where and when?". *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356 (1410): 867-876, 2001.
- [17] Takebe, Y., Uenishi, R., Li, X. "Global molecular epidemiology of HIV: understanding the genesis of AIDS pandemic". *Adv Pharmacol* 56: 1-25, 2008.
- [18] Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D.E., et al. "Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960". *Nature* 455 (7213): 661-664, October 2008.
- [19] Gilbert, M.T., Rambaut, A., Wlasiuk, G., Spira, T.J., Pitchenik, A.E., Worobey, M. "The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104 (47): 18566-18570, 2007.
- [20] Zhu, T., Korber, B. T., Nahmias, A. J., Hooper, E., Sharp, P. M. and Ho, D. D. "An African HIV-1 Sequence from 1959 and Implications for the Origin of the Epidemic". *Nature* 391 (6667): 594-597, 1998.

- [21] Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e Aids Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano V,n.1 - 27a - 52a - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2007. Ano V, n.1 - 01a - 26a - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2008.
- [22] <http://www.aids.gov.br>.
- [23] Linhares, S., Gewandsznajder, F. "Biologia: volume único". 1. Ed. - São Paulo: Ática, 2005.
- [24] Gilbert, P.B., et al. "Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal". *Statistics in Medicine* 22 (4): 573-593, 2003.
- [25] Hahn, B.H., Shaw, G.M., De Cock, K.M., Sharp, P.M. "AIDS as a Zoonoses: Scientific and Public Health Implications", *Science*, 287, 607-614, 2000.
- [26] Sabino, E.C. "Subtipos de HIV no Brasil", COSAH (Coordenação de Sangue e Hemoderivados) vol.1, no 9, 1999.
- [27] Reeves, J.D., Doms, R.W. "Human Immunodeficiency Virus Type 2". *J. Gen. Virol.* 83 (Pt 6): 1253-1265, 2002.
- [28] International Committee on Taxonomy of Viruses. "00.061.2. Spumaretrovirinae. In: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4". Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA. National Institutes of Health. 2006.
- [29] International Committee on Taxonomy of Viruses. "00.061.1.06. Lentivirus. In: ICTVdB - The Universal Virus Database, version 4". Büchen-Osmond, C. (Ed), Columbia University, New York, USA. National Institutes of Health. 2006.
- [30] Smith, Johanna A., Daniel, René (Division of Infectious Diseases, Center for Human Virology, Thomas Jefferson University, Philadelphia). "Following the path of the virus: the exploitation of host DNA repair mechanisms by retroviruses". *ACS Chem Biol* 1 (4): 217-226, 2006.
- [31] <http://www.iec.pa.gov.br/ddiec/aids.htm>.

- [32] Chan, D.C., Fass, D., Berger, J.M., Kim, P.S. "Core Structure of gp41 from the HIV Envelope Glycoprotein". *Cell* 89: 263-273, 1997.
- [33] Kuiken, C., et al. "HIV Sequence Compendium 2008 Introduction". 2008.
- [34] Alimonti, J.B., Ball, T.B., Fowke, K.R. "Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS". *J. Gen. Virol.* 84 (7): 1649-1661, 2003.
- [35] Harsh, M. "Textbook of Pathology".
- [36] Grabar, S., Selinger-Leneman, H., Abgrall, S., Pialoux, G., Weiss, L., Costagliola, D. "Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV". *AIDS* 23 (9): 1163-1169, 2009.
- [37] Kahn, J. O. and Walker, B. D. "Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 infection". *N. Engl. J. Med.* 331 (1): 33-39, 1998.
- [38] Piatak, M., Jr, Saag, M. S., Yang, L. C., Clark, S. J., Kappes, J. C., Luk, K. C., Hahn, B. H., Shaw, G. M. and Lifson, J.D. "High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR". *Science* 259 (5102): 1749-1754, 1993.
- [39] Morgan, D., Mahe, C., Mayanja, B., Okongo, J.M., Lubega, R., Whitworth, J.A. "HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?". *AIDS* 16 (4): 597-632, 2002.
- [40] Clerici, M., Balotta, C., Meroni, L., et al. "Type 1 cytokine production and low prevalence of viral isolation correlate with long-term non progression in HIV infection". *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 12 (11): 1053-1061, 1996.
- [41] National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institutes of Health, Department of Health and Human Services. "Workshop Summary: Scientific Evidence on Condom Effectiveness for Sexually Transmitted Disease (STD) Prevention". Hyatt Dulles Airport, Herndon, Virginia. pp. 13-15, July 20, 2001.

- [42] Kazmi, S.H., Naglik, J.R., Sweet, S.P., Evans R.W., O’Shea, S., Banatvala, J.E., Challacombe, S.J. “Comparison of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Specific Inhibitory Activities in Saliva and Other Human Mucosal Fluids”. *Clin. Vaccine Immunol.*, 13(10): 1111-1118, 2006.
- [43] Laga, M., Nzila, N., Goeman, J. “The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa”. *AIDS* 5 (Suppl 1): S55-S63, 1991.
- [44] Tovanabutra, S., Robison, V., Wongtrakul, J., et al. “Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand”. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 29 (3): 275-283, 2002.
- [45] Sagar, M., Lavreys, L., Baeten, J.M., et al. “Identification of modifiable factors that affect the genetic diversity of the transmitted HIV-1 population”. *AIDS* 18 (4): 615-619, 2004.
- [46] Chenine, A.L., Shai-Kobiler, E., Steele, L.N., Ong, H., Augostini, P., Song, R., Lee, S.J., Autissier, P., Ruprecht, R.M., Secor, W.E. “Acute *Schistosoma mansoni* Infection Increases Susceptibility to Systemic SHIV Clade C Infection in Rhesus Macaques after Mucosal Virus Exposure”. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2(7): e26. doi:10.1371/journal.pntd.0000265
- [47] Kaplan, E.H., Heimer, R. “HIV incidence among New Haven needle exchange participants: updated estimates from syringe tracking and testing data”. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 10 (2): 175-176, 1995.
- [48] Coovadia, H. “Antiretroviral agents-how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS”. *N. Engl. J. Med.* 351 (3): 289-292, 2004.
- [49] Garcia, P.M., Kalish, L.A, Pitt, J., Minkoff, H., Quinn, T.C., Burchett, S.K., Kornegay, J., Jackson, J., Hanson, C., Zorrilla, C., Lew, J.F. “Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of transmission”. *New Engl. J. Med.* 341 (6) 394-402, 1999.

- [50] Coovadia, H.M., Bland, R.M. “Preserving breastfeeding practice through the HIV pandemic”. *Trop. Med. Int. Health.* 12 (9): 1116-1133, 2007.
- [51] “A Pocket Guide to Adult HIV/AIDS Treatment February 2006 edition”. Department of Health and Human Services. February 2006.
- [52] Palella, F. J., Delaney, K. M., Moorman, A. C., Loveless, M. O., Fuhrer, J., Satten, G. A., Aschman, D. J. and Holmberg, S. D. “Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection”. *N. Engl. J. Med.* 338 (13): 853-860, 1998.
- [53] King, J.T., Justice, A.C., Roberts, M.S., Chang, C.H., Fusco, J.S., CHORUS Program Team. “Long-Term HIV/AIDS Survival Estimation in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era”. *Medical Decision Making* 23 (1): 9-20, 2003.
- [54] Tassie, J.M., Grabar, S., Lancar, R., Deloumeaux, J., Bentata, M., Costagliola, D., Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database on HIV. “Time to AIDS from 1992 to 1999 in HIV-1-infected subjects with known date of infection”. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 30 (1): 81-7, 2002.
- [55] Schackman, B.R., Gebo, K.A., Walensky, R.P., Losina, E., Muccio, T., Sax, P.E., Weinstein, M.C., Seage, G.R. 3rd, Moore, R.D, Freedberg, K.A. “The lifetime cost of current HIV care in the United States”. *Med Care* 44 (11): 990-997, 2006.
- [56] *Manual de Terapêutica Clínica - 28a. Ed.(1996).* Copyright 2000 eHealth Latin America.
- [57] Burgoyne, R.W., Tan, D.H. “Prolongation and quality of life for HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a balancing act”. *J. Antimicrob. Chemother.* 61 (3): 469-473, March 2008.
- [58] Lopez, L.F., Coutinho, F.A.B., Buratini, M.N., Massad, E. “A schematic age-structure compartment model of the impact of antiretroviral therapy on HIV incidence and prevalence”. *Mathematics and Computers in Simulation* 71: 131-148, 2006.

- [59] Amaku, M., Coutinho, F.A.B., Azevedo, R.S, Burattini, M.N., Lopez, L.F., Massad, E., “Vaccination against rubella: analysis of temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns”. *Phys. Rev. E* 67 (051907) 1-11, 2003.
- [60] QuinnT.C., Wawer, M.J, Sewankambo, N., Serwarda, D., Li, C.J., Wabwire-Mangen, F., Meehan, M.O., Lutalo, T., Gray, R.H. “Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1”. *New Engl. J. Med.* 342 921-929, 2000.
- [61] http://www.aids.gov.br/assistencia/consenso_brasileiro2000.doc.
- [62] Banks, D.L., Carley, K.M. “Models for Network Evolution”. *J. Math. Sociology.* 21: 173-196, 1996.
- [63] Goh, K.I.; Kahng, B., Kim, D. “Universal Behavior of Load Distribution in Scale-Free Networks”. *Phys. Ver. Lett.* 87:278701, 2001.
- [64] Tadic, B. “Dynamics of Directed Graphs: the World Wide Web”. *Physica A.* 293:273-284, 2003.
- [65] Euler, L. “Solutio problematic ad geometriam situs pertinentis”. *Commentarii Academiae Scientiarum Imperialis Petropolitanae*, v.8, p.128-140, 1741.
- [66] Alexanderson, G. “Euler and Königsberg’s bridges: a historical view”. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 43: 567, July 2006.
- [67] Bollobas, B. “Modern graph theory”. (2nd ed.): Springer, 2002.
- [68] Erdős, P., Rényl, A. “On random graphs”. *Publicationes Mathematicae*, v.6, p.290-297, 1959.
- [69] Netto, P.O.B. “Grafos: Teoria, Modelos, Algoritmos”. 3^aed. Ed. Edgard Blücher, 2003.

- [70] Angelis, A.F. “Tutorial: Redes Complexas”. Instituto de Física de São Carlos-SP, 2005.
- [71] Newman, M.E.J. “The Structure and Function of Complex Networks”. *SIAM Review*, Vol. 45(2): 167-256, 2003.
- [72] Faloutsos, M., Faloutsos, P., Faloutsos, C. “On power-law relationships of the internet topology”. *Computer Communication Review*, v.29, n.4, p.251-262, 1999.
- [73] Liljeros, F., Edling, C. R., Amaral, L.A.N., Stanley, H.E., Aberg, Y. “The web of human sexual contacts”. *Nature* 411, 907-908, 2001.
- [74] Maslov, S. Sneppen, K., “Specificity and stability in topology of protein networks”. *Science* 296, 910-913, 2002.
- [75] Barabási, A-L., Bonabeau, E., “Scale-free networks”. *Scientific American* 288, 50-59, May 2003.
- [76] Kittel, C. “Introduction to solid state physics”. Oxford: Wiley, 1995.
- [77] Dorogovtsev, S.N., Mendes, J.F.F. “Evolution of networks”. *Advances in Physics* 51, 1079-1187, 2002.
- [78] Costa, L.d.F., Rodrigues, F.A., Travieso, G., Boas, P.R.V. “Characterization of complex networks: A survey of measurements”. *Advances in Physics* 56, 167-242, 2007.
- [79] Albert, R., Barabási, A.-L. “Statistical mechanics of complex networks”, *Rev. Mod. Phys.* 74, pp.49, 2002.
- [80] Solomonoff, R., Rapoport, A. “Connectivity of random nets”. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 13, 107-117, 1951.
- [81] Rapoport, A., Horvath, W. J. “A study of a large sociogram”. *Behavioral Science* 6, 279-291, 1961.
- [82] Erdős, P., Rényi, A. “On the evolution of random graphs”. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences* 5, 17-61, 1960.

- [83] Erdős, P., Rényi, A. “On the strength of connectedness of a random graph”. *Acta Mathematica Scientia Hungary* 12, 261-267, 1961.
- [84] Watts, D. J., Strogatz, S. H. “Collective dynamics of ‘small-world’ networks”. *Nature* 393, 440-442, 1998.
- [85] Watts, D. J. “Small Worlds”. Princeton University Press, Princeton, 1999.
- [86] Milgram, S. “The small world problem”. *Psychology Today* 2, 60-67, 1967.
- [87] Travers, J., Milgram, S. “An experimental study of the small world problem”. *Sociometry* 32, 425-443, 1969.
- [88] Albert, R., Jeong, H., Barabási, A-L. “Diameter of the World Wide Web”. *Nature* 401, 130-131, 1999.
- [89] Price, D.J de S. “Networks of scientific papers”. *Science* 149, 510-515, 1965.
- [90] Price, D. J. de S. “A general theory of bibliometric and other cumulative advantage processes”. *J. Amer. Soc. Inform. Sci.* 27, 292-306, 1976.
- [91] Simon, H. A. “On a class of skew distribution functions”. *Biometrika* 42, 425-440, 1955.
- [92] Barabási, A.-L., Albert, R. “Emergence of scaling in random networks”. *Science* 286, 509-512, 1999.
- [93] Barabási, A.-L., Albert, R. “Error and attack tolerance of complex networks”. *Nature* 406, 378-382, 2000.
- [94] Albert, R., Jeong, H., Barabási, A-L. “Mean-field theory for scale-free random networks”. *Physica A* 272, 173-187, 1999.
- [95] Lawrence, S., C. L. Giles. “Searching the World Wide Web”. *Science* 280, 98-100, 1998.
- [96] Lawrence, S., C. L. Giles. “Accessibility of information on the Web”. *Nature* 400, 107-109, 1999.

- [97] Kumar, R., Raghavan, P., Rajalopagan, S., Tomkins, A. “Proceedings of the 9th ACM Symposium on Principles of Database Systems”, p. 1, 1999.
- [98] Kleinberg, J. M., Kumar, R., Raghavan, P., Rajagopalan, S., Tomkins, A., “Proceedings of the 5th Annual International Conference”, COCOON-99, Tokyo (Springer-Verlag, Berlin), p. 1, July 1999.
- [99] Broder, A., Kumar, R., Maghoul, F., Raghavan, P., Rajalopagan, S., Stata, R., Tomkins, A., Wiener, J. “Graph structure in the Web”. *Comput. Netw.* 33, 309-320, 2000.
- [100] Govindan, R., Tangmunarunkit, H. “Proceedings of IEEE INFOCOM 2000, Tel Aviv, Israel (IEEE, Piscataway, N.J.)” 3, p.1371, 2000.
- [101] Yook, S., Jeong, H., Barabási, A.-L. “Modeling the Internet’s Large-Scale Topology”. preprint cond-mat/0107417, 2001.
- [102] Pastor-Satorras, R., Vázquez, A., Vespignani, A. “Dynamical and correlation properties of the Internet”. preprint cond-mat/0105161, 2001.
- [103] Albert, R., Barabási, A.-L., “Topology of Evolving Networks: Local Events and Universality”. *Phys. Rev. Lett.* 85, 5234, 2000.
- [104] Newman, M. E. J. “The structure of scientific collaboration networks”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 98, 404, 2001.
- [105] Newman, M. E. J. “Scientific collaboration networks: I. Network construction and fundamental results”. *Phys. Rev. E* 64, 016131, 2001.
- [106] Newman, M. E. J. “Scientific collaboration networks: II. Shortest paths, weighted networks, and centrality”. *Phys. Rev. E* 64, 016132, 2001.
- [107] Barabási, A.-L., Jeong, H., Ravasz, E., Néda, Z., Schubert, A., Vicsek, T. “Evolution of the social network of scientific collaborations”. *Physica A* 311(3-4), 590-614, 2002. (preprint cond-mat/0104162, 2001.)
- [108] Jeong, H., Tombor, B, Albert, R., Oltvai, Z.N, Barabási, A.-L. “The large-scale organization of metabolic networks”. *Nature* 407, 651-654, 2000.

- [109] Jeong, H., Mason, S.P, Oltvai, Z.N, Barabási, A.-L. “Lethality and centrality in protein networks”. *Nature* 411, 41-42, 2001.
- [110] Williams, R. J., Martinez,N.D, Berlow,E.L, Dunne, J.A, Barabási, A.-L. “Two Degrees of Separation in Complex Food Webs”. Santa Fe Institute working paper 01-07-036, 2001.
- [111] Montoya, J. M., Solé, R.V. “Small World Patterns in Food Webs”. Preprint cond-mat/0011195, 2000.
- [112] Camacho, J., Guimerà, R., Amaral, L. A. N. “Analytical solution of a model for complex food webs”. preprint cond-mat/0102127, 2001.
- [113] Williams, R. J., Martinez, N. D. “Simple rules yield complex food webs”. *Nature* 404, 180-183, 2000.
- [114] Latora, V., Nymamba, A., Simporé, J., Sylvestre, B., Diane, S., Sylvère, B., Mumsenci, S. “Network of Sexual Contacts and Sexually Transmitted HIV Infection in Burkina Faso”. *Journal of Medical Virology* 78, 724-729, 2006.
- [115] Newman, M. E. J., Girvan, M. “Finding and evaluating community structure in networks”, *Physical Review E* 69, 026113, 2004.
- [116] Potterat, J.J., Phillips-Plummer, L., Muth, S.Q., Rothenberg, R.B., Woodhouse, D.E., Maldonado-Long, T.S., Zimmerman, H.P., and Muth, J.B. “Risk network structure in the early epidemic phase of HIV transmission in Colorado Springs”. *Sexually Transmitted Infections* 78 (Supplement 1), 159-163, 2002.
- [117] Penna, T. J. P. “A Bit-String model for Biological Aging”. *J. Stat. Phys.* 78, 1629, 1995.
- [118] Medawar, P. “An Unsolved Problem in Biology”. H. K. Lewis, 1st edition, 1952.
- [119] de Almeida, R. M. C, Moss de Oliveira, S., Penna, T. J. P. “Theoretical approach to biological aging”. *Physica A*, 253, 366-378, 1998.

- [120] Verhulst, P. F. “Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement”.
Corr. Math. Phys. 10, 113-121, 1838.
- [121] Pamilo, P., Nei, M., Li, W. H. “Accumulation of mutations in sexual and asexual
populations”. Genet. Res. Camb. 49, 135-146, 1987.
- [122] Sanches, N., Ferreira, D. S., Penna, T.J.P., a ser submetido, 2010.