



# REVISÃO DO USO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA ESTUDO DE DOENÇAS CAUSADAS POR *LENTIVIRUS* COM TRANSMISSÃO IATROGÊNICA

Ana Paula Diniz Marques  
IMECC - UNICAMP  
anapdinizm@gmail.com

Orientadora: Sônia Ternes  
Embrapa Informática Agropecuária  
LabMaC -CNPTIA  
sonia.ternes@embrapa.br

7 de dezembro de 2012

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Modelos Matemáticos</b>	<b>3</b>
2.1	Artigo: A Model of HIV Transmission through Needle Sharing, Homer & Clair, 1991 . . . . .	3
2.2	Artigo: A Model-Based Estimate of HIV Infectivity via Needle Sharing, Kaplan & Heimer, 1992 . . . . .	8
2.3	Artigo: Modeling the effect of high dead-space syringes on the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic among injecting drug users, Bobashev & Zule, 2010 . . . . .	10
<b>3</b>	<b>Conclusões</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Agradecimentos</b>	<b>15</b>

# 1 Introdução

Modelos matemáticos e estatísticos podem fornecer informações importantes nos processos epidemiológicos sobre o potencial impacto de intervenções sanitárias, porém têm sido pouco utilizados até hoje [1]. Pesquisas incluindo modelagem matemática são necessárias para compreender o impacto do uso de novos procedimentos no diagnóstico e profilaxia das doenças, e também propiciar novas opções de tratamento combinadas com estratégias de intervenção epidemiológica.

Um dos meios de transmissão de algumas doenças é a exposição percutânea com agulhas contaminadas, neste caso ocorrendo devido à reutilização da agulha contaminada em vacinações ou outra medida profilática, nas quais são utilizadas seringas, ou por meio da exposição acidental. A população de maior risco para adquirir doenças transmissíveis por uma agulha são os usuários de drogas, os quais apresentam um comportamento de alto risco compartilhando suas agulhas para o consumo de drogas injetáveis. Os profissionais da saúde são um outro grupo de risco, pois acidentalmente podem entrar em contato com uma agulha contaminada. Gir et al., 1998 [2] afirma que o risco de se adquirir o HIV pelo reuso de agulhas é de 0,3%. Esta taxa elava-se de acordo com a característica da exposição, como por exemplo, ferimento profundo ou sangue visível no material. Para os seres humanos, as hepatites B e C e AIDS são algumas das doenças que podem ser transmitidas por agulhas contaminadas.

Em animais a transmissão de doenças pode ocorrer também pelo reuso de agulhas. No meio veterinário é muito comum a vacinação de um rebanho de animais sem a troca de agulha, o que causa a transmissão iatrogênica da doença de um animal infectado para outro sadio. A transmissão iatrogênica é uma forma específica de transmissão horizontal por instrumentos contaminados (no caso agulhas) ou vacinas, no qual muitas vezes o clínico acidentalmente auxilia na disseminação do agente. Uma das doenças que pode ser transmitida entre os equídeos por esse manejo inadequado é a Anemia Infecciosa Equina (AIE).

Até o momento, a AIE é uma doença incurável e de grande prevalência no Pantanal Brasileiro, acometendo mais de 50% da população de equinos de serviço [3]. Atualmente ela apresenta distribuição mundial e é causada por um vírus pertencente ao gênero dos lentivírus (*Lentivirus*), mesmo gênero do HIV, da família dos retrovírus (*Retroviridae*), infectando membros da família *Equidae*. O Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento (MAPA) através da legislação pertinente, preconiza o sacrifício dos animais soropositivos para o controle da doença. Em áreas endêmicas como o Pantanal é permitido o isolamento dos animais soropositivos, pois seu sacrifício traria grande prejuízo à pecuária extensiva da região, ou até mesmo poderia inviabilizá-la.

A transmissão da AIE pode ser vertical (intra-uterina) ou horizontal, por meio de utensílios contaminados (agulhas, freios, esporas e outros), leite materno (colostró), sêmen ou insetos hematófagos, particularmente os tabanídeos (mutucas). Entretanto, a transmissão do vírus da AIE (VAIE) é, geralmente, relacionada com a transferência de sangue de um cavalo infectado a um receptor sadio. Por desinformação, em muitas ocasiões, o homem torna-se um dos componentes na cadeia de transmissão desse vírus, em função do manejo inadequado dos animais. Sem a participação do homem, os tabanídeos desempenham o papel mais importante na cadeia natural da doença, atuando como vetores.[4]

O modelo matemático epidemiológico para a Anemia Infecciosa Equina apresentado em Marques, 2012 [5] considera a transmissão via mutuca (inseto vetor). Como o resultado do estudo apresentado, indica que apenas os insetos vetores não contribuiriam para a alta prevalência da AIE observada no Pantanal, objetiva-se modificar o modelo e incluir outras formas de transmissão, como o compartilhamento de tralhas e agulhas contaminadas. Considerando que as referências bibliográficas são escassas para modelos matemáticos específicos de doenças transmissíveis por meio de agulhas em animais de pasto, este trabalho objetiva revisar a litera-

tura existente sobre modelos matemáticos para estudo da dinâmica de doenças com transmissão via agulhas, como a AIDS, uma vez que o VAIE pertence ao mesmo gênero do HIV (*Lentivirus*). Desta forma, espera-se detectar características importantes do patossistema, de modo a serem incorporadas num novo modelo da dinâmica da AIE considerando a possibilidade de transmissão iatrogênica.

## 2 Modelos Matemáticos

Nesta seção serão apresentadas revisões de trabalhos com modelos matemáticos da transmissão do HIV através do compartilhamento de agulhas. Serão destacadas as ideias principais de três artigos selecionados na literatura da área, bem como seus resultados, com o objetivo de que tais informações motivem e auxiliem na elaboração de um modelo matemático epidemiológico da Anemia Infecciosa Equina considerando a possibilidade de transmissão iatrogênica.

### 2.1 Artigo: A Model of HIV Transmission through Needle Sharing, Homer & Clair, 1991

Neste artigo, Homer & Clair, 1991 [6] enfatizam um modelo matemático compartimental determinístico para a dinâmica de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) focando no compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas intravenosas (UDIV). Um dos motivos dado para o foco em UDIV é que a transmissão do HIV através de compartilhamento de agulhas tem recebido menos atenção dos matemáticos, do que a transmissão sexual. Além disso, pesquisas deste período mostram que de dois terços até três quartos dos usuários de drogas relataram compartilhar seringas com amigos, parentes ou parceiros sexuais.

O modelo focou-se nas consequências da dinâmica do compartilhamento entre os UDIV em termos da infecção do HIV e das mortes relacionadas ao vírus em uma certa área geográfica. A população de UDIV foi categorizada em compartilhadores, indivíduos cujo o grupo utiliza agulhas que foram usadas por outros grupos (incluindo grupos que apresentam apenas uma pessoa) e os não compartilhadores, que são aqueles que nunca utilizaram agulhas de outros grupos. Todas as infecções com HIV foram consideradas fatais e as mortes por HIV relatadas aumentaram o fluxo de saída da população de compartilhadores. Outra suposição para o modelo foi que todos os membros de um grupo particular partilham do mesmo estado de infecção com o HIV. Isto implica que todos os compartilhadores podem estar sob o risco de infecção com HIV por meio do compartilhamento de agulhas, enquanto os não compartilhadores não possuem este risco. Uma agulha se torna infecciosa se é utilizada por uma pessoa infectada. A agulha permanece infecciosa até que esta seja limpa para o uso, ou até a natural desativação do vírus. Pode ocorrer também que novamente a agulha se torne infecciosa e entre no ciclo de desinfecção várias vezes até que esta seja descartada.

No modelo, o compartimento de compartilhadores infectados é somente um pequena fração (0,01%) de todos os compartilhadores no tempo zero. Buscando comparar simulações, foi incluído no modelo um total das mortes por HIV acumuladas, assim como infecções por HIV acumuladas.

As tabelas 1, 2 e 3 apresentam, respectivamente, as variáveis no modelo populacional, as variáveis do sistema de agulhas compartilhadas e os parâmetros de entrada. Na Figura 1 é apresentado o diagrama do modelo, onde existe entrada para a população de compartilhadores não infectados e eventualmente saídas deste compartimento, devido a saírem do vício das drogas através da perda padrão (isto é, emigração ou morte não ocorrida por HIV) ou tornaram-se infectados. Quem se tornou infectado eventualmente sai deste compartimento, novamente por deixarem o vício, pela perda padrão ou por meio da morte por HIV. Os compartilhadores

infectados que deixaram o vício passam para o compartimento dos antigos compartilhadores infectados (i.e pessoas infectadas que não compartilham mais agulhas). Ocasionalmente, antigos compartilhadores infectados saem deste compartimento pela perda padrão ou pela morte por HIV.

As equações referentes ao modelo populacional são:

$$\frac{dP_{su}}{dt} = E - W - Q_u - L_{su}, \quad (1a)$$

$$\frac{dP_{si}}{dt} = W - Q_i - D_s - L_{si}, \quad (1b)$$

$$\frac{dP_{fi}}{dt} = Q_i - D_f - L_{fi}, \quad (1c)$$

sendo que:

$$\begin{aligned} P_s &= P_{su} + P_{si}, & P &= P_s + P_0[1 - F_{sp0}], & F_{si} &= \frac{P_{si}}{P_s}, \\ F_{ip} &= \frac{P_{si}}{P}, & E &= \epsilon[\psi_u + \lambda]F_{sp0}P_0, & W &= 365\omega P_{su}, \\ \omega &= 1 - [1 - \beta]^\nu, & \beta &= \alpha[1 - c][1(\frac{1}{\mu})]\phi, & Q_u &= \psi_u P_{su}, \\ Q_i &= \psi_i P_{si}, & L_{su} &= \lambda P_{su}, & L_{si} &= \lambda P_{si}, \\ L_{fi} &= \lambda P_{fi}, & D_s &= \frac{DP_{si}}{P_{si} + P_{fi}}, & D_f &= \frac{DP_{fi}}{P_{si} + P_{fi}}, \\ D &= 3^\circ \text{ ordem Delay } (W, T_d), & \frac{dCumD}{dt} &= D, & \frac{dCumW}{dt} &= W \end{aligned}$$

Tabela 1: Variáveis do modelo populacional

Variável	Descrição	Variável	Descrição
$P_{su}$	Compartilhadores não infectados	$P_{si}$	Compartilhadores infectados
$P_{fi}$	Compartilhadores antigos infectados	$CumD$	mortes por HIV acumuladas
$CumW$	Infecções acumuladas	$P_s$	População de compartilhadores
$P$	População de UDIV	$F_{is}$	Fração de compartilhadores infectados
$F_{ip}$	Fração de UDIV infectados	$E$	Entrada de compartilhadores
$W$	Novas infecções	$\omega$	Risco de infecção por dia
$\beta$	Risco de infecção pelo uso	$\phi$	Fração de agulhas usadas infecciosas, compartilhadas por não infectados
$Q_u$	Saída de compartilhadores não infectados	$Q_i$	Saída de compartilhadores infectados
$L_{su}$	Perda padrão de não infectados	$L_{si}$	Perda padrão de infectados
$L_{fi}$	Perda padrão de compartilhadores antigos infectados	$D_s$	Mortes de compartilhadores por HIV
$D_f$	Mortes de compartilhadores antigos por HIV	$D$	Mortes por HIV.

O fluxo da perda padrão (emigração ou morte não ocorrida por HIV) acontece de acordo com uma taxa anual ou à uma proporção que é idêntica para todos os três compartimentos populacionais, como mostrado na Figura 1. Os dois fluxos de saída também ocorrem com uma taxa anual que pode diferir em valores, devido a certas políticas de intervenção. O fluxo total de mortes por HIV é uma função de delay exponencial de terceira ordem referente a transmissão de novas infecções, com o parâmetro do tempo de delay representado pelo número de anos desde a transmissão até a morte. O fluxo anual de novas infecções é dado como o fluxo diário multiplicado por 365 dias do ano. Infecções diárias são encontradas, por sua vez,

multiplicando a população de compartilhadores não infectados pelo risco diário de infecção. O risco diário dos compartilhadores não infectados adquirirem HIV vem do princípio básico da probabilidade, dado pelo risco de infecção por agulha usada e o número de usos por pessoa por dia. A equação do risco por usuário indica que um compartilhador não infectado pode, com uma dada probabilidade, tornar-se infectado com HIV pelo uso de uma agulha infecciosa contaminada com HIV ativo sem antes limpá-la efetivamente.

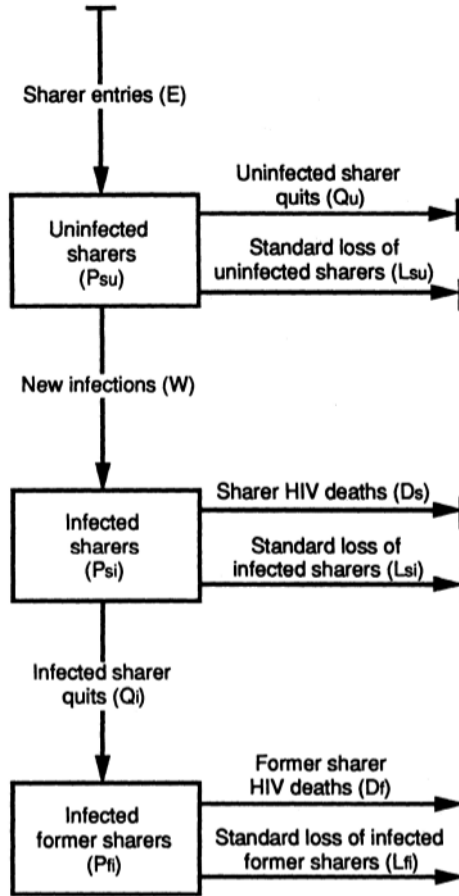


Figura 1: Diagrama do Modelo da população de compartilhadores de agulhas. Fluxo expressa pessoas por ano. Fonte: Homer & Clair, 1991

A probabilidade de um usuário de drogas não infectado ter utilizado uma agulha infecciosa é dada pelo produto de dois fatores. O primeiro fator representa a probabilidade que a agulha foi usada previamente, a proporção de reuso é determinada por um número médio de usos por agulha antes de serem descartadas. O segundo fator representa a probabilidade que a agulha usada previamente, atualmente em posse do compartilhador não infectado, esteja infecciosa. A proporção de agulhas usadas infecciosas, compartilhadas por não infectados (denotado por  $\phi$ ) é uma função de outros fatores, dada pela equação a seguir:

$$\phi = \frac{F_{is}\rho[1 - c][1 - (\frac{1}{\mu})]}{[1 + (\frac{n}{\nu T_k})][[F_{is}rho(1 - c) + c][1 - (\frac{1}{\mu})] + (\frac{n}{\nu T_k}) + (\frac{1}{\mu})]} \quad (2)$$

A expressão para  $\phi$  foi obtida por meio da análise separada das equações que descrevem o sistema das agulhas compartilhadas, sendo a estrutura básica apresentada na Figura 2. Em particular, esta expressão é obtida assumindo que o sistema de agulhas está em equilíbrio, ou seja, o total de agulhas iniciais é igual ao total de agulhas descartadas dividido pela proporção de compartilhadores infectados e não infectados. São quatro os compartimentos de agulhas

compartilhadas, em que as agulhas podem ser infecciosas ou não infecciosas e que podem estar em posse de um grupo de compartilhadores infectados ou não infectados. As agulhas entram para o sistema assim que inicialmente forem usadas e permanecem até serem descartadas.

O compartilhamento cruzado entre grupos pode ocorrer, com uma probabilidade fixa por uso de agulha. O sistema de agulhas compartilhadas inclui 7 fluxos de reuso, entre os quais está o fluxo com a limpeza efetiva de agulhas infecciosas compartilhadas por não infectados,  $C_u$ , e a reinfecção de agulhas não infecciosas compartilhadas por infectados,  $J_i$ . Os outros cinco fluxos representam o movimento das agulhas do grupo dos não infectados para os infectados, ou vice e versa: agulhas não infecciosas que se tornam infecciosas,  $J_u$ ; agulhas infecciosas que se tornam não infecciosas devido a limpeza,  $C_i$ ; agulhas infecciosas permanecem infecciosas passadas dos não infectados para os infectados,  $H_{ui}$ ; agulhas infecciosas permanecem infecciosas, passadas dos infectados para os não infectados,  $H_{ii}$ ; as agulhas permanecem não infecciosas e são passadas do grupo de infectado para não infectados,  $H_{iu}$ .

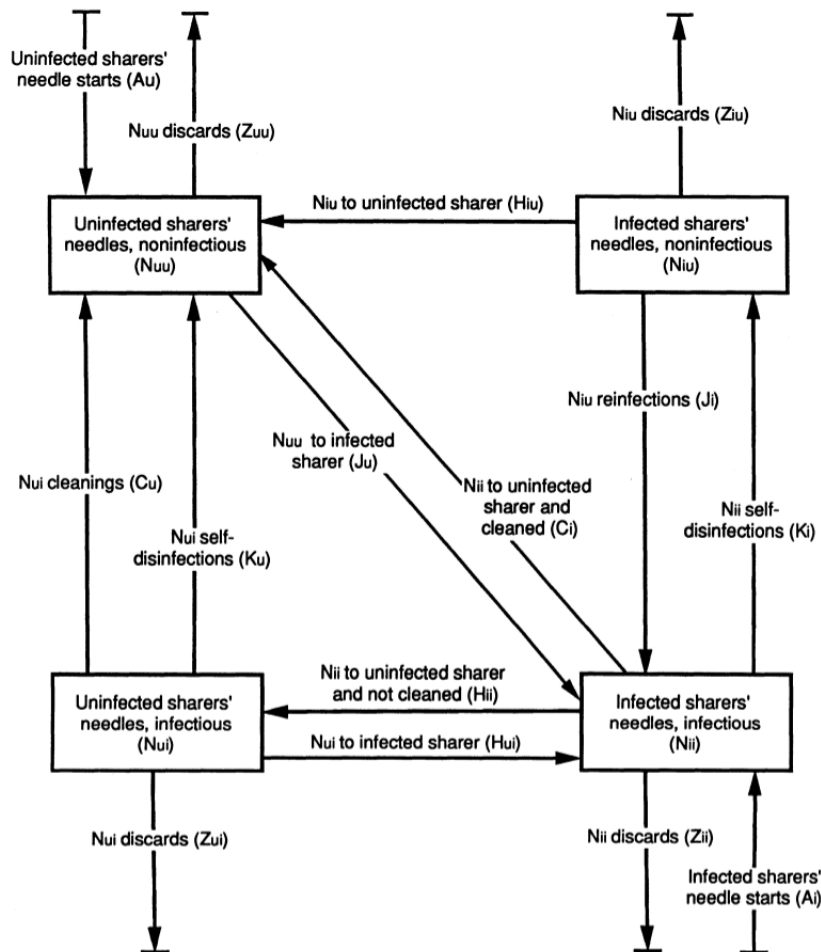


Figura 2: Diagrama do sistema de agulhas compartilhadas, fluxos expressam agulhas por dia. Fonte: Homer & Clair, 1991

O sistema de equações do compartilhamento de agulhas é dado por:

$$\frac{dN_{uu}}{dt} = A_u + C_u + C_i + K_u + H_{iu} - J_u - Z_{uu}, \quad (3a)$$

$$\frac{dN_{ui}}{dt} = H_{ii} - C_u - K_u - H_{iu} - Z_{ui}, \quad (3b)$$

$$\frac{dN_{ii}}{dt} = A_i + J_i + J_u + H_{ui} - C_i - K_i - H_{ii} - Z_{ii}, \quad (3c)$$

$$\frac{dN_{iu}}{dt} = K_i - J_i - H_{iu} - J_u - Z_{iu}, \quad (3d)$$

$$N = N_{uu} + N_{ui} + N_{ii} + N_{iu} = nP_s, \quad (3e)$$

onde:

$$\begin{aligned} Z &= \frac{\nu P_s}{N}, & Z_{uu} &= \frac{Z N_{uu}}{N}, & Z_{ui} &= \frac{Z N_{ui}}{N}, \\ Z_{ii} &= \frac{Z N_{ii}}{N}, & Z_{iu} &= \frac{Z N_{iu}}{N}, & A_u &= Z[1 - F_{is}], \\ A_i &= Z F_{is}, & R &= \nu P_s - Z = \nu P_s [1 - (\frac{1}{\mu})], & C_u &= R(\frac{N_{ui}}{N})(1 - \rho F_{is})c, \\ C_i &= R(\frac{N_{ii}}{N})\rho(1 - F_{is})c, & K_u &= \frac{N_{ui}}{T_k}, & K_i &= \frac{N_{ii}}{T_k} \\ J_u &= R(\frac{N_{uu}}{N})\rho F_{is}, & J_i &= R(\frac{N_{iu}}{N})[1 - \rho(1 - F_{is})], & H_{ui} &= R(\frac{N_{ui}}{N})\rho F_{is}, \\ H_{ii} &= R(\frac{N_{ii}}{N})\rho(1 - F_{is})(1 - c), & H_{iu} &= R(\frac{N_{iu}}{N})\rho(1 - F_{is}) \end{aligned}$$

Tabela 2: Variáveis do sistema de agulhas compartilhadas

Variável	Descrição	Variável	Descrição
$N_{uu}$	Agulhas não infecciosas compartilhadas por não infectados	$N_{ui}$	Agulhas infecciosas compartilhadas por não infectadas
$N_{ii}$	Agulhas infecciosas compartilhadas por infectados	$N_{iu}$	Agulhas não infecciosas compartilhadas por infectados
$N$	Agulhas usadas posteriormente compartilhadas e guardadas	$Z$	Agulhas usadas posteriormente compartilhadas e descartadas
$Z_{uu}$	Agulhas descartadas não infecciosas compartilhadas por não infectados	$Z_{ui}$	Agulhas descartadas infecciosas compartilhadas por não infectados
$Z_{ii}$	Agulhas descartadas infecciosas compartilhadas por infectados	$Z_{iu}$	Agulhas descartadas não infecciosas compartilhadas por infectados
$A_u$	Agulhas iniciais compartilhadas por não infectados	$A_i$	Agulhas iniciais compartilhadas por não infectados
$R$	Agulhas compartilhadas que são reutilizadas	$C_u$	Agulhas infecciosas limpas e compartilhadas por não infectados
$C_i$	Agulhas infecciosas que se tornam não infecciosas via efetiva limpeza	$K_u$	Agulhas auto desinfetadas compartilhadas por não infectados
$K_i$	Agulhas auto desinfetadas compartilhadas por infectados	$J_u$	Agulhas não infecciosas se tornam infecciosas
$J_i$	Reinfecção de agulhas não infecciosas compartilhadas por infectados	$H_{ui}$	Agulhas infecciosas passadas para infectados
$H_{ii}$	Agulhas infecciosas passadas para não infectados e não limpas	$H_{iu}$	Agulhas não infecciosas passadas para não infectados

Nas simulações, a população inicial de UDIV considerada foi de 200000. A proporção inicial de compartilhadores entre os UDIV é de 0,6. O risco de infecção por agulhas infecciosas utilizadas é 0,01. O número de usos por compartilhadores por dia são 2,5. A fração de compartilhadores que efetivamente limpam as agulhas é de 0,1. O número de usos das agulhas



antes de serem descartadas são 15. A probabilidade de compartilhamento cruzado por uso das agulhas é de 0,2. O tempo de auto-desinfecção de uma agulha é de dois dias, pois o HIV ativo sobrevive por até três dias em um material seco com temperatura ambiente. A taxa de saída do grupo dos compartilhadores não infectados é de 0,11 por ano. UDIV podem deixar o vício das drogas segundo um tratamento ou sem nenhum tratamento. A taxa de saída de compartilhadores infectados é de 0,13 por ano. A taxa de perda padrão é de 0,015 ao ano, sendo definida como mortes ocorridas não por HIV (causadas por overdose, causas naturais ou violência) e emigração. O tempo desde a transmissão do HIV até a morte é de 9 anos. Foi suposto que a média do tempo de sobrevivência é de um à dois anos, o que é típico de vítimas que tiveram falta de tratamento, e a saúde é comprometida pelo uso de drogas intravenosas. Foi considerado nas simulações um horizonte de tempo de 16 anos.

Tabela 3: Parâmetros de entrada utilizados nas simulações

Variável	Valor	Descrição
$P_0$	200000	População inicial de UDIV
$F_{sp0}$	0,6	Proporção inicial de compartilhadores na população de UDIV
$\epsilon$	1	Fator para entrada de compartilhadores (em relação a saída de compartilhadores iniciais)
$\alpha$	0,01	Risco de infecção por agulhas infecciosas usadas
$\nu$	2,5	Usos por compartilhamento por dia
$c$	0,1	Proporção de compartilhamentos que efetivamente foi limpo
$\mu$	15	Número de usos por agulha antes do descarte
$\rho$	0,2	Probabilidade de compartilhamento cruzado (início compartilhamentos)
$n$	0,5	Total de agulhas por compartilhadores
$T_k$	2	Tempo de auto desinfecção da agulha (dias)
$\psi_u$	0,11	Taxa de saída para compartilhadores não infectados ( $ano^{-1}$ )
$\psi_i$	0,13	Taxa de saída para compartilhadores infectados ( $ano^{-1}$ )
$\lambda$	0,015	Taxa de perda padrão para a população ( $ano^{-1}$ )
$T_d$	9	Tempo desde a transmissão do HIV até a morte (anos)

Os autores concluem que o modo de transmissão por compartilhamento de agulhas é conceitualmente mais complexo do que o modo da transmissão sexual, porque envolve um agente intermediário na forma das agulhas infecciosas. Os resultados indicaram que a população infectada no início cresceu exponencialmente, atingindo um pico e posteriormente decresceu gradualmente. As simulações apontaram que as mortes por HIV entre os antigos compartilhadores pode aumentar ao longo do tempo, atingindo uma grande proporção do total de mortes por HIV atribuída pelo compartilhamento de agulhas em determinadas áreas. A análise da campanha de limpeza das agulhas sugeriu que a epidemia pode ser controlada se esta política tiver um impacto suficientemente direto.

Como indicam os autores, o modelo não é adequado para analisar certas questões políticas, assim foram feitas diferentes aproximações para o tratamento de drogas e diferentes aproximações para o sistema de saúde. Eles acreditam que a estrutura deste modelo, os valores de seus parâmetros e o comportamento da dinâmica são suficientemente flexíveis para considerar a variedade populacional, além de ser uma representação simplificada da complexa realidade.

## 2.2 Artigo: A Model-Based Estimate of HIV Infectivity via Needle Sharing, Kaplan & Heimer, 1992

No trabalho escrito por Kaplan & Heimer publicado em 1992 [7], os autores realizaram uma pesquisa iniciada em novembro de 1990 na cidade de New Haven, Connecticut (Estados

Unidos). Por meio dessa pesquisa os usuários de drogas participantes trocaram as agulhas usadas por agulhas novas, com no máximo cinco trocas por visita de cada usuário. Alguns usuários não retornaram com nenhuma agulha; outros trouxeram agulhas não pertencentes ao programa. As agulhas que retornavam eram testadas para verificar a presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os autores afirmam que o nível de infecção na agulha depende de vários fatores, incluindo a taxa com que cada agulha é compartilhada, proporção de uso das agulhas, as quais são desinfetadas antes do uso, e a prevalência de infecção entre usuários de drogas.

A prevalência da infecção entre os usuários de drogas depende da taxa com que as drogas injetáveis são compartilhadas e o nível de limpeza das agulhas, assim como o tempo de duração em que os usuários de drogas injetáveis permanecem ativos, a abundância relativa de agulhas com relação ao número de usuários de drogas na população, e a probabilidade de infecção dada pela utilização de agulha contaminada, isto é, a infectividade.

No modelo consideraram os seguintes parâmetros:

- $\lambda$  - taxa de compartilhamento de agulhas por usuários de drogas;
- $\theta$  - fração de injeções onde as agulhas são desinfetadas antes do uso;
- $\gamma$  - taxa de injeções por agulha na população de usuários de drogas;
- $\mu$  - taxa média de progressão da infecção por HIV até apresentar os sintomas da AIDS;
- $\alpha$  - probabilidade condicional da transmissão do HIV, dado a injeção com seringa contaminada (i.e. infectividade).

Então definem duas populações que são representadas por a duas equações diferenciais, sendo  $\pi(t)$  a prevalência da infecção por HIV entre a população de usuários de drogas no instante  $t$ , e  $\beta(t)$  a proporção de agulhas infectadas na população no tempo  $t$ . As duas equações diferenciais ordinárias  $\pi(t)$  e  $\beta(t)$  são expressas por:

$$\frac{d\pi(t)}{dt} = [1 - \pi(t)]\lambda(1 - \theta)\beta(t)\alpha - \pi(t)\mu \quad (4)$$

$$\frac{d\beta(t)}{dt} = [1 - \beta(t)]\lambda\gamma\pi(t) - \beta(t)\lambda\gamma\theta[1 - \pi(t)] \quad (5)$$

A equação (4) indica que os usuários de drogas não infectados se tornam infectados com uma agulha que não tenha sido desinfetada. Esta agulha contaminada com HIV transmite a infecção em apenas um uso.

A equação (5) indica que agulhas limpas tornam-se infectadas se elas são usadas por um usuário de drogas infectado. Por outro lado, agulhas infectadas são desinfetadas se elas a priori foram limpas para a utilização por um usuário não infectado. A prevalência da infecção do HIV entre ambos os usuários de drogas e as agulhas que foram usadas aproximam-se de um valor de equilíbrio ao longo do tempo. O nível de equilíbrio da infecção entre as agulhas é dado por:

$$\beta = \frac{1 - \mu\theta}{\lambda\alpha(1 - \theta)}, \text{ sendo que } \lambda\alpha(1 - \theta) > \mu\theta \quad (6)$$

$$\alpha = \frac{\mu\theta}{\lambda(1 - \theta)(1 - \beta)} \quad (7)$$

Kaplan & Heimer [7] afirmam que a propagação do HIV entre os usuários de drogas tem sido rápida, e aparentemente o nível de equilíbrio da infecção tem alcançado um número significativo de localidades ao redor do mundo todo. Assumindo que o equilíbrio foi alcançado entre os usuários de drogas em New Haven, isto permite a estimação da infectividade  $\alpha$  dada pela equação (7). Os parâmetros  $(\beta, \theta, \lambda, \mu)$  podem ser obtidos de dados disponíveis pelo programa

de troca de agulhas ou também por meio da literatura. Das 160 agulhas entregues, que não pertenciam originalmente ao programa de trocas de agulhas, a análise resultou em 108 positivas para o HIV, sugerindo  $\beta = 0,675$ . Foi pesquisado entre os recém inscritos a taxa com que injetavam as drogas, o nível de limpeza e o nível de compartilhamento. Os resultados indicaram que dos 223 usuários entrevistados no final de fevereiro de 1991, em média 84% do tempo as agulhas eram limpas antes do uso, implicando em  $\theta = 0,84$ . A frequência média de injeções de drogas foi de 2,1 injeções por dia, ou 767 injeções por usuário de drogas por ano.

Usuários relataram que a frequência média de compartilhamento era 8,7%, significando que mais de 90% das vezes eram utilizadas agulhas não compartilhadas para o consumo de drogas. Entretanto, os autores são céticos com relação a este cenário, pois as agulhas que retornaram pelo mesmo usuário que as recebeu no início do programa revelam que 31,5% das agulhas retornadas pertencentes ao programa eram de fato distribuídas para outros usuários. Reconheceram ainda que uma agulha dada e retornada por uma pessoa diferente não foi necessariamente compartilhada, mas notaram também que agulhas dadas e retornadas por um mesmo cliente podem não ter sido compartilhadas.

A taxa  $\lambda$  de compartilhamento de agulhas para consumo da droga por ano, foi estimada considerando em média 767 injeções por usuário de drogas por ano e que 31,5% das agulhas foram de fato distribuídas para outros usuários, originalmente  $\lambda = 767 \cdot 0,315 = 241,6$ . Da literatura, os autores verificaram que o tempo de incubação do vírus da AIDS é aproximadamente 10 anos, decorrendo que a taxa de progressão é  $\mu = 0,1$  por ano.

Os parâmetros anteriores aplicados na equação (7) resultam que  $\alpha = 0,0067$ . Os autores afirmam que este cenário é um pouco maior que a probabilidade de transmissão de 1/300 para 1/200, que foi estimado com base nos dados da literatura. O compartilhamento de agulhas pode acarretar um alto risco da transmissão do HIV. A taxa de injeções  $\lambda$ , resultante por meio dos dados fornecidos pelos usuários, implica em uma infectividade de 2,4%. Somente 124 injeções não protegidas iriam ser necessárias para fornecer a probabilidade da transmissão do HIV maior que 95%, por exemplo. Com os resultados pesquisados, a transmissão poderia ocorrer através de um número relativamente pequeno de injeções compartilhados com agulhas infectadas, o que seria de se esperar muito mais infecções de HIV (e, portanto, mais casos de AIDS) entre usuários de drogas do que foi observado. Isto põe em dúvida a validade dos relatos das taxas de compartilhamento, pelo menos obtidos em New Haven.

### **2.3 Artigo: Modeling the effect of high dead-space syringes on the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic among injecting drug users, Bobashev & Zule, 2010**

O objetivo deste trabalho de Bobashev & Zule, 2010 [8] foi mostrar o impacto do compartilhamento de diferentes tipos de seringas entre usuários de drogas injetáveis (UDI). Os tipos de seringas estudados possuem um grande espaço morto (*high dead-space syringes* - HDSS) ou com pouco espaço morto (*low dead-space syringes* - LDSS). Foi desenvolvido um modelo matemático estocástico buscando avaliar mais especificamente o impacto do uso de seringas HDSS das populações de alto e baixo risco dos UDI. Os parâmetros do modelo foram obtidos na literatura.

Segundo os autores a prevalência entre usuários de drogas injetáveis varia de menos de 1% até mais de 70% em algumas cidades e em alguns países. Como a maioria das transmissões de HIV entre UDIs é atribuída ao compartilhamento de agulhas e seringas, pouquíssimas pesquisas incluem questões sobre o tipo de seringa utilizada, o que sugere que todos os usuários de drogas injetáveis usam o mesmo tipo de seringa ou o tipo de seringa usada não afeta no risco de transmissão do HIV. Entretanto, as seringas utilizadas variam de tamanho e formato, sendo que alguns formatos retêm mais sangue, e conseqüentemente mais HIV. Acredita-se que a

quantidade de vírus influencie a probabilidade de transmissão do HIV, que é um componente importantíssimo no modelo matemático proposto pelos autores.

Este artigo relata que todas as seringas, quando possuem seu embolo completamente recolhido, retêm fluido no chamado espaço morto. Existem seringas que possuem um grande espaço morto (denominadas de HDSS), sendo aquelas que possuem agulhas descartáveis. Existem as seringas com um pequeno espaço morto (denominadas de LDSS), sendo as que não possuem agulha descartável. Por meio de experimentos os autores constataram que uma seringa de insulina com agulha descartável retém aproximadamente  $84\mu\text{l}$  de fluido com o embolo totalmente recolhido. Uma agulha de insulina com agulha permanente retém aproximadamente  $2\mu\text{l}$  de fluido, como ilustrado na Figura 3. Em outros experimentos, simulando a sucção de sangue de  $0,1\text{ml}$  e posteriormente seguido de dois enxagues de  $0,5\text{ml}$  de água, verificou-se que seringas HDSS retêm aproximadamente  $1\mu\text{l}$  de sangue e seringas LDSS retêm menos do que  $0,001\mu\text{l}$  de sangue. O volume de sangue e vírus expostos tem-se mostrado um dos mais importantes preditores da seroconversão do HIV, seguidos da exposição à agulha por acidentes de trabalho e outras exposições percutâneas dos trabalhadores da área da saúde.

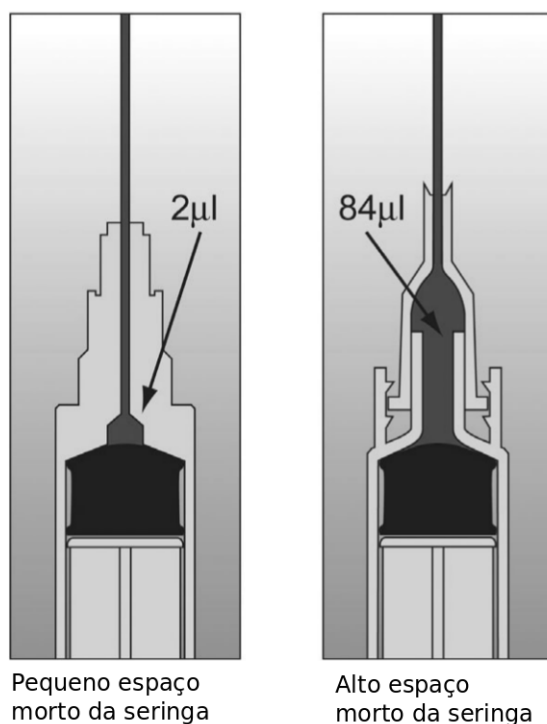


Figura 3: Comparação entre os espaços mortos das agulhas.

As HDSS retêm mais que 1000 vezes a quantidade de sangue depois de enxaguada do que as LDSS. Então pareceu biologicamente plausível para os autores que o tipo de seringa que está sendo compartilhada terá um maior impacto na quantidade de vírus exposta, do que no estágio da infecção do HIV no usuário de droga infectado. Embora a diferença da carga viral (i. e. carga viral = volume de sangue . concentração de vírus) envolvida na exposição pelos dois tipos de seringa seja grande, os efeitos reais na incidência e na prevalência do HIV na população será influenciado pelos números sociais e fatores comportamentais, como a frequência de receptividade no compartilhamento de agulhas, parceiros mistos, compartilhamento de seringas entre os usuários de drogas e o tamanho do fluxo das injeções.

As probabilidades estimadas da transmissão do HIV por exposição através da receptividade do compartilhamento das agulhas tem uma variação de 0,0051 a 0,0189 dependendo do subtipo genético, segundo a literatura consultada pelos autores. Estas estimativas são um pouco maiores

que 0,003–0,005, valor usado para estimar as probabilidades da infecção associadas geralmente com exposição por meio da picada acidental, em que os envolvidos transferem aproximadamente  $1\mu\text{l}$  de sangue. Os autores citam que a probabilidade de infecção por exposição utilizando seringas do HDSS é igual a 0.008. Para seringas do tipo LDSS foi utilizado um valor 100 vezes menor, igual a 0.00008.

A pesquisa usou abordagem computacional para avaliar e estimar o efeito do compartilhamento de HDSS comparado com o compartilhamento de LDSS. Como em algumas cidades e regiões os fatores que cercam os usuários de drogas injetáveis pode variar drasticamente, os autores realizaram desenvolveram várias simulações dos modelos, desde um simples modelo determinístico até um complexo modelo estocástico baseado em agente representando o risco das conexões na Carolina do Norte.

O modelo estocástico genérico é baseado em equações que comparam as conexões dos usuários de drogas com diferentes porcentagens de uso de HDSS, considerando outros efeitos constantes e isolando os efeitos das seringas de outros fatores de transmissão.

No modelo foram consideradas as seguintes hipóteses:

- A população representa somente os indivíduos que compartilham agulhas;
- A população foi dividida segundo o tamanho do seu círculo de compartilhamento de drogas: muito pequeno (2 indivíduos), pequeno (5 indivíduos), grande (10 indivíduos) e muito grande (20 indivíduos);
- Assumiu-se que o grupo de compartilhamento é homogeneamente variado e então modelados como "clusters";
- A maioria dos compartilhamentos ocorre entre as próprias conexões, mas compartilhamentos podem ocorrer com pessoas que não fazem parte das suas conexões, "estranhos", os quais fazem parte de um conjunto comum de usuários de drogas injetáveis;
- Cada grupo pode exibir um comportamento de alto ou baixo risco, as maiores taxas de compartilhamento de seringas com "estranhos" é de 1 a 12 vezes ao ano, e com seu grupo é de 5 a 30 vezes no mês;
- Somente um fração (0,5) do "cluster" apresenta injeção de droga particular;
- Este modelo simples não considera o número de fatores que afetam a dinâmica do espalhamento, como mudança da situação, passando para HIV positivo, ordem de injeção, número de vezes que a seringa foi reutilizada e a diferença da carga viral entre as fases aguda e latente do HIV.

Na Figura 4 é apresentado o diagrama do modelo.

Em 30 dias foi relatado que 10% dos usuários tiveram de oito a dezessete parceiros injetáveis (média 10); 50% relataram ter de dois a cinco parceiros (média 4); e 40% relataram ter um parceiro. Ao final os resultados qualitativos não foram muito sensíveis ao tamanho do grupo em uma grande população, mas dependem fortemente da frequência de compartilhamento e da probabilidade de infecção por uso.

O modelo foi simulado 1000 vezes para se obter um possível alcance da prevalência e incidência do HIV.

O modelo estocástico consiste de 72 grupos de usuários, 2 grupos com 10 indivíduos, 30 grupos com 4 indivíduos e 40 grupos com 2. Metade dos grupos estava entre os de alto risco e a outra metade entre os de baixo risco. Nas simulações considerou-se tempo discreto com passo de 1 mês e que os indivíduos infectados poderiam ser removidos tanto pela morte ou por outras razões. O risco da rede de compartilhamentos possui uma taxa constante  $r$ . Com isto,

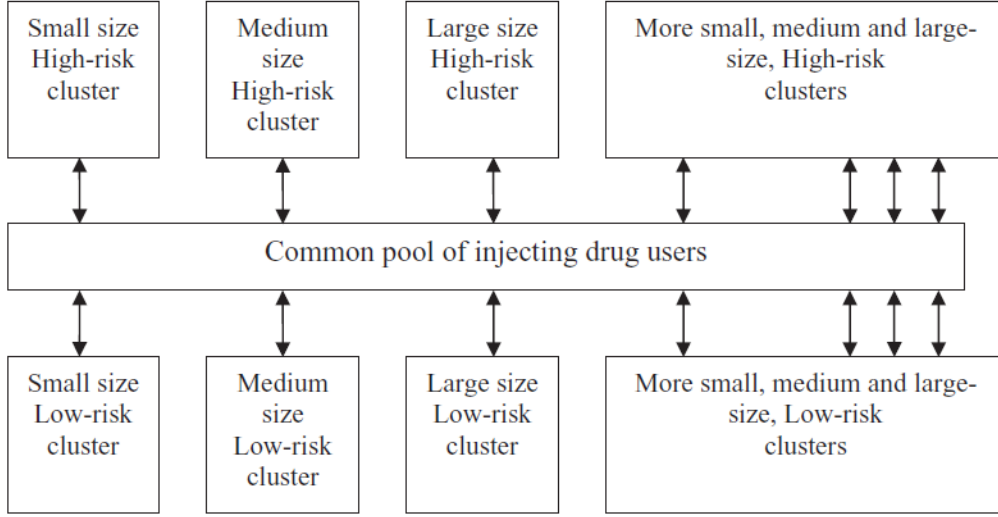


Figura 4: Diagrama do Modelo. Fonte: Bobashev & Zule, 2010.

cada grupo  $n$  pode ser descrito por uma simples equação da dinâmica de transmissão do HIV dada por:

$$I(t+1)_n = I(t)_n + \Delta I(t)_{inside} + \Delta I(t)_{outside} - rI(t)_n. \quad (8)$$

onde  $\Delta I(t)_{inside}$  e  $\Delta I(t)_{outside}$  são os números de novos indivíduos infectados, e indivíduos que foram infectados pelo compartilhamento de agulhas com conhecidos ou estranhos, respectivamente.  $rI(t)_n$  é o número de indivíduos infectados que foram removidos, tanto devido a morte ou por outros motivos. A equação para novos usuários de drogas infectados que se infectaram por conhecidos ou amigos é dado pela equação (9):

$$\Delta I(t)_{inside} = [(1 - (1 - Q_1)^{C_{inside}})(1 - \alpha) + (1 - (1 - Q_2)^{C_{inside}})\alpha]G_n(D_n - I(t)_n), \quad (9)$$

onde  $\alpha$  é a proporção do tempo em que o LDSS é usada,  $Q_1$  e  $Q_2$  são, respectivamente, o risco de transmissão do HIV por compartilhamento de HDSS e LDSS (0,008 e 0,000008),  $C_{in}$  é o número de episódios de compartilhamento por mês,  $D_n$  é o tamanho do grupo,  $D_n - I(t)_n$  é o número de membros suscetíveis,  $G_n$  é a proporção de participação do grupo em cada evento de compartilhamento particular,  $C_{inside} = \frac{C_{in}I(t)_n}{D_n}$  é o número de compartilhamentos com HIV entre usuários de drogas do mesmo grupo por mês. A quantidade de infecções fora do grupo é descrita por:

$$\Delta I_{outside}(t) = [(1 - (1 - Q_1)^{C_{outside}})(1 - \alpha) + (1 - (1 - Q_2)^{C_{outside}})\alpha]G_n(D_n - I(t)_n) \quad (10)$$

onde  $C_{outside} = \frac{C_{on} \sum I(t)_n}{\sum D_n}$  é o número de compartilhamentos com HIV entre usuários em um grupo de estranhos por mês, e  $C_{on}$  é a taxa de compartilhamento com estranhos.

Como as probabilidades de transmissão dadas pelo compartilhamento são muito pequenas, as equações 9 e 10 podem ser simplificadas e representadas como uma única equação:

$$I(t+1)_n = I(t)_n + (Q_1(1 - \alpha) + Q_2\alpha)G_n(D_n - I(t)_n)(C_{inside} + C_{outside}) - rI(t)_n \quad (11)$$

Na ausência de compartilhamento entre dois grupos ( $C_{on} = 0$ ), cada grupo se torna completamente isolado e a prevalência do HIV atinge um estado estável para a condição inicial não

trivial, definida somente pela taxa de compartilhamento e a proporção de usuários de LDSS, de modo que.

$$I(\infty) = D\left[\frac{1-r}{(Q_1(1-\alpha) + Q_2\alpha)C_iG}\right], \text{ se } I(0) > 0, \text{ e} \quad (12)$$

$$I(\infty) = 0, \text{ se } I(0) = 0 \text{ ou } C_i = 0 \text{ ou } G_n = 0 \quad (13)$$

A prevalência do estado estável passa a ser  $I(\infty) = D\left[\frac{1-r}{(Q_1(1-\alpha) + Q_2\alpha)C_iG}\right]$ , que se traduz em prevalência de 90% para os valores dos parâmetros no grupo com  $\alpha = 0,5$ ,  $C_i = 30$ ,  $G_n = 0,5$ ,  $r = 0,06$ . A diferença entre o estado estável calculado usando a equação 12 e o valor de simulação para um único modelo do grupo mostra boas escolhas, isto é, diferença de poucos pontos percentuais. A equação 12 é fundamental para entender o efeito do LDSS. Uma das direções do estado estável é a quantidade no denominador:  $Q_1(1-\alpha) + Q_2\alpha$ .  $Q_2$  é muito menor que  $Q_1$  (no exemplo dado  $Q_2$  é 100 vezes menor) e  $\alpha$  é menor que 1, o efeito do  $Q_2\alpha$  é desprezível comparado com  $Q_1(1-\alpha)$  até quando  $1-\alpha$  torna-se pequeno o suficiente para ser da mesma ordem de grandeza que  $Q_1$ .

A quantidade  $Q_1(1-\alpha) + Q_2\alpha$  pode ser aplicável não somente para as seringas mas para outras intervenções cujos objetivos sejam de reduzir transmissão por contato, que é adotado no nível  $\alpha$  e reduz a transmissão de  $Q_1$  para  $Q_2$ . Por exemplo, a mesma lógica pode ser aplicada para outras práticas. Quando os grupos estão conectados, uma solução aproximada pode ser encontrada. Assumindo que ambos os equilíbrios existentes, local  $I_n$  e global  $\sum I_n$ , considerando o compartilhamento com estranhos para ser menor que o compartilhamento com o grupo, o valor do equilíbrio para o grupo é alcançado quando:

$$0 = (Q_1(1-\alpha) + Q_2\alpha)G_n(D_n - I_n)\left(Ci_n\frac{I_n}{D_n} + Co_n\frac{\sum I_n}{\sum D_n}\right) - rI_n \quad (14)$$

A equação (14) não oferece uma solução imediata para  $I(\infty)_n$  de forma fechada por causa do termo  $\sum I(t)_n$ . Entretanto, a solução é possível por meio iterativo. Quando todos  $Co_n$  são pequenos isto será uma situação próxima ao do caso das comunidades não conectadas.

Os resultados mostraram que quando todos os compartilhamentos envolveram HDSS, a prevalência do HIV pode atingir até 50% na população em 17 anos. Quando 10% dos compartilhamentos envolveram HDSS, a prevalência caiu gradualmente entre 12% e 10%, onde esta se estabilizou. Quando somente 5% ou 0% das exposições envolveram HDSS, o espalhamento do HIV teve uma taxa mais lenta do que indivíduos HIV positivos serem removidos da população, então a prevalência decresceu gradativamente. Entretanto, mesmo uma proporção relativamente pequena (10%) de exposições envolvendo HDSS é suficiente para sustentar uma epidemia na população de usuários de drogas injetáveis.

Como a proporção de seringas compartilhadas envolvendo HDSS influencia o curso da prevalência do HIV nas populações de alto e baixo risco dos usuários de drogas, respectivamente, foram usados 16% e 8% da prevalência inicial na população de baixo risco e alto risco, respectivamente, e a média de todas as prevalências igual a 12%.

A prevalência do HIV no seu estado estável cresceu com a proporção de HDSS, e para a população de alto risco e baixo risco atingiu 80% e 20% respectivamente. Na população de baixo risco, quando 100% dos usuários de drogas injetáveis usaram HDSS, a prevalência do HIV subiu lentamente e progressivamente até cerca de 17% em cerca de 17 anos. Entretanto, quando 50% das exposições envolveram HDSS, a prevalência de HIV permaneceu baixa e estável em 6%, enquanto a prevalência de HIV decresceu gradualmente quando 10% ou menos da população envolvida utilizou HDSS. As simulações sugeriram que mesmo uma porcentagem pequena de exposições envolvendo HDSS pode aumentar drasticamente o espalhamento do HIV, especialmente na população de alto risco. Os resultados das simulações atuais levantam

a possibilidade que a proporção relativa de usuários de drogas usando HDSS e LDSS em uma área pode ajudar a explicar a grande diferença geográfica na prevalência do HIV entre os usuários de drogas que tem sido observadas e não há explicação adequada para a diferença no comportamento do risco de adquirir o HIV.

As limitações deste estudo são que os modelos não consideraram os efeitos do comportamento sexual, o qual tem mostrado sustentar as epidemias de HIV independentemente das transmissões relatadas por injeções. Outra importante limitação é a falta de dados empíricos na realidade e probabilidades relativas à transmissão do HIV associados com a carga viral exposta. Devido ao objetivo da pesquisa, a qual é mostrar o efeito relativo entre os diferentes tipos de seringa, o modelo é simples e focado para ilustrar o objetivo.

Dado que a HDSS retêm 1000 vezes mais sangue depois de enxaguar do que a LDSS, é plausível que o tipo de seringa influencie na transmissão do HIV entre os usuários de drogas. As teorias computacionais apresentadas sugerem que as injeções relatadas da epidemia de HIV podem ser comumente controladas em áreas ou populações onde 95% ou mais dos usuários de drogas utilizem LDSS. Diferenças nos tipos das seringas usadas por UDI em diferentes estudos podem também contribuir para inconsistentes associações entre os riscos do comportamento de injeções e da prevalência de HIV que foi observada. Os envolvidos nas campanhas de prevenção do HIV podem desejar encorajar os UDI a usar LDSS, se possível, e desencorajar o uso de HDSS. Reduzindo o uso de HDSS pode ser reduzido a transmissão do HIV sem alterar a frequência de seringas compartilhadas.

### 3 Conclusões

Cada modelo matemático revisado da transmissão do HIV, a partir do compartilhamento de agulhas infectadas, apresenta distinções, como divisões de populações diferentes, dinâmicas diferentes e alguns com métodos de soluções diferentes. Verificou-se que os dois primeiros modelos dividem em duas as populações, uma de usuários ou compartilhadores e a outra população de agulhas. Para o terceiro modelo existe apenas a população de usuários que são divididas entre os níveis de risco (alto e baixo) e também pelo tamanho dos grupos de compartilhamento. Os modelos [6] e [7] apresentam sistemas de equações diferenciais ordinários que descrevem a dinâmica do modelo, enquanto que [8] apresentam um modelo matemático estocástico. Alguns valores de parâmetros e taxas variam entre os modelos, como por exemplo a probabilidade de transmissão do HIV. Esta variação pode ser justificada devido às diferentes hipóteses presentes em cada um dos modelos.

O estudo dos trabalhos apresentados proporcionou novas ideias para as modificações necessárias no modelo matemático epidemiológico da Anemia Infecciosa Equina com transmissão iatrogênica que se pretende elaborar, com base em [5]. As informações apresentadas com relação aos parâmetros, como a probabilidade de transmissão do vírus dado pelo contato com agulha contaminada, serão essenciais para estimativas de parâmetros do novo modelo. O cuidado com os tipos de agulha a serem utilizadas não era algo pensado anteriormente, mas criou-se a oportunidade de investigar tal ponto, favorecendo a melhora do modelo e o tornando mais próximo da realidade.

### 4 Agradecimentos

O autor agradece ao CNPq pelo suporte por meio da concessão da bolsa PIBIC (Proc. 158587/2011-1).



## Referências

- [1] M. Kretzschmar and L. Wiessing, “New challenges for mathematical and statistical modeling of hiv and hepatitis c virus in injecting drug users,” *AIDS*, vol. 22, p. 1527–1537, 2008.
- [2] E. Gir, F. P. P. Costa, and A. M. Silva, “A enfermagem frente a acidentes de trabalho com material potencialmente contaminado na era hiv.,” *Rev. Esc. Emf. USP*, vol. 32, no. 3, pp. 262–272, Outubro, 1998.
- [3] R. A. M. S. Silva, A. T. M. de Barros, A. A. C. Neto, N. Lopes, V. M. C. Cortada, T. M. de Souza Monteiro Matsuura, O. Feldens, A. E. Mori, J. M. S. A. A. de Paula Santos, and O. Bandini, “Programa de prevenção e controle da anemia infecciosa equina no pantanal sul-mato-grossense,” boletim de pesquisa e desenvolvimento, Embrapa Pantanal, Dezembro 2004.
- [4] R. A. M. S. Silva, U. G. P. Abreu, and A. T. M. de Barros, “Anemia infecciosa equina: epizootiologia, prevenção e controle no pantanal,” documentos, Embrapa Pantanal, 2001. Disponível em <http://www.cpap.embrapa.br/publicacoes/online/CT29.pdf>.
- [5] A. P. D. Marques, “Epidemiologia matemática da anemia infecciosa equina.,” 2012. Projeto Supervisionado 1º semestre de 2012 - IMECC - Unicamp. Disponível em [http://vigo.ime.unicamp.br/Projeto/2012-1/ms777/ms777\\_Ana.pdf](http://vigo.ime.unicamp.br/Projeto/2012-1/ms777/ms777_Ana.pdf).
- [6] J. B. Homer and C. L. S. Clair, “A model of hiv transmission through needle sharing,” *Interfaces*, vol. 21, no. 3, pp. 26–49, 1991.
- [7] E. H. Kaplan and R. Heimer, “A model-based estimate of hiv infectivity via needle sharing,” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 5, no. 11, pp. 1116–1118, 1992.
- [8] G. V. Bobashev and W. A. Zule, “Modeling the effect of high dead-space syringes on the human immunodeficiency virus (hiv) epidemic among injecting drug users,” *Addiction*, vol. 105, p. 1439–1447, 2010.