UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação
Departamento de Engenharia da Computação e Automação Industrial

Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta

Rosana Sueli da Motta Jafelice
Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomide
Co-orientadores: Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros
Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Engenharia Elétrica, na área de Automação.

Banca Examinadora:
Prof. Dr. Fernando Gomide - FEEC/UNICAMP
Prof. Dr. Takashi Yoneyama - ITA
Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki - FCM/UNICAMP
Prof. Dr. Laércio Luís Vendite - IMECC/UNICAMP
Prof. Dr. Márcio Luiz de Andrade Netto - FEEC/UNICAMP
Prof. Dr. Fernando José Von Zuben - FEEC/UNICAMP

Tese de Doutorado
Campinas - S.P.
Dezembro - 2003

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA (BAE)-UNICAMP.

J18m

Jafelice, Rosana Sueli da Motta

Modelagem fuzzy para dinâmica de transferência de soropositivos para HIV em doença plenamente manifesta / Rosana Sueli da Motta Jafelice.– Campinas, SP:[s.n.], 2003.

Orientador: Fernando Gomide, Laécio Carvalho de Barros e Rodney Carlos Bassanezi

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação

1. Modelos matemáticos. 2. Conjuntos difusos. 3. HIV (Vírus). 4. AIDS (Doença) 5. Epidemiologia. I. Gomide, Fernando, II. Barros, Laécio Carvalho de. III. Bassanezi, Rodney Carlos. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. IV. Título.

Dedicatória
A Deus, que guiou mais uma etapa da minha vida.
Ao meu amor Luís Fernando.
Aos meus queridos filhos Mateus e Lucas.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Gomide e meus co-orientadores Prof. Dr. Laécio Carvalho de Barros e Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi, pela minha iniciação como pesquisadora e pela confiança que me passaram no desenvolvimento deste trabalho.

À mamãe e ao papai que sempre me incentivaram a estudar e ter uma profissão, apesar do papai hoje estar descansando ao lado de Deus.

À minha irmã Roseli, ao Adyr, a Caroline e a Tia Neide por terem me dado amor, carinho e incentivo em todos os momentos.

À Profa. Dra. Rosinês Luciana da Motta Bechara e ao Prof. Dr. Marcelo Adib Bechara que além do carinho de irmã e cunhado, me ajudaram com seus conhecimentos biológicos.

Aos amigos do IMECC, em especial a Patrícia Nunes e o Sérgio Ventura por terem sido meus anjos da guarda, nos problemas computacionais e na amizade constante.

Aos amigos do LCA, em especial a Giselle, Virgínia e a Ivana pelo apoio e amizade que demonstraram por mim.

Ao meu sogro Domingos Jafelice pelas correções tão precisas da gramática deste trabalho.

Aos professores da Faculdade de Matemática da Universidade Federal de Uberlândia pela confiança que depositaram em meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki que dispendeu horas de seu trabalho, me dando informações da AIDS e dos seus pacientes para realização deste trabalho.

Ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, em especial aos funcionários do Laboratório de AIDS e Informática pelas informações fornecidas para esta pesquisa.

À CAPES pelo suporte financeiro.

Resumo

A AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) é uma síndrome proveniente de um processo de imunodeficiência decorrente de infecção pelo HIV que se tornou um problema mundial de saúde. Este trabalho apresenta um modelo matemático que descreve a evolução de uma população HIV positiva (assintomática), para a manifestação da AIDS (sintomática). Tal modelo é dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias, cuja taxa de transferência, λ, da população assintomática para a sintomática, é um parâmetro fuzzy que depende da carga viral e do nível de $CD4+$ dos indivíduos infectados. A partir deste modelo, determinamos a esperança fuzzy da população assintomática para grupos populacionais com características específicas. A esperança fuzzy da população assintomática é determinada supondo, inicialmente, que a taxa de transferência depende apenas da carga viral e posteriormente do nível de $CD4+$. Determinamos também a esperança fuzzy da população sintomática supondo a taxa de transferência dependendo da carga viral e do nível de $CD4+$. O modelo não considera tratamento dos indivíduos HIV-positivos. Por ser necessário obter soluções para o modelo proposto, sugerimos também um método para encontrar uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de uma equação diferencial autônoma. Além disso, iniciamos um estudo para caracterizar a taxa de retorno γ de uma população sintomática para assintomática. Supõe-se que esta taxa é dependente da carga viral e do nível de $CD4+$. Neste caso admite-se que a população recebe tratamento com terapia anti-retroviral. A modelagem desta taxa de retorno, assim como a de transferência, foi feita utilizando informações de especialistas da área.

Abstract

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) is a syndrome proceeding from the process of immunodeficiency resulting from infection HIV which became a world wide problem of health. This work suggests a mathematical model of the evolution of HIV positive population for manifestation of AIDS. The model is given by an ordinary differential equation system, whose transference rate, λ, from asymptomatic population to symptomatic, is a fuzzy parameter that depends on the viral load and on the $CD4+$ level of the infected individuals. In this model, we determine the fuzzy expectancy of the asymptomatic population for specific population groups. The fuzzy expectancy of the asymptomatic population is calculated with the transference rate depending only on viral load and, posteriorly, depending on the $CD4+$ level. We also find the fuzzy expectancy of the symptomatic population with the transference rate depending on the viral load and the $CD4+$ level. We do not consider treatment with anti-retroviral therapy in the model. To provide solutions for the model, we suggest a method to find a solution of a non-autonomous differential equation from an autonomous equation. We also begin the study of the return rate γ from the symptomatic to asymptomatic population, and suppose that it depends on the viral load and $CD4+$ level. In this case we assume that the population is under treatment with anti-retroviral therapy. As in the case of transference rate, the model of the return rate is developed using expert knowledge.

Sumário

Agradecimentos **iii**

Resumo **iv**

Notação **xi**

Lista de Figuras **xii**

Lista de Tabelas **xvii**

1 Introdução **1**

1.1 **Motivação** 1

1.2 **HIV - Vírus de Imunodeficiência Humana** 4

1.3 **Modo de Ação do HIV** 4

1.4 **Aspectos Clínicos** 7

1.5 **Tratamento** 8

1.6 **Objetivos e Organização** 10

2 Conjuntos Fuzzy **13**

2.1 **Introdução** 13

2.2 **Conjunto Fuzzy** 15

2.3 **Operações entre Conjuntos Fuzzy** 17

2.4 **Níveis de um Conjunto Fuzzy** 18

2.5 **Números Fuzzy** 18

2.6 **Operações Aritméticas com Números Fuzzy** . . . 19
2.7 **Relações Fuzzy** . . . 20
2.8 **Regras e Inferência Fuzzy** . . . 22
2.9 **Princípio de Extensão** . . . 24
2.10 **Sistemas Baseados em Regras Fuzzy** . . . 26
2.11 **Esperança Fuzzy** . . . 31
2.12 **Resumo** . . . 32

3 Modelos Clássicos da Dinâmica do HIV **33**
3.1 **Introdução** . . . 33
3.2 **Modelo de Transferência de Assintomático para Sintomático** . . . 34
3.3 **Modelo Macroscópico Determinístico para a Propagação do HIV numa População** . . . 37
3.4 **Modelos Microscópicos** . . . 40
3.5 **Resumo** . . . 47

4 Conversão de Assintomático para Sintomático: Modelos Fuzzy com λ Dependendo da Carga Viral **49**
4.1 **Introdução** . . . 49
4.2 **Informações Médicas sobre HIV** . . . 50
4.3 **Taxa de Transferência Dependendo da Carga Viral v** . . . 58
4.3.1 **Base de Regras para as Variáveis: Nível de $CD4+$, Carga viral V e Taxa de Transferência Λ** . . . 58
4.3.2 **Simulações para Estimar $\lambda = \lambda(v, c)$** . . . 61
4.3.3 **Modelagem da Taxa de Transferência λ** . . . 66
4.3.4 **Esperança Fuzzy da População Assintomática** . . . 67
4.3.5 **Comparação entre: Esperança Fuzzy da População Assintomática; População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal; e População Assintomática com a Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência** . . . 72

4.3.6 **Crítica ao Modelo com Taxa de Transferência Dependendo Apenas de v** . . . 75
4.4 **Resumo** . . . 75

5 Conversão de Assintomático para Sintomático: Modelos Fuzzy com λ Dependendo do Nível de $CD4+$ e da Carga Viral **77**
5.1 **Introdução** . . . 77
5.2 **Taxa de Transferência Dependendo do $CD4+$** . . . 78
5.2.1 **Variáveis Lingüísticas e Base de Regras** . . . 78
5.2.2 **Esperança Fuzzy da População Assintomática** . . . 84
5.2.3 **População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal** . . . 89
5.2.4 **Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência** . . . 90
5.2.5 **Comparação entre: Esperança Fuzzy da População Assintomática; População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal ; e População Assintomática com a Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência** . . . 92
5.2.6 **Conclusão** . . . 93
5.3 **Taxa de Transferência Dependendo da Carga Viral e do $CD4+$ como Função da Carga Viral** . . . 93
5.3.1 **Esperança Fuzzy para a População Sintomática** . . . 97
5.3.2 **Esperança Fuzzy da População Sintomática e Dados Reais** . . . 100
5.3.3 **Conclusão** . . . 102
5.4 **Resumo** . . . 103

6 Metodologia para Determinar a Evolução da População HIV Assintomática **105**
6.1 **Introdução** . . . 105
6.2 **O Princípio de Extensão e o Modelo de Evolução da Manifestação da AIDS** . . . 106
6.2.1 **Extensão de Zadeh $\widehat{x}_t(\widehat{\lambda}(\rho))$** . . . 107

6.2.2 **Extensão de Zadeh $\widehat{x_t \circ \lambda(\rho)}$** . . . 110
6.2.3 **Conclusão** . . . 113
6.3 **Motivação para Determinar a Evolução da População HIV Assintomática** . . . 113
6.4 **Método para Encontrar a Solução do Modelo da População HIV Assintomática.** . . . 116
6.4.1 **Solução do Modelo Microscópico com Valor Inicial Fuzzy** . . . 118
6.4.2 **Solução Obtida a partir do Princípio de Extensão** . . . 118
6.4.3 **Defuzzificação da Solução** . . . 121
6.5 **Justificativa do Método** . . . 122
6.6 **Comparando a Solução Fuzzy com os Dados Reais** . . . 124
6.7 **Resumo** . . . 124

7 Conclusão e Trabalhos Futuros **125**
7.1 **Conclusão** . . . 125
7.2 **Trabalhos Futuros** . . . 126
7.2.1 **Modelo Fuzzy de Evolução da Manifestação da AIDS com Tratamento** . . . 127
7.2.2 **Extensão de Zadeh para uma Faixa** . . . 145
7.2.3 **Extensão Cilíndrica para Determinar o Conjunto Fuzzy para $CD4+$** . . . 146
7.2.4 **Influência da AIDS na Expectativa de Vida de uma População** 148

Apêndice **151**

A Funções $H(\alpha)$ e $H_1(\alpha)$ **151**
A.1 **Cálculo de $H(\alpha)$** . . . 151
A.2 **Cálculo de $H_1(\alpha)$** . . . 154

Apêndice **157**

B Funções $H_2(\alpha)$, $H_3(\alpha)$ e $H_4(\alpha)$ **157**

B.1 **Cálculo de $H_2(\alpha)$** 157

B.2 **Cálculo de $H_3(\alpha)$** 160

B.3 **Cálculo de $H_4(\alpha)$** 161

Bibliografia **165**

Índice de Autores **169**

Notação

x Fração da população assintomática.

y Fração da população sintomática.

λ Taxa de transferência da população assintomática para sintomática.

γ Taxa de transferência da população sintomática para assintomática.

v Carga viral.

c Nível de $CD4+$.

t Tempo.

$\mathbb{R}$ Conjunto dos números reais.

$\mathbb{N}$ Conjunto dos números naturais.

$\mathcal{U}$, $\mathcal{U}_1$,$\mathcal{U}_2$... $\mathcal{U}_n$ Conjuntos universos.

X, X_1, X_2,..., X_n, Y Conjuntos universos.

$x\ s\ y$ Norma triangular do tipo OR (x $s-$norma y).

$x\ t\ y$ Norma triangular do tipo AND (x $t-$norma y).

$\wedge$ $t-$ norma min.

$\mathcal{F}(\mathcal{U})$ Conjunto de todos os conjuntos fuzzy de $\mathcal{U}$.

u_A Função característica de A.

μ Medida fuzzy.

$FEV(.)$ Valor esperado fuzzy.

$\widehat{x_t}$ Extensão de Zadeh de x_t para t fixo.

$\widehat{\lambda}$ Extensão de Zadeh de λ.

$x_t \circ \lambda$ Função composta de x_t com λ para t fixo.

$\widehat{x_t \circ \lambda}$ Extensão de Zadeh de $x_t \circ \lambda$ para t fixo.

Lista de Figuras

1.1 Estrutura do HIV. 1. Envelope proteico formado por gp120 e gp41; 2. Cápsula proteica interna formada pela proteína p17; 3. Membrana formada pela proteína p24 e 4. Material genético formado por RNA e proteínas. 5

1.2 Representação do momento em que o HIV está infectando a célula (Saag, 1995). 6

1.3 HIV infectando a célula. 6

1.4 Esquema da história natural da infecção do HIV (Coutinho et al., 2001), (Perelson e Nelson, 1999) e (Saag, 1995). 9

2.1 Conjunto fuzzy dos números naturais 'pequenos'. 16

2.2 Ponto fuzzy ou grânulo em $X \times Y$. 22

2.3 Intersecção da extensão cilíndrica A_c com a relação F. 23

2.4 Projeção de I sobre Y 24

2.5 Princípio de extensão. 25

2.6 Sistemas baseados em regras fuzzy. 26

2.7 Método de Mamdani com composição *max-min*. 29

2.8 Método de Takagi-Sugeno. 30

3.1 Taxa de variação da proporção da população de infectados que desenvolveu AIDS pelo HIV (através de transfusão de sangue), a partir do tempo t=0. Para os dados de (Peterman et al., 1985) o melhor ajuste fornece $a = 0.237 anos^{-1}$ para o modelo (3.4). 36

3.2 Soluções do modelo associado ao sistema de equações (3.1). 36

3.3 Evolução da doença de acordo com o sistema de equações em (3.5). 39

3.4 Proporção de indivíduos soropositivos e a proporção de indivíduos com manifestação plena da doença. 39
3.5 Dinâmica do HIV. 40
3.6 Solução numérica do sistema (3.7). 42
3.7 Plano de fase entre carga viral (v) e células não infectadas (n) 44
3.8 Gráfico das células não infectadas de $CD4+$ em função de v 44
3.9 Inibidor da transcriptase reversa do HIV. 45
3.10 Solução Numérica do sistema com tratamento de transcriptase reversa do HIV. 45
3.11 Inibidor da protease do HIV. 46
3.12 Variando os parâmetros do sistema (3.6). 46

4.1 Taxa de transferência $\lambda(t)$. 55
4.2 Taxa de transferência de acordo com as informações da Saúde Pública. 55
4.3 Base de regras fuzzy. 59
4.4 Funções de pertinência para carga viral(V). 59
4.5 Funções de pertinência para o nível de $CD4+$. 60
4.6 Funções de pertinência para taxa de transferência (Λ). 60
4.7 Representação da aproximação de Λ via Mamdani. 61
4.8 Solução x do modelo (4.3). 62
4.9 Solução y do modelo (4.3). 63
4.10 Função $\lambda = \lambda(v, c)$. 64
4.11 λ em função da carga viral ($c = 1$). 65
4.12 λ em função da carga viral ($c = 1$). 65
4.13 Taxa de transferência λ em função de v. 66
4.14 Função de pertinência adotada para os conjuntos fuzzy associados à V. 67
4.15 Carga viral *baixa*. 70
4.16 Carga viral *alta*. 70
4.17 Carga viral *média*. 71
4.18 A função $H(\alpha)$. 71

5.1 Base de regras fuzzy. 79
5.2 Funções de pertinência da carga viral (V). 79
5.3 Funções de pertinência do nível de $CD4+$ 80
5.4 Funções de pertinência da taxa de transferência (Λ). 80
5.5 Valores da taxa de transferência defuzzificados. 81
5.6 λ como função do $CD4+$ ($v = 0.1$). 82
5.7 λ como função da carga viral ($c = 1$). 82
5.8 Taxa de transferência λ em função de c. 83
5.9 Função de pertinência adotada para c. 84
5.10 Nível de $CD4+$ *baixo*. 86
5.11 Nível de $CD4+$ *alto*. 86
5.12 Nível de $CD4+$ *médio*. 87
5.13 A função $H_2(\alpha)$. 88
5.14 Taxa de transferência para os valores $c(v)$, sua projeção e aproximação. 94
5.15 Gráfico da função $\lambda(v, c)$. 95
5.16 O conjunto fuzzy para $CD4+$ encontrado via o princípio de extensão. 96
5.17 O produto cartesiano $\rho \times M$. 96
5.18 Intersecção entre o grafo de $c(v)$ e o produto cartesiano dos conjuntos fuzzy para V e $CD4+$. 97
5.19 Ajuste por quadrados mínimos de $v(t)$. 101
5.20 Comportamento da taxa de transferência no tempo. 102
5.21 Fronteiras de $FEV[y]$, o valor esperado fuzzy da população sintomática, modelo de Anderson, e dados reais. 103

6.1 Taxa de transferência λ em função do $CD4+$. 108
6.2 Função de pertinência adotada para c. 108
6.3 Funções de pertinência de λ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*. 111
6.4 Funções de pertinência de $x(\widehat{\lambda}(\rho))$ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*. 111
6.5 Funções de pertinência de $\widehat{x_t \circ \lambda}$ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*. 113

6.6 Aproximação da taxa de transferência para os valores de $c(v)$ e sua projeção no plano $CD4+$. 114
6.7 Método para encontrar a solução da população HIV assintomática. 117
6.8 Função de pertinência para C_0. 118
6.9 Solução $c(t)$ para $c_0 \in supp(C_0)$. 119
6.10 Solução fuzzy C_t em $t = 3$ e $t = 5$. 119
6.11 W_t em $t = 3$. 120
6.12 Grau de pertinência da proporção da população assintomática em cada instante de tempo t. 120
6.13 Solução da população fuzzy $x_t(C_t)$. 121
6.14 Comparação entre a solução defuzzificada e os dados reais. 123
6.15 $\lambda(c(t))$. 123

7.1 Contribuições do trabalho. 126
7.2 Base de Regras Fuzzy. 130
7.3 Funções de pertinência da carga viral (V). 131
7.4 Funções de pertinência do nível de $CD4+$ 131
7.5 Funções de pertinência de taxa de retorno (Γ). 132
7.6 A taxa de retorno γ em função da carga viral (v). 132
7.7 A taxa de retorno γ em função do nível de $CD4+$ (c). 133
7.8 Taxa de retorno γ de quatro pacientes. 136
7.9 Trajetórias de $x(t)$ e $y(t)$. 136
7.10 Trajetórias de $x(t)$ e $y(t)$ com $\gamma > \lambda$. 137
7.11 Funções de pertinência da adesão ao tratamento A 138
7.12 Funções de pertinência de taxa de transferência (Λ). 139
7.13 Base de regras fuzzy para Λ com adesão inadequada. 139
7.14 Base de regras fuzzy para Γ. 140
7.15 Base de regras fuzzy para Λ. 140
7.16 Base de regras fuzzy para Γ. 141
7.17 A taxa de transferência λ em função da carga viral (v) 141

7.18 A taxa de transferência λ em função do nível de $CD4+$ (c) 142
7.19 A taxa de transferência λ em função da adesão ao tratamento (a) 142
7.20 A taxa de retorno γ em função da carga viral (v). 143
7.21 A taxa de retorno γ em função do nível de $CD4+$ (c). 143
7.22 A taxa de retorno γ em função da adesão ao tratamento (a). 144
7.23 Extensão de Zadeh para uma faixa. 145
7.24 Extensão cilíndrica V_c com base na distribuição da carga viral na população. . 146
7.25 Faixa com os graus de pertinência F^*. 147
7.26 Superfícies V_c e F^*. 147
7.27 Intersecção I projetada no eixo $CD4+$. 148
7.28 Grau de influência da AIDS, $\phi(v)$ e a curva $c(v)$ obtida do modelo (3.7), no plano $v \times c$. 149

A.1 Carga viral *média*. 152

B.1 Nível de $CD4+$ *médio*. 158

Lista de Tabelas

3.1 Parâmetros do modelo (3.5). 38

3.2 Condições iniciais. 38

3.3 Parâmetros do modelo (3.7). 41

3.4 Condições iniciais. 42

4.1 Recomendações para início da terapia anti-retroviral. 53

4.2 Manifestações clínicas que caracterizam imunodeficiência moderada e grave em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV comprovado laboratorialmente. 54

7.1 Resultados dos exames de carga viral (cópias/ml) e nível de $CD4+$ (celúlas/mm^3) não estão normalizados. 134

7.2 Valores da taxa de retorno γ de sintomático para assintomático. 135

Capítulo 1

Introdução

1.1 Motivação

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, como uma nova doença que compromete o sistema imunológico. É uma síndrome proveniente de um processo de imunodeficiência decorrente de infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). Os meios de transmissão cientificamente comprovados são: relações sexuais com portadores de HIV; transfusão de sangue contaminado; uso de seringas ou materiais cirúrgicos contaminados; via placenta, leite materno e pelo contato entre mucosas.

Nos últimos vinte anos, desde que foi identificado, a infecção pelo HIV transformou-se em uma epidemia de projeção mundial. De acordo com os dados estimados pela Organização Mundial de Saúde (Dezembro 2001) existem 40 milhões de pessoas vivendo com AIDS, sendo que destes, 28.1 milhões são africanos. Hoje a moléstia atingiu tal magnitude, indicando-nos que nos deparamos com mais um problema biológico, de grande repercussão social e econômica.

O vírus pertence a uma grande família de retrovírus, da qual fazem parte o HIV1 e o HIV2, com vários subtipos para cada um deles, detectados em indivíduos infectados de diferentes regiões geográficas. Classificam-se, assim, os isolados de HIV1 em dois grupos, M (*major*) e O (*outlier*). No grupo M, identificam-se nove subtipos (A,B,C,D,E,F,G,H e I), e no grupo O, apenas um. Em relação ao HIV2 descrevem-se cinco subtipos:A,B,C,D e E. No Brasil, por

exemplo, 90% dos portadores possuem o HIV1B.

Os testes padrão que indicam a contaminação podem ser baseados tanto na presença de anticorpos séricos[1] anti-HIV, quanto na detecção direta do vírus. Utiliza-se para diagnóstico da infecção pelo HIV o método de ELISA (Enzime-linked immunosorbent assay). Contudo, como tal teste é muito sensível, utiliza-se também, o teste confirmativo de Western-blot (transferência de proteínas) que também pesquisa anticorpos. Apesar da alta sensibilidade destes testes, indivíduos recém-infectados podem permanecer soronegativos nas primeiras seis semanas.

Após a exposição e infecção, há um período latente, variável de indivíduo para indivíduo, antes de apresentar os sintomas característicos e desenvolver a doença. Esta é uma das dificuldades no combate à epidemia, pois pessoas portadoras deste mal podem transmitir a doença sem saber que estão infectadas, além da falta de dados concretos sobre a porcentagem soropositiva de uma população. Por isso, como ainda não foi descoberta uma cura definitiva para a AIDS, o único meio de combater a doença é através de medidas preventivas como: uso de preservativos nas relações sexuais; recorrência a bancos de sangue confiáveis; utilização de seringas descartáveis e materiais cirúrgicos bem esterilizados; no caso de ser mulher, realizar medidas pré-natais anti-HIV durante a gravidez e evitar amamentação ao saber que é portadora do vírus.

O desenvolvimento da doença ocorre quando, após sair do estado de latência ou incubação, o vírus passa a comandar os mecanismos celulares da célula infectada, permitindo a formação de novos vírus que provocam a destruição da célula. Devido à afinidade do HIV com as células do sistema imunológico (linfócito T CD4+), observa-se uma queda bastante acentuada da imunidade do soropositivo, além de perda de peso, deixando-o suscetível a infecções conhecidas como 'infecções oportunistas' que ocasionam a morte da pessoa.

O período de tempo entre a infecção e a manifestação da doença para casos individuais é um valor impreciso. Sabe-se que pode durar de meses a anos. Para facilitar o tratamento e acompanhar adequadamente as doenças que caracterizam a síndrome, há um sistema de classificação para pacientes infectados pelo HIV baseado nos estágios da doença.

[1] anticorpos séricos são os anticorpos presentes no soro sangüíneo e são produzidos contra agentes estranhos ao organismo.

Podem ser formulados modelos para a transmissão do HIV considerando distribuições espaciais e estratificação etária da população. Neste caso, o objetivo é estudar a dinâmica da doença para poder explicar a sua dispersão como epidemia. Outros modelos podem ser formulados para analisar a transição de estágios da doença . Nesta situação, os objetivos de caráter médico são mais evidentes. Neste trabalho, iremos nos concentrar no segundo caso.

Primeiramente, analisaremos um modelo simples para a dinâmica de conversão entre portador assintomático e portador sintomático. Em seguida apresentaremos uma modificação neste modelo, sem tratamento da doença, com o objetivo principal de incorporar as características subjetivas dos parâmetros relacionados com a evolução. Consideraremos também os modelos com tratamento, em que ocorrerá o retorno de portador de sintomático para assintomático, incorporando características subjetivas aos parâmetros relacionados neste estágio.

Assim, dadas as características da teoria de conjuntos fuzzy, desenvolvemos um modelo de evolução da AIDS entre a infecção e a manifestação da doença, ao nosso ver mais informativo que o modelo clássico (3.1).

Na última década, a literatura matemática que trata de fenômenos imprecisos tem crescido consideravelmente, principalmente no tocante à teoria de modelagem e controle, utilizada com sucesso nas áreas de Engenharia. As primeiras aplicações desta teoria em Biomatemática foi em diagnóstico médico (Sanchez, 1977) e (Sanchez e Bartolin, 1990), e nelas se concentra a maioria das aplicações da teoria de conjuntos fuzzy na medicina. Também, encontramos na literatura uma simulação que trata da epidemia de heterossexuais HIV/AIDS através de um modelo matemático fuzzy (Morio et al., 1996). Mais recentemente outros autores têm utilizado esta abordagem em problemas de epidemiologia (Ortega, 2001), (Barros et al., 2003), (Jafelice et al., 2002a), (Jafelice et al., 2003a) e (Jafelice et al., 2003b).

A necessidade de se estudar o comportamento dinâmico de epidemias é de fundamental importância no que diz respeito à sua evolução, estabilidade e controle. Porém, os modelos matemáticos tradicionais (determinísticos) que descrevem o comportamento dinâmico das epidemias não lidam com a subjetividade muitas vezes intrínseca nos fenômenos biológicos .

Nosso principal interesse, nesta área, está relacionado com o estudo de fenômenos biológicos que exibem incertezas graduais e que possam ser modelados pela teoria de conjuntos fuzzy,

introduzida por (Zadeh, 1965). Devido ao seu grande potencial de aplicação e caráter de interdisciplinaridade, tal teoria pode facilitar o trabalho do modelador e de um especialista da área e possivelmente acrescentar 'novas' informações, facilitando a análise e compreensão de algumas situações reais. Esse é o caso de propagação, controle de epidemias e estudo de doenças como a AIDS, em que se têm apenas informações parciais, dadas lingüisticamente.

1.2 HIV - Vírus de Imunodeficiência Humana

Trata-se de um retrovírus esférico, isto é, um vírus contendo RNA(ácido ribonucléico) que se replica em uma célula hospedeira. No citoplasma da célula hospedeira, o material genético viral (RNA) sofre ação da enzima transcriptase reversa e transforma-se em DNA. Este DNA viral possui a capacidade de penetrar no núcleo da célula infectada e incorporar-se ao DNA dela.

A Figura 1.1, mostra a estrutura do vírus HIV. Este vírus encapsulado tem um envelope proteico, constituído por duas proteínas principais: uma maior, a gp120, que forma botões na superfície, e outra menor, a gp41, conforme Figura 1.1.1; que juntas formam o conjunto gp160. Dentro deste envelope proteico, o vírus possui uma cápsula interna, formada pela proteína p17, Figura 1.1.2. No interior desta cápsula interna, existe uma membrana formada pela proteína p24 que envolve o material genético, o RNA, Figura 1.1.3. Nesta cápsula interna, encontram-se junto com o RNA, três proteínas importantes: Transcriptase Reversa, Integrase e Protease, Figura 1.1.4.

1.3 Modo de Ação do HIV

Atingindo a corrente sangüínea, o HIV lança seu ataque principalmente contra os linfócitos T, do tipo CD4+. Tal preferência decorre do fato de que a proteína periférica do vírus gp120 encaixa-se na proteína CD4+, um receptor específico presente na membrana de certas células do sistema imunológico. Os linfócitos T são os que possuem em maior quantidade a proteína

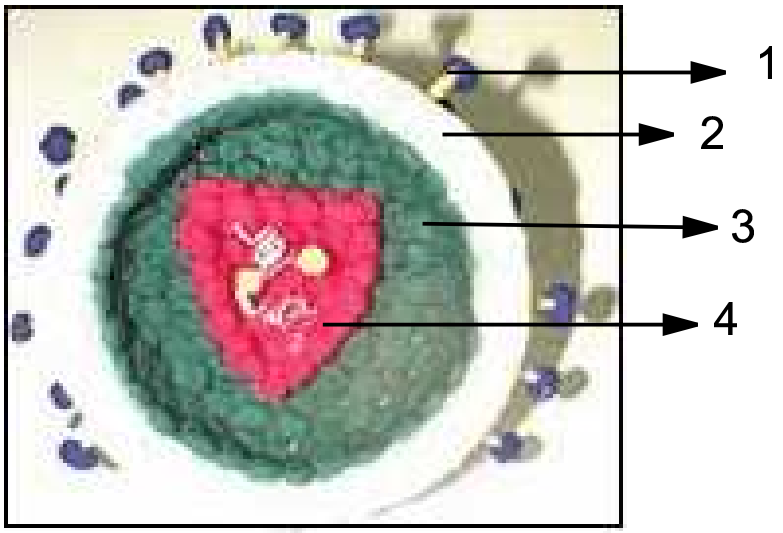

Figura 1.1: Estrutura do HIV. 1. Envelope proteico formado por gp120 e gp41; 2. Cápsula proteica interna formada pela proteína p17; 3. Membrana formada pela proteína p24 e 4. Material genético formado por RNA e proteínas.

CD4+. A parte externa da proteína transmembrânica do HIV, gp41, liga-se com o receptor F da superfície da célula com o propósito específico de fusão. Cada receptor pode permitir a entrada do vírus na célula, mas o trabalho das duas proteínas torna este processo mais eficiente. Nas Figuras 1.2 e 1.3 é apresentada uma ilustração esquemática do HIV no momento em que infecta a célula. O tempo de vida do HIV é muito curto. Em média, a cada três a sete dias uma nova geração de provírus é formada no organismo humano; informação dada pelo médico Dr. Francisco Hideo Aoki, Chefe do Laboratório de AIDS, professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Quando a cápsula do vírus faz contato com a membrana da célula hospedeira, logo é injetado o RNA-viral. No citoplasma, com auxílio da Tanscripitase-Reversa, o RNA-vírus serve de modelo para a síntese de uma cadeia de DNA que, por sua vez, serve de modelo para outra complementar, formando-se, assim, uma molécula de DNA de dupla cadeia. Esta migra para o núcleo e, por ação da Integrase, incorpora-se ao material genético da célula.

O DNA estranho, (pró-vírus), pode ficar inativo por tempo indeterminado e, com a multiplicação da célula hospedeira, cópias do mesmo são levadas para as células filhas.

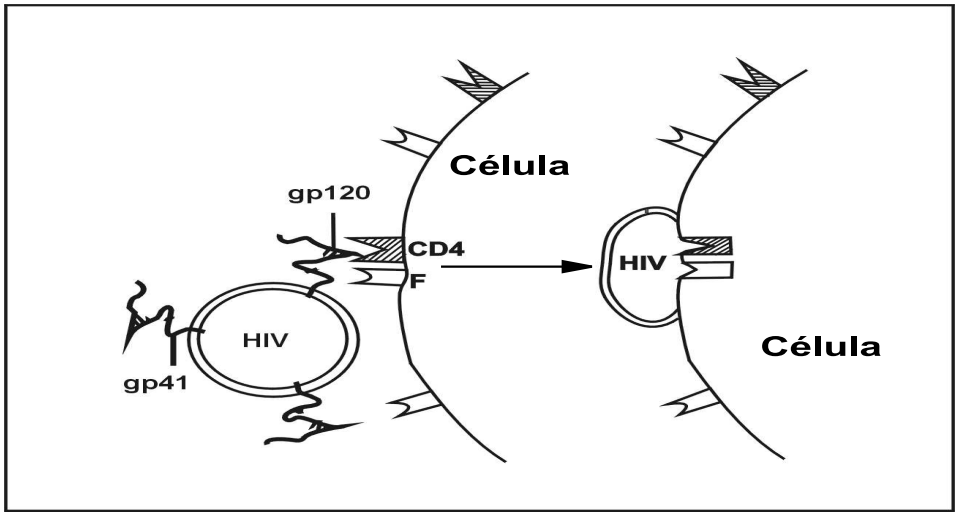

Figura 1.2: Representação do momento em que o HIV está infectando a célula (Saag, 1995).

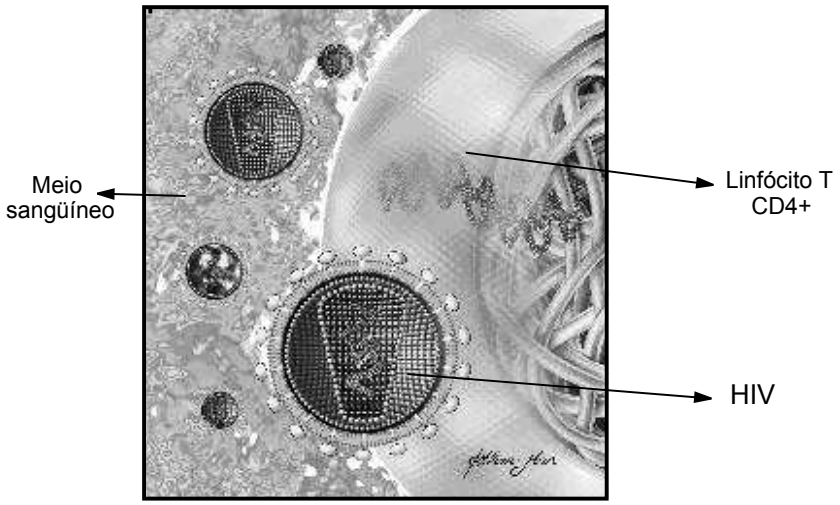

Figura 1.3: HIV infectando a célula.

Quando menos se espera, o pró-vírus ativa-se e desencadeia a síntese de novas moléculas de RNA, para a formação de novos vírus. Esse RNA, juntamente com proteases virais, orientam tanto a síntese das proteínas da cápsula como de enzimas características do vírus, seguindo-se, finalmente, a montagem de novos vírus. Assim, a célula hospedeira é destruída.

O sistema imunológico consiste de um conjunto complexo de células e moléculas que protegem nosso organismo contra infecções. Nosso organismo sofre constantes ataques de antígenos, no qual eles são compostos de elementos que podem potencialmente causar doenças. Os macrófagos localizados no fígado, baço e gânglios procuram corpos estranhos. Quando tais corpos são detectados, enviam os primeiros sinais químicos de alerta, logo reconhecidos pelos linfócitos T, do tipo CD4+, que por sua vez, fazem 'soar o alarme geral' e estimulam, a partir de citocinas, a ativação de células do sistema imunológico, os linfócitos B. Estes transformam-se em plasmócitos para a produção de anticorpos e os linfócitos CD8 (citotóxicos) reconhecem as células infectadas e as destroem. Alguns destes linfócitos B e linfócitos T ativados serão diferentemente transformados em 'células de memória'. Estes permanecerão circulando no organismo por um longo período de tempo, garantindo proteção futura ao organismo, combatendo mais rapidamente o invasor, no caso de nova infecção (Castro e Timmis, 2002). Como o HIV ataca preferencialmente os linfócitos T, do tipo CD4+, o alarme geral e a posterior ativação imunológica deixam de ser dados. O sistema de defesa não é mobilizado e o sistema imunológico perde a sua função. Os linfócitos T, do tipo CD4+, são produzidos na médula óssea e no tímo. Um indivíduo normal tem em média de 1000 cels/mm^3 a 1600 cels/mm^3 (Saag, 1995).

1.4 Aspectos Clínicos

A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas:

1. **Infecção aguda**

   A infecção aguda, também chamada de síndrome da infecção retroviral aguda ou infecção primária, ocorre em cerca de 50% a 90% dos pacientes. A história natural da infecção aguda caracteriza-se por viremia elevada, com resposta imune intensa. Durante

o pico de viremia, ocorre diminuição rápida dos linfócitos T $CD4+$, que posteriormente aumentam, mas geralmente não retornam aos níveis prévios à infecção. Os sintomas duram, em média, 14 dias. Os sintomas mais freqüentes associados à sindrome viral aguda causada pelo HIV são febre, fadiga, cefaléia, faringite, diarréia, vômito e outras. Após a fase aguda, ocorre a estabilização da viremia em níveis variáveis, definidos pela velocidade da replicação viral.

2. **Fase assintomática**

   Na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, a manifestação clínica é mínima ou inexistente. Nesta fase a história familiar, hábitos de vida, como também uma avaliação do perfil emocional e psicossocial do paciente, seu nível de entendimento e orientação sobre a doença são extremamente importantes. Vários exames laboratoriais periódicos são recomendados.

3. **Fase sintomática inicial**

   Nesta fase, várias doenças podem ocorrer devido à infecção do HIV, tendo como conseqüência a imunossupressão, como por exemplo: sudorese noturna, fadiga, emagrecimento, diarréia, sinusopatias, candíase oral, herpes simples, herpes zoster e outras.

4. **AIDS (Doenças oportunistas)**

   As doenças oportunistas associadas à AIDS são várias, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários, fungos e certas neoplasias. As doenças oportunistas mais comuns associadas à AIDS são pneumonias, candidíase, herpes simples, toxoplasmose, sarcoma da Kaposi e outras.

1.5 Tratamento

Apesar de ainda não haver cura uma vez infectado, pode-se prolongar a sobrevida do paciente. A primeira classe farmacológica a surgir, destinada ao tratamento anti-retroviral foram os inibidores da transcriptase reversa para evitar que partículas do vírus livre infectem células

de CD4+. Entre elas pode-se destacar o **AZT**, **DDI**, **DDC** até o mais recente **Abacavir**. Em seguida, foram desenvolvidos os inibidores de proteases virais como **Indinavir**, **Saquinavir**, **Ritonavir**, **Nelfinavir**, **Amprenavir** entre outros que retardam a replicação viral permitindo que o organismo reaja devidamente.

Hoje em dia as várias drogas para o tratamento visam à inibição de mais de uma função viral sendo utilizada a estratégia de associação (geralmente tripla) de classes farmacológicas com o intuito de minimizar a replicação viral a níveis indetectáveis, aumentar a resistência às mutações do vírus e de reconstruir ou preservar a competência imunológica do portador. Tais combinações (popularmente conhecidas como "coquetéis") começaram a ser utilizadas em 1996 nos EUA (final de 1996 no Brasil) e são responsáveis pelo prolongamento da sobrevida dos pacientes. A Figura 1.4 mostra o tempo de percurso da infecção do HIV em um adulto infectado, em que podemos observar que o tempo médio de infecção da AIDS é 10 anos.

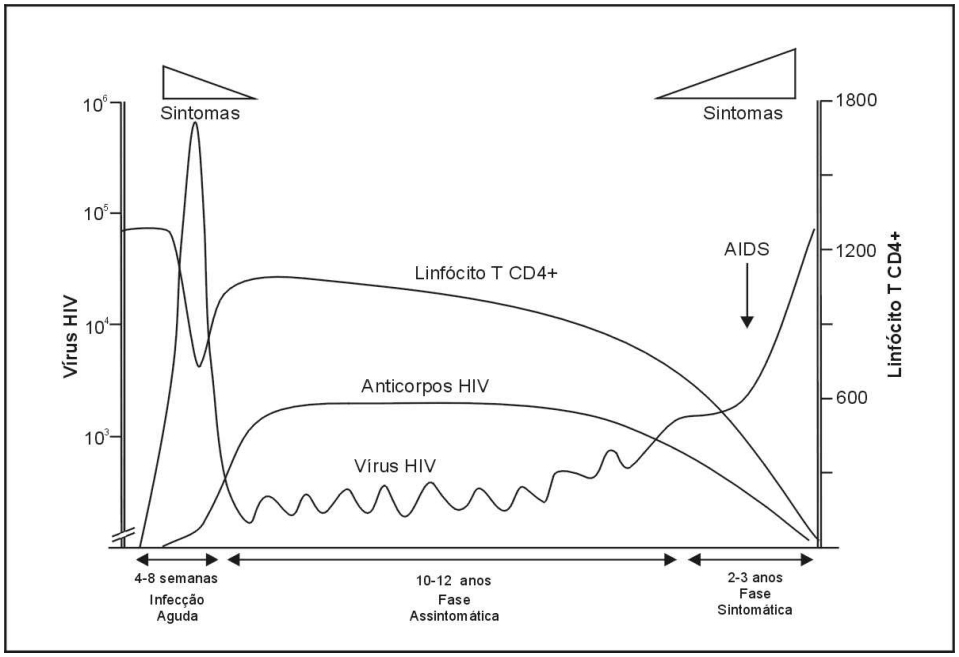

Figura 1.4: Esquema da história natural da infecção do HIV (Coutinho et al., 2001), (Perelson e Nelson, 1999) e (Saag, 1995).

1.6 Objetivos e Organização

O objetivo deste trabalho é estudar a evolução da população soropositivo para HIV para a manifestação da AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), inclusive calcular a esperança fuzzy da população assintomática. Iniciamos também o estudo da taxa de retorno da população sintomática para assintomática, quando a população recebe tratamento com terapia anti-retroviral.

Nosso principal interesse é modelar a taxa de transferência nestes estágios. Para este propósito, utilizaremos informações de especialistas para calcular a taxa de transferência, pois, esta depende fortemente da carga viral e do nível de CD4+ dos indivíduos infectados. Especialistas da área médica utilizam termos lingüísticos para caracterizar estágios da doença e para especificar o uso da terapia anti-retroviral. A teoria dos conjuntos fuzzy proporciona a estrutura formal para modelar matematicamente as descrições lingüísticas para a taxa de transferência λ usando o conhecimento do especialista. A principal diferença entre o modelo fuzzy e o clássico está no significado biológico da taxa de transferência λ.

O trabalho será organizado da seguinte forma. O capítulo 2 apresenta definições básicas da teoria dos conjuntos fuzzy e de sistemas baseados em regras fuzzy que serão utilizadas no nosso trabalho. O capítulo 3 apresenta modelos clássicos para estudar a dinâmica da AIDS. Alguns tratam da dinâmica microscópica do HIV e outros da dinâmica da população soropositivo para HIV. No capítulo 4 tratamos a dinâmica supondo que a taxa de transferência é um parâmetro fuzzy que depende da carga viral v, sem, no entanto, considerar tratamento. Em seguida calculamos a esperança fuzzy dos indivíduos assintomáticos. No capítulo 5 apresentamos o modelo fuzzy com a taxa de transferência dependendo do linfócito T, do tipo $CD4+$, também sem tratamento e calculamos a esperança fuzzy da população assintomática. A seguir, consideramos o modelo fuzzy com a taxa de transferência dependendo da carga viral e do linfócito T $CD4+$, e a partir do modelo microscópico deduzimos uma expressão do nível de $CD4+$ em função da carga viral. Obtemos a esperança fuzzy da população sintomática com a taxa de transferência dependendo apenas da carga viral. Neste caso, a esperança fuzzy é solução de uma equação diferencial não-autônoma. O capítulo 6 fornece uma metodologia para

determinar a evolução da população HIV assintomática no tempo. Esta metodologia fornece uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de quatro informações importantes: uma equação diferencial autônoma; um valor inicial fuzzy do modelo microscópico; o princípio de extensão; defuzzificação via o centro de gravidade. Finalmente, o capítulo 7 apresenta as conclusões e algumas sugestões para futuros trabalhos, e inicia a modelagem fuzzy de evolução da manifestação da AIDS com tratamento, considerando neste caso a taxa de retorno da população sintomática para assintomática. Esta taxa de retorno foi tratada como um parâmetro fuzzy que depende da carga viral e do nível de $CD4+$, sendo obtida com as informações do especialista da área da saúde.

Capítulo 2

Conjuntos Fuzzy

2.1 Introdução

Conceitos subjetivos sempre foram utilizados em nosso cotidiano. Apesar de suas incertezas, eles são transmitidos e perfeitamente compreendidos lingüisticamente entre interlocutores. É natural, por exemplo, a utilização dos termos *Carga viral é alta*, *Carga viral é média* e *Carga viral é baixa*. Apesar destes termos serem utilizados, eles têm permanecido fora da formalidade matemática tradicional.

Fixamo-nos apenas no exemplo da carga viral *alta*; uma proposta para formalizar matematicamente tal conceito poderia ter pelo menos duas abordagens. A primeira, mais clássica, distinguindo a partir de que valor que a carga viral é considerada *alta*. Por exemplo, carga viral alta são aquelas acima de 100000 cópias de RNA por ml. Observamos então que um indivíduo com carga viral 99999 não é considerado com carga viral alta. Neste caso, o conjunto está bem definido. A segunda, menos convencional, é dada de maneira que todos os indivíduos são considerados com carga viral alta, contudo com maior ou menor intensidade, ou seja, existem indivíduos que estão associados à classe de carga viral alta, com maior ou menor intensidade. É a segunda abordagem que trataremos no texto.

Durante aproximadamente 300 anos a modelagem da imprecisão e incerteza nas ciências tem sido tratada pelos modelos estatísticos. Atualmente, incerteza e imprecisão também são tratadas pela teoria de conjuntos fuzzy. Historicamente, alguns fatos que levaram ao

surgimento da teoria de conjuntos fuzzy podem ser citados. George Boole (1854) sugeriu que os axiomas fundamentais da lógica de Aristóteles, citados a seguir:

1. A não pode ser ao mesmo tempo B e não B;

2. A deve ser B ou não B;

3. A deve ser sempre A;

não eram suficientes para todos os propósitos. Em particular, o segundo dos três axiomas de Aristóteles tem recebido críticas severas. Este axioma hoje conhecido como a lei do meio excluído, era considerado uma falha, tanto que teve que ser substituído. Assim, outros pesquisadores continuaram seus estudos na direção de Boole demonstrando que a lógica binária não conseguia lidar com certas situações do mundo real.

Os fundamentos da lógica a três valores foram elaborados por volta de 1920 de forma independente por Lukasiewicz e Post. As idéias básicas eram que as afirmações não necessariamente são verdadeiras ou falsas, mas poderiam assumir um terceiro status. Lukasiewicz sugeriu que, se o verdadeiro é representado pela unidade e o falso pelo zero, então o terceiro estado deveria ter valor meio. Ele notou que não necessariamente precisaria ter uma parada em três valores diferentes e então generalizou seu trabalho para infinitos valores. A primeira sugestão para lógica multivariada foi elaborada por Zwicky (1933 - 1934). Zwicky declarou que, ao contrário do que acontece na teoria da probabilidade, a qual era baseada na lógica de dois valores de Aristóteles, as formulações da verdade científica, intrinsecamente, deveriam ser multivalores. A base desta teoria foi utilizada para o surgimento da denominada lógica fuzzy (Nguyen e Walker, 2000). Outros pesquisadores seguiram nesta direção, Black (1937) sugeriu que o grau de não exatidão deveria ser medido por uma função consistente. Kaplan e Schott (1951) desenvolveram o cálculo de classes com funções de pertinência entre 0 e 1. Finalmente, Lotfi Zadeh (1965) introduziu o conceito de conjunto fuzzy acreditando que tais conjuntos poderiam resolver de maneira natural problemas com imprecisões, isto é, poderiam ser tratados por funções de pertinência ao invés de uma variável aleatória. Zadeh (1975 - 1978) desenvolveu a teoria de possibilidade, introduzindo conjuntos fuzzy como restrições

flexíveis sobre os valores de grandezas (Rouvray, 1997). Nas próximas seções são apresentados os conceitos da teoria dos conjuntos fuzzy que utilizaremos nos capítulos posteriores.

2.2 Conjunto Fuzzy

Um *subconjunto fuzzy* F do conjunto universo $\mathcal{U}$ é definido em termos de uma função de *pertinência* u que a cada elemento x de $\mathcal{U}$ associa um número $u(x)$, entre *zero* e *um* chamado de grau de pertinência de x a F. Assim, o conjunto fuzzy F é simbolicamente indicado por sua função de pertinência

$$u_F : \mathcal{U} \rightarrow [0, 1] .$$

Os valores $u_F(x) = 1$ e $u_F(x) = 0$ indicam, respectivamente, a pertinência plena e a não pertinência do elemento x a F.

É interessante notar que um subconjunto clássico A de $\mathcal{U}$ é um particular conjunto fuzzy para o qual a função de pertinência é a função característica de A, isto é,

$$u_A : \mathcal{U} \rightarrow \{0, 1\}$$

.

Um conjunto fuzzy é normal se sua função de pertinência atinge 1 (um), isto é, existe $x \in \mathcal{U}$ tal que $u_{\mathcal{U}}(x) = 1$. Um conjunto fuzzy A é convexo se sua função de pertinência é tal que

$$u_A[\xi x_1 + (1 - \xi)x_2] \geq min[u_A(x_1), u_A(x_2)] \tag{2.1}$$

para qualquer x_1,$x_2 \in \mathcal{U}$, e $\xi \in [0, 1]$.

Exemplo 2.2.1. Considere o subconjunto fuzzy F dos números 'pequenos' (Barros e Bassanezi, 2001):

$$F = \{n \in \mathbb{N} : \ n \text{ é pequeno}\}.$$

O número 0 pertence a esse conjunto? E o número 1000? Dentro do espírito da teoria fuzzy, podemos dizer que ambos pertencem a F porém com diferentes graus de pertinência,

de acordo com a propriedade que o caracteriza. Ou seja, a função de pertinência de F deve ser 'construída' de forma coerente com o termo 'pequeno' que caracteriza seus elementos no conjunto universo dos números naturais. Uma possibilidade para a função de pertinência de F é

$$u_F(n) = \frac{1}{n+1} \tag{2.2}$$

Se esse for o caso, poderíamos dizer que o número 0 pertence a F com grau de pertinência $u_F(0) = 1$, enquanto 1000 pertence a F com grau $u_F(1000) = 0,0011$, veja Figura 2.1.

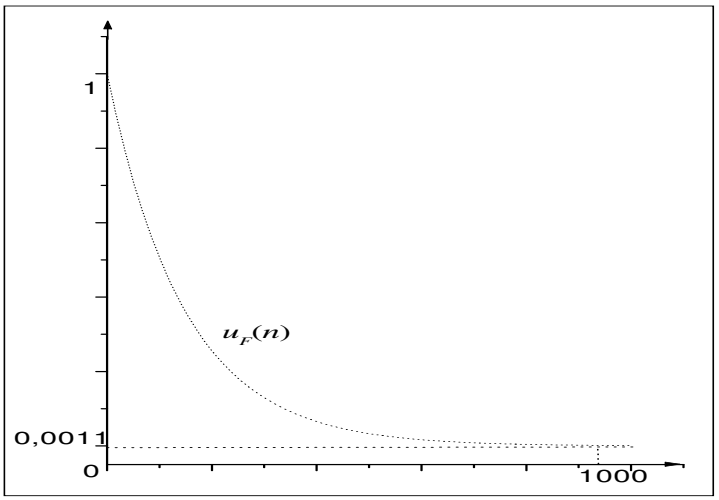

Figura 2.1: Conjunto fuzzy dos números naturais 'pequenos'.

Notemos que a escolha da função u_F neste caso foi feita de maneira totalmente arbitrária, levando em conta apenas o significado da palavra 'pequeno'. Portanto, existem infinitas maneiras de modelar matematicamente o conceito de 'número natural pequeno'. Uma outra maneira possível é

$$u_F(n) = e^{-n}. \tag{2.3}$$

Claro que a escolha dessas funções para representar o conjunto fuzzy em questão depende de como tais funções estão relacionadas com o contexto do problema a ser estudado. Do ponto

de vista apenas da teoria de conjuntos fuzzy, qualquer uma das duas funções de pertinência (2.2) ou (2.3), pode ser representante do nosso conjunto fuzzy F. Porém, o que deve ser notado é que cada uma destas funções produz conjuntos fuzzy distintos. Finalmente, está implícito que dois conjuntos fuzzy A e B são iguais quando $u_A(x) = u_B(x)$, para todo $x \in \mathcal{U}$.

Exemplo 2.2.2. O conjunto fuzzy dos fumantes dado por $u(c,t) = \frac{ct}{1+ct}$ em que c é proporcional ao número de cigarros fumados por unidade de tempo e t o tempo em que o indivíduo fumou durante sua vida (Barros, 1992).

A seguir definiremos as operações entre conjuntos fuzzy.

2.3 Operações entre Conjuntos Fuzzy

Sejam A e B subconjuntos clássicos de $\mathcal{U}$ representados pelas funções características u_A e u_B, respectivamente. Os conjuntos

$$A \cup B = \{x \in \mathcal{U}; x \in A \text{ ou } x \in B\},$$

$$A \cap B = \{x \in \mathcal{U}; x \in A \text{ e } x \in B\},$$

$$A^{'} = \{x \in \mathcal{U}; x \notin A\}$$

têm respectivamente as funções características, $\forall x \in \mathcal{U}$,

$$u_{A \cup B}(x) = max\{u_A(x), u_B(x)\},$$

$$u_{A \cap B}(x) = min\{u_A(x), u_B(x)\},$$

$$u_{A'}(x) = 1 - u_A(x).$$

Pensando novamente em conjuntos fuzzy como sendo caracterizados pelas funções de pertinências que são extensões de funções características, podemos definir união, intersecção e complementar de conjuntos fuzzy.

Definição 2.3.1. *Sejam A e B conjuntos fuzzy. As funções de pertinências que representam os conjuntos fuzzy união, intersecção e complementar de conjuntos fuzzy são dadas por, $\forall x \in \mathcal{U}$,*

$$u_{A\cup B}(x) = max\{u_A(x), u_B(x)\},$$

$$u_{A\cap B}(x) = min\{u_A(x), u_B(x)\},$$

$$u_{A'}(x) = 1 - u_A(x).$$

respectivamente.

Na próxima seção definiremos o conceito de nível de um conjunto fuzzy que é de fundamental importância na teoria de conjuntos fuzzy.

2.4 Níveis de um Conjunto Fuzzy

Definição 2.4.1. *Sejam A um conjunto fuzzy e $\alpha \in [0,1]$. Definimos como α-nível de A o conjunto*

$$[A]^\alpha = \{x \in \mathcal{U}; u_A(x) \geq \alpha\}$$

Definição 2.4.2. *Suporte de um conjunto fuzzy A são todos os elementos de $\mathcal{U}$ que têm grau de pertinência diferente de zero em A e denotamos por supp(A).*

$$supp(A) = \{x \in \mathcal{U}; u_A(x) > 0\}$$

Denotaremos por $\mathcal{F}(\mathcal{U})$ o conjunto de todos os conjuntos fuzzy de $\mathcal{U}$.

2.5 Números Fuzzy

Assim como no caso clássico, aqui também temos o objetivo de fazer 'contas'. A diferença é que aqui pretendemos calcular quantidades imprecisas. Por exemplo, todos nós somos unânimes em dizer que o dobro de uma quantidade 'em torno de 5' resulta em outra 'em torno de 10'. Para isto, 'criaremos' objetos que generalizam os números reais. Tais objetos serão chamados de *números fuzzy* (Klir e Yuan, 1995).

Definição 2.5.1. *Um conjunto fuzzy N é chamado número fuzzy quando o conjunto universo, onde N está definido, é o conjunto dos números reais $\mathcal{R}$ e a função de pertinência $u_N : \mathbb{R} \to [0,1]$ é tal que:*

1. *$u_N(x)$ atinge o 1, isto é, $sup_x u_N(x) = 1$.*
2. *$[N]^\alpha$ é um intervalo fechado, $\forall \alpha \in (0,1]$.*
3. *O suporte de N é limitado.*

Observamos que, com a Definição 2.5.1, todo número real r é um caso particular de número fuzzy cuja função de pertinência é sua função característica:

$$u_r(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = r \\ 0 & \text{se } x \neq r \end{cases} \tag{2.4}$$

Denotaremos aqui $u_r(x)$ por $\widehat{r}$. Os números fuzzy mais comuns são os triangulares e os trapezoidais.

2.6 Operações Aritméticas com Números Fuzzy

Definição 2.6.1. *Sejam A e B dois números fuzzy, e ζ um número real.*

1. *A soma de números fuzzy A e B é o número fuzzy, $A+B$, cuja função de pertinência é*

$$u_{A+B}(x) = sup_{x=y+z} min[A(y), B(z)]. \tag{2.5}$$

2. *A multiplicação de ζ por A é o número fuzzy, ζA, cuja função de pertinência é*

$$u_{\zeta A}(x) = \begin{cases} A(\zeta^{-1}x) & se\ \zeta \neq 0 \\ \widehat{0} & se\ \zeta = 0 \end{cases} \tag{2.6}$$

onde $\widehat{0} = \begin{cases} 1 & \text{se } x = 0 \\ 0 & \text{se } x \neq 0 \end{cases}$. Uma maneira alternativa, e mais prática de se fazer estas operações é por meio dos α-*níveis* dos conjuntos fuzzy envolvidos, de acordo com o Teorema 2.6.1 (Klir e Yuan, 1995).

Teorema 2.6.1. *Se M e N são dois números fuzzy e ζ um número real, então para todo $\alpha \in [0,1]$ tem-se*

$$[M+N]^{\alpha} = [M]^{\alpha} + [N]^{\alpha} = \{a+b; a \in [M]^{\alpha} \ e \ b \in [N]^{\alpha}\}$$

e

$$[\zeta N]^{\alpha} = \zeta [N]^{\alpha} = \{\zeta a; a \in [N]^{\alpha}\} \tag{2.7}$$

Na próxima seção definiremos relações fuzzy, este conceito permitirá tirarmos importantes conclusões para o modelo fuzzy de evolução da AIDS.

2.7 Relações Fuzzy

Estudos de associações, relações ou interações, entre os elementos de diversas classes é de grande interesse na análise e compreensão de muitos fenômenos do mundo real. Matematicamente, o conceito de relação é formalizado a partir da teoria de conjuntos. Desta forma, intuitivamente pode-se dizer que a relação será fuzzy quando optamos pela teoria dos conjuntos fuzzy e será clássica quando optamos pela teoria clássica de conjuntos para conceituar a relação em estudo. Qual dos modelos adotar, entre estes dois, depende muito do fenômeno estudado. Porém, a opção pela teoria de conjuntos fuzzy sempre tem maior robustez no sentido de que esta inclui a teoria clássica de conjuntos (Bando, 2002). Definiremos a seguir dois conceitos importantes, em especial a definição 2.7.2 para relações fuzzy.

Definição 2.7.1. *Uma co-norma triangular ($s-$norma) é uma operação binária $s : [0,1] \times [0,1] \to [0,1]$ satisfazendo as seguintes condições:*

- *Comutatividade: $xsy = ysx$*
- *Associatividade: $xs(ysz) = (xsy)sz$*
- *Monotonicidade: Se $x \leq y$ e $w \leq z$ então $xsw \leq ysz$*
- *Condições de fronteira: $xs0 = x$, $xs1 = 1$*

Definição 2.7.2. *Uma norma triangular (t−norma) é uma operação binária* $t : [0,1]\times[0,1] \to [0,1]$ *satisfazendo as seguintes condições:*

- *Comutatividade:* $xty = ytx$
- *Associatividade:* $xt(ytz) = (xty)tz$
- *Monotonicidade: Se* $x \leq y$ *e* $w \leq z$ *então* $xtw \leq ytz$
- *Condições de fronteira:* $0tx = 0$, $1tx = x$

Claramente, o operador *max* é uma $s-$norma e o operador *min* é uma $t-$norma.

Definição 2.7.3. *Uma relação fuzzy R, sobre* $\mathcal{U}_1 \times \mathcal{U}_2 \times ... \times \mathcal{U}_n$*, é qualquer subconjunto fuzzy do produto cartesiano* $\mathcal{U}_1 \times \mathcal{U}_2 \times ... \times \mathcal{U}_n$*. Se o produto cartesiano for formado por apenas dois conjuntos,* $\mathcal{U}_1 \times \mathcal{U}_2$*, a relação é chamada de fuzzy binária sobre* $\mathcal{U}_1 \times \mathcal{U}_2$*.*

A principal vantagem na opção pela relação fuzzy é que a relação clássica indica apenas se há ou não relação entre dois objetos, enquanto uma relação fuzzy além de indicar se existe ou não relação, indica também o grau desta relação.

Uma noção que será muito importante para o nosso trabalho, é o produto cartesiano entre conjuntos fuzzy.

Definição 2.7.4. *O produto cartesiano* $R(x_1, x_2, ..., x_n)$ *dos subconjuntos fuzzy* A_1*,* A_2*,...,* A_n *de* $\mathcal{U}_1$*,* $\mathcal{U}_2$*,...,* $\mathcal{U}_n$*, é a relação fuzzy*

$$R(x_1, x_2, ..., x_n) = A_1(x_1) \wedge A_2(x_2) \wedge ... \wedge A_n(x_n) \tag{2.8}$$

onde $\wedge$ *é a t-norma min.*

A noção e utilização de produto cartesiano fuzzy ficará mais clara quando introduzirmos o conceito de sistemas baseados em regras fuzzy, que são sistemas compostos de regras da forma 'Se...então...', pois estas regras podem ser interpretadas como produtos cartesianos de conjuntos fuzzy.

2.8 Regras e Inferência Fuzzy

Uma regra Se X é A então Y é B pode ser interpretada como uma relação fuzzy entre A e B onde a função de pertinência $(A \times B)(x, y)$ dada por

$$u_{A\times B}(x, y) = u_A(x) t u_B(y),\ \forall (x, y) \in X \times Y,$$

onde $\times$ denota um produto cartesiano. Sugere-se a $t-$norma *min*. Assim $A \times B$ pode ser visto como um ponto fuzzy ou grânulo no espaço $X \times Y$, isto é, o produto cartesiano $A \times B$ como mostra a Figura 2.2.

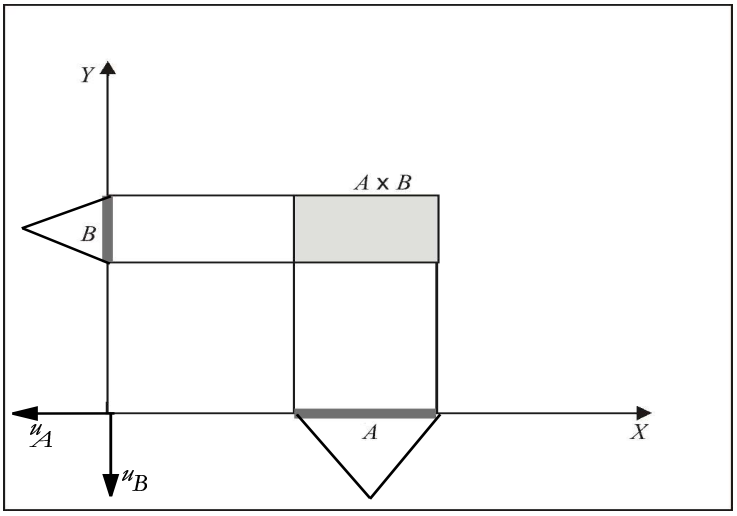

Figura 2.2: Ponto fuzzy ou grânulo em $X \times Y$.

Uma coleção de regras "Se X é A_i então Y é B_i, $i = 1, ..., N$, pode ser definida como (X, Y) é $(A_1 \times B_1 + A_2 \times B_2 + ... + A_N \times B_N)$ ou equivalentemente, (X, Y) é $(\sum_{i=1}^{N} A_i \times B_i)$. A expressão $(\sum_{i=1}^{N} A_i \times B_i)$ é interpretada como uma agregação, via uma disjunção denotada por $\sum$. Neste caso, os pontos fuzzy compostos de toda relação F^* induzida pelas N regras é chamada relação fuzzy.

Seja $y = f(x)$ uma função $f : X \longrightarrow Y$, lembramos que o grafo de f é o conjunto $F = \{(x, y) \mid y = f(x)\ ,\ x \in X,\ y \in Y\}$. Como uma generalização deste conceito, um grafo

fuzzy F^* de uma dependência funcional $f : X \longrightarrow Y$ entre as variáveis fuzzy X e Y em X e Y, respectivamente, é definido como uma aproximação, representação granular de f na forma $F^* = (\sum_{i=1}^{N} A_i \times B_i)$. De forma geral, um grafo fuzzy é um conjunto fuzzy F^* cuja função de pertinência é

$u_{F^*}(x, y) = \mathcal{S}_{i=1}^{N}[u_{A_i}(x) t u_{B_i}(y)]$, $\forall (x, y) \in X \times Y$ onde $\mathcal{S}$ é uma $s-$norma.

Se temos uma afirmação da forma 'x é A', em que $A = [a, b]$ e (x,y) é F (com $A \subseteq X$ e F uma relação, $F \subseteq X \times Y$), podemos avaliar 'y é B', $B \subseteq Y$, da seguinte forma:

1. Traçamos as retas verticais no plano $X \times Y$, começando nos pontos $x = a$ e $x = b$, a região entre as duas retas é chamada extensão cilíndrica A_c com base em A, onde $A_c \subseteq X \times Y$.

2. Encontramos I que é a intersecção de A_c com F.

3. Projetamos I sobre Y para determinar u_B, como mostra a Figura 2.3.

No caso mais geral quando uma coleção de regras fuzzy é interpretada como uma dependência funcional F^* entre as variáveis fuzzy X e Y, computar o valor de Y dando um valor de X é similar aos passos do caso anterior.

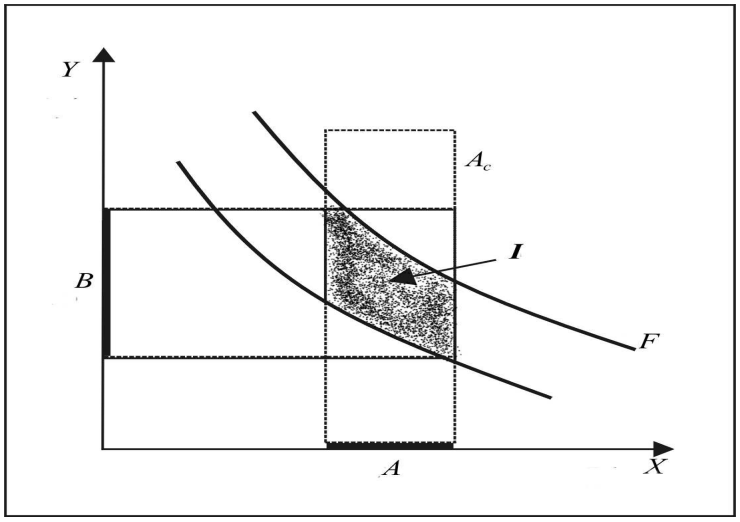

Figura 2.3: Intersecção da extensão cilíndrica A_c com a relação F.

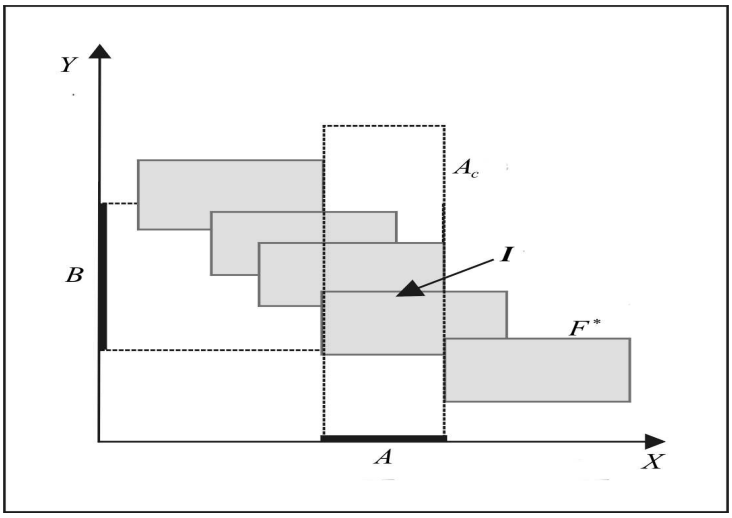

Figura 2.4: Projeção de I sobre Y

1. Encontrar a extensão cilíndrica A_c de A.

2. Determinar I, a intersecção de A_c com F^*.

3. Projetar I sobre Y para encontrar u_B.

Estes passos são mostrados na Figura 2.4. Este procedimento sugere que, quando dizemos que (X,Y) é F^* estamos afirmando que (X,Y) é R, em que R é uma agregação de relações R_i, assim a função de pertinência do conjunto fuzzy B é (Pedrycz e Gomide, 1998)
$u_B(y) = \sup_x[u_{A_c}(x) t u_R(x,y)] = \sup_x[u_A(x) t u_R(x,y)]$ chamada regra de composição $sup-t$, em que a composição *max-min* é um caso particular.

A seguir, definiremos o princípio de extensão que será utilizado no capítulo 4, para determinar o comportamento do $CD4+$ através de uma função clássica.

2.9 Princípio de Extensão

Essencialmente, o princípio da extensão é utilizado para obter a imagem de conjuntos fuzzy através de uma função clássica.

Sejam X e Y conjuntos e f uma aplicação de X em Y: $f : X \longrightarrow Y$. Seja A um conjunto fuzzy em X. O princípio de extensão afirma que a imagem de A pela função f é um conjunto

fuzzy $B = f(A)$ em Y, cuja função de pertinência é dada por

$$u_B(y) = \sup_x u_A(x) \tag{2.9}$$

para $x \in X$ e $y = f(x)$, como é ilustrado na Figura 2.5.

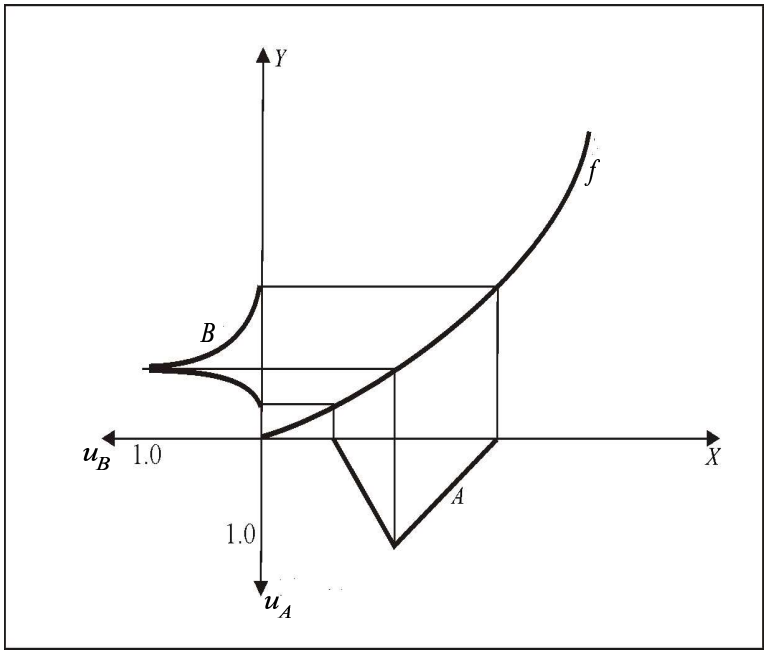

Figura 2.5: Princípio de extensão.

O princípio de extensão pode ser descrito da seguinte forma:

- O grau de pertinência de um valor do contradominío é definido diretamente pelo grau de pertinência de sua pré-imagem.
- Quando um valor do contradomínio é mapeado por vários do domínio, o seu grau de pertinência é obtido pelo *sup* dos graus de pertinência dos valores da entrada.

O princípio de extensão pode ser facilmente generalizado para funções de várias variáveis. Sejam $X = X_1 \times X_2 \times ... \times X_n$ e Y conjuntos universos. Considere os conjuntos fuzzy A_i em X_i, $i = 1, ..., n$, e uma função $f : X \longrightarrow Y$. Os conjuntos fuzzy A_1, A_2,...,A_n são então transformados pela f produzindo o conjunto fuzzy $B = f(A_1, A_2, ..., A_n)$ em Y, cuja função

de pertinência é

$$u_B(y) = \sup_x min[u_{A_1}(x_1), u_{A_2}(x_2), ..., u_{A_n}(x_n)], \tag{2.10}$$

para $x \in X$, $x = (x_1, ..., x_n) \in X_1 \times X_2 \times ... \times X_n$ e $y = f(x)$.

2.10 Sistemas Baseados em Regras Fuzzy

Sistemas baseados em regras fuzzy (SBRF) contêm quatro componentes: um processador de entrada que realiza a fuzzificação dos dados de entrada, uma coleção de regras nebulosas chamada base de regras, uma máquina de inferência fuzzy e um processador de saída que fornece um número real como saída. Estes componentes estão conectados conforme indicado na Figura 2.6.

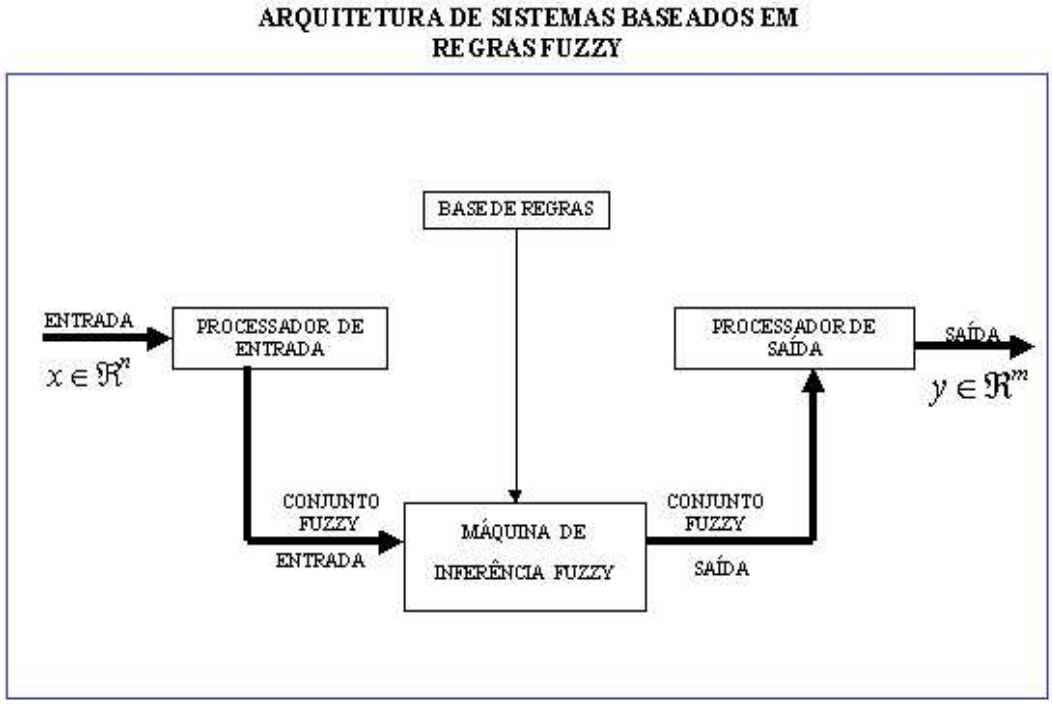

Figura 2.6: Sistemas baseados em regras fuzzy.

Uma vez estabelecida uma base de regras, isto é, como relacionamos os conjuntos fuzzy pela forma Se...então..., um SBRF pode ser visto como um mapeamento entre a entrada e a saída da forma $y = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$ e $y \in \mathbb{R}^m$ (trajetória em negrito na Figura 2.6). Esta classe de sistema é amplamente utilizada em problemas de modelagem, controle e classificação. Os componentes do SBRF são descritos a seguir:

- **Processador de Entrada (Fuzzificação)**

  Neste componente as entradas do sistema são traduzidas em conjuntos fuzzy em seus respectivos domínios. A atuação de um especialista na área do fenômeno a ser modelado é de fundamental importância para colaborar na construção das funções de pertinências para a descrição das entradas.

- **Base de Regras**

  Este componente, juntamente com a máquina de inferência, pode ser considerado o núcleo dos sistemas baseados em regras fuzzy. Ele é composto por uma coleção de proposições fuzzy na forma Se...então.... Cada uma destas proposições pode, por exemplo, ser descrita lingüisticamente de acordo com o conhecimento de um especialista. A base de regras descreve relações entre as variáveis lingüísticas, para serem utilizadas na máquina de inferência fuzzy que descreveremos no próximo item.

- **Máquina de Inferência Fuzzy**

  É neste componente que cada proposição fuzzy é traduzida matematicamente por meio das técnicas de raciocínio aproximado. Os operadores matemáticos serão selecionados para definir a relação fuzzy que modela a base de regras. Desta forma, a máquina de inferência fuzzy é de fundamental importância para o sucesso do sistema fuzzy, já que fornece a saída a partir de cada entrada fuzzy e da relação definida pela base de regras. Apresentaremos aqui dois métodos particulares de Inferência Fuzzy: o Método

de Mamdani e o Método de Takagi-Sugeno. A diferença básica entre esses métodos recai no tipo de conseqüente e no procedimento de defuzzificação. Para simplicidade, somente modelos de regras com duas entradas e uma saída serão ilustradas.

– **Método de Mamdani**

Uma regra Se (antecedente) então (conseqüente) é definida pelo produto cartesiano fuzzy dos conjuntos fuzzy que compõem o antecedente e o conseqüente da regra. O método de Mamdani agrega as regras através do operador lógico OU, que é modelado pelo operador máximo e, em cada regra, o operador lógico E é modelado pelo operador mínimo. Veja as regras a seguir:

Regra 1: Se (x **é** A_1 **e** y **é** B_1) **então** (z **é** C_1)**.**

Regra 2: Se (x **é** A_2 **e** y **é** B_2) **então** (z **é** C_2)**.**

A Figura 2.7 ilustra como uma saída real z de um sistema de inferência do tipo Mamdani é gerada a partir das entradas x e y reais e a regra de composição *max-min*.

A saída $z \in \mathbb{R}$ é obtida pela defuzzificação do conjunto fuzzy de saída $C = C_1' \cup C_2'$ da Figura 2.7.

– **Método de Takagi-Sugeno**

Neste caso, o conseqüente de cada regra é uma função das variáveis de entrada. Por exemplo, podemos supor que a função que mapeia a entrada e saída para cada regra é uma combinação linear das entradas, isto é, $z = px_1 + qx_2 + r$. Veja as regras a seguir:

Regra 1 : Se (x **é** A_1 **e** y **é** B_1) **então** $z = f_1(x, y)$**.**

Regra 2 : Se (x **é** A_2 **e** y **é** B_2) **então** $z = f_2(x, y)$**.**

A Figura 2.8 a seguir, ilustra como uma saída z de um sistema do método de Takagi-Sugeno é gerada a partir das entradas reais x e y reais. Esta saída do sistema é

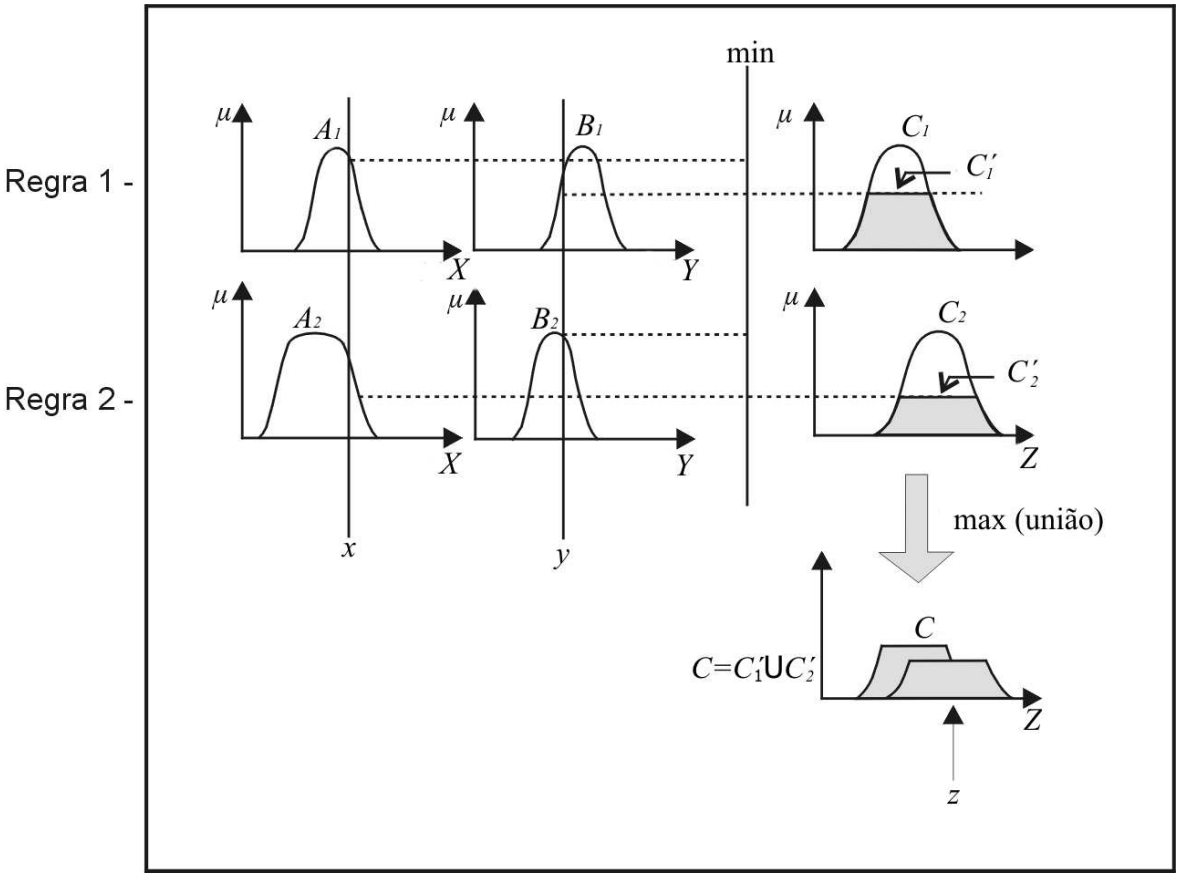

Figura 2.7: Método de Mamdani com composição *max-min*.

obtida pela média ponderada (procedimento de defuzzificação) das saídas de cada regra, usando-se o grau de ativação destas regras como ponderação.

No caso em que $p = q = 0$, então $z = r$ (conjunto unitário fuzzy), os modelos de Mandani e de Takagi-Sugeno produzem os mesmos valores de saída, porque a defuzzificação no método de Mamdani, pelo centro de gravidade, é igual à média ponderada no método de Takagi-Sugeno. Como z_1 e z_2 são conjuntos fuzzy unitários então w_1 e w_2 são os graus de pertinências de z_1 e z_2, respectivamente.

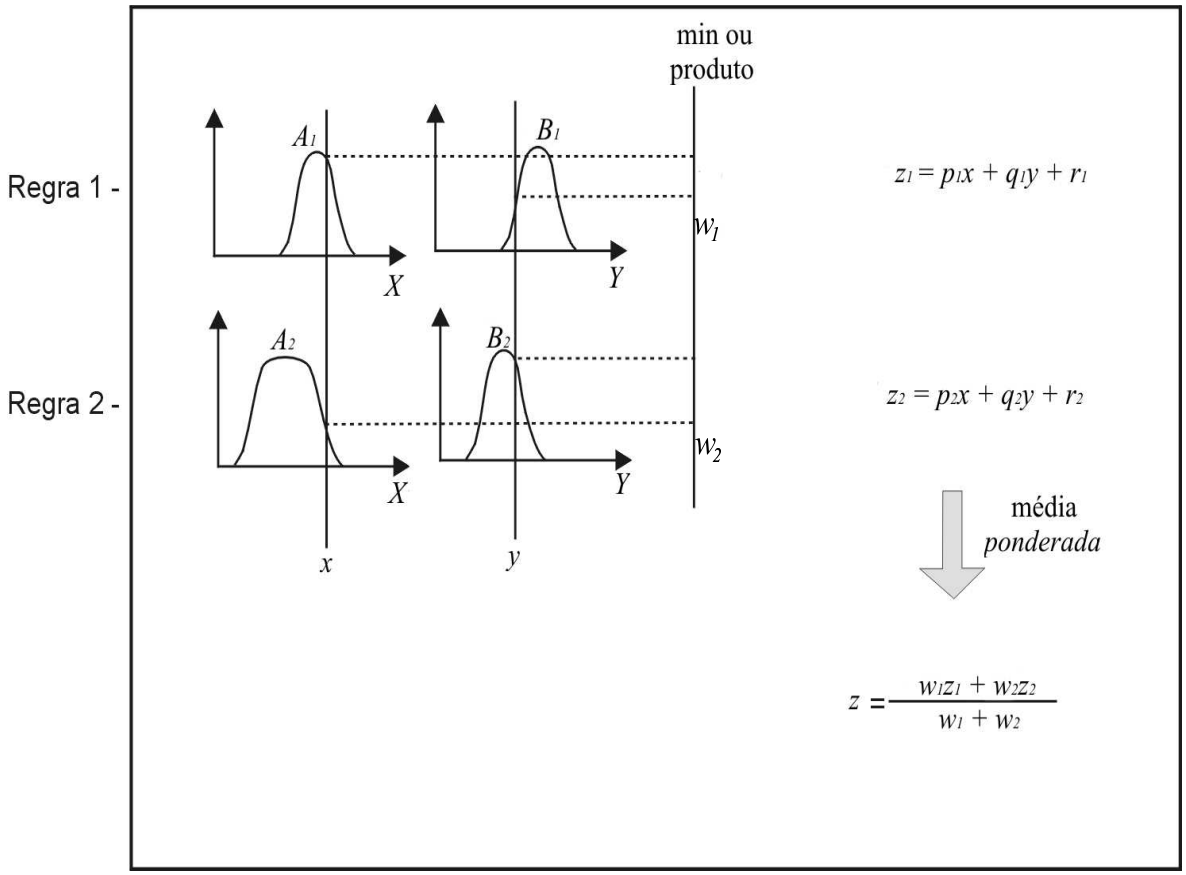

Figura 2.8: Método de Takagi-Sugeno.

- **Processador de Saída (Defuzzificação)**

  Na teoria dos conjuntos fuzzy pode-se dizer que a defuzzificação é um processo de se representar um conjunto fuzzy por um número real. Em sistemas fuzzy, em geral a saída é um conjunto fuzzy. Assim, devemos escolher um método para defuzzificar a saída e

obter um número real que a represente. A seguir, relacionaremos o método mais comum de defuzzificação.

- **Centro de gravidade**

  Este método de defuzzificação é semelhante à média ponderada para distribuição de dados, com a diferença que os pesos são os valores $C(z_i)$ que indicam o grau de compatibilidade do valor z_i com o conceito modelado pelo conjunto fuzzy C.

  Para um domínio discreto tem-se

$$G(C) = \frac{\sum_{i=0}^{n} u_i C(z_i)}{\sum_{i=0}^{n} C(z_i)} \tag{2.11}$$

  Para um domínio contínuo tem-se

$$G(C) = \frac{\int_R uC(u)du}{\int_R C(u)du} \tag{2.12}$$

  onde R é a região de integração.

A seguir, definiremos a integral fuzzy ou esperança fuzzy introduzida por Sugeno (Sugeno, 1974), um instrumento apropriado para avaliar conjuntos fuzzy, usando medidas fuzzy. A integral fuzzy é usada aqui em substituição à integral clássica com o intuito de obter um número real que represente um conjunto fuzzy. A esperança fuzzy desempenha função análoga à esperança clássica, em que uma distribuição é 'representada' por sua média.

2.11 Esperança Fuzzy

A fim de usar um método de defuzzificação para obter um valor real, isto é, um número real representativo de um conjunto fuzzy necessitaremos do conceito de medida fuzzy.

Seja Ω um conjunto não vazio e $P(\Omega)$ o conjunto das partes de Ω. A função $\mu : P(\Omega) \to [0,1]$ é uma *medida fuzzy* (Nguyen e Walker, 2000), (Barros et al., 2003) e (Ralescu et al., 2001) se:

a) $\mu(\emptyset) = 0$ e $\mu(\Omega) = 1$

b) $\mu(A) \leq \mu(B)$ se $A \subseteq B$.

A medida fuzzy é contínua em $P(\Omega)$ se e somente se satisfaz a), b) e

c) $\mu(\bigcap_{n=1}^{\infty} A_n) = \lim_{n\to\infty} \mu(A_n)$ se $A_1 \subseteq A_2 \subseteq ... \subseteq A_n \subseteq ..., A_n \in P(\Omega)$, $\forall n \in \mathbb{N}$.

d) $\mu(\bigcup_{n=1}^{\infty} A_n) = \lim_{n\to\infty} \mu(A_n)$ se $A_1 \supseteq A_2 \supseteq ... \supseteq A_n \supseteq ..., A_n \in P(\Omega)$, $\forall n \in \mathbb{N}$.

Seja um conjunto fuzzy de $\mathbb{R}$ com função de pertinência u. O valor esperado do conjunto fuzzy, denotado por $FEV[u]$, é definido pela integral fuzzy

$$FEV[u] = \sup_{0\leq\alpha\leq 1} \inf[\alpha, \mu\{u \geq \alpha\}] \tag{2.13}$$

onde μ é uma medida fuzzy e $\{u \geq \alpha\} = \{x \in \mathbb{R} : u(x) \geq \alpha\}$, $\alpha \in [0,1]$.

Observação: Se $H(\alpha) = \mu\{u \geq \alpha\}$ então o cálculo de $FEV[u]$, consiste em determinar o ponto fixo de H, que pode ser dado pela intersecção de $y = \alpha$ com $g = H(\alpha)$, $0 \leq \alpha \leq 1$ (Kandel, 1986).

Em nosso trabalho $FEV[u]$ também será usado como o defuzificador do conjunto fuzzy u.

2.12 Resumo

Neste capítulo, apresentamos algumas definições básicas da teoria de conjuntos fuzzy que utilizaremos nos próximos capítulos do trabalho.

No próximo capítulo, introduziremos alguns modelos clássicos da transmissão da AIDS e das populações de soropositivos em HIV.

Capítulo 3

Modelos Clássicos da Dinâmica do HIV

3.1 Introdução

Os modelos clássicos que descrevem a dinâmica do HIV, em geral, são compartimentalizados e dados por um conjunto de equações diferenciais que descrevem a dinâmica do HIV. Em geral produzem resultados importantes do fenômeno, mas muitas vezes não conseguem modelar incertezas e imprecisões presentes na dinâmica biológica. Muitos modelos estocásticos e determinísticos têm sido desenvolvidos para descrever a dinâmica de evolução da AIDS. Dos modelos estocásticos destacamos o de Tan e Wu (Tan e Wu, 1998) que é constituído de quatro equações diferenciais ordinárias e termos estocásticos nas variáveis que representam o número de células latentes infectadas do tipo $CD4+$. O modelo também possui componentes estocásticas nas variáveis que representam o HIV livre infeccioso e não infeccioso. Muitos modelos clássicos têm sido propostos, tanto modelos microscópicos que estudam como o vírus se comporta no organismo dos indíviduos infectados, como modelos macroscópicos que descrevem a transferência das populações suscetíveis para infectadas, de infectadas para todas as fases do histórico natural do HIV, ou utilizando as terapias anti-retrovirais. Um histórico dos modelos clássicos de epidemiologia e de AIDS até 1996 foi feito em (Raimundo, 1996). Neste

capítulo, faremos algumas considerações sobre alguns modelos clássicos nos quais incorporamos incertezas e desenvolvemos modelos fuzzy nos próximos capítulos.

3.2 Modelo de Transferência de Assintomático para Sintomático

Murray (1990) apresenta dois modelos propostos por Anderson et al. (1986) e afirma que estes modelos são importantes sob o aspecto pedagógico e não incluem muitos dos fatores aos quais poderiam e deveriam ser incluídos em modelos mais realísticos. O primeiro modelo matemático de Anderson (1986), estabelece que a taxa de conversão (λ) da infecção para AIDS em função do tempo, na história natural do vírus HIV, seria a transferência entre a fase assintomática e sintomática, como mostra a Figura 1.4. Este modelo está descrito abaixo:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(t)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(t)x & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{3.1}$$

em que x representa a fração de indivíduos infectados, mas que ainda não desenvolveram AIDS, enquanto y representa a fração de indivíduos infectados que já desenvolveram a doença. Consideramos uma população na qual todos indivíduos foram infectados com HIV no instante $t = 0$. Assumimos que, no instante inicial, a fração inicial de infectados é máxima, e que a fração inicial de doentes seja nula. Também assumimos que $x + y = 1$, e, portanto, uma vez resolvida a equação para x, podemos encontrar $y = 1 - x$.

O modelo se restringe aos casos em que a quantidade total de pacientes é constante, caracterizando assim a ausência de dinâmica vital. Logo, a sua utilização é restrita a populações de controle, como por exemplo, soropositivos que fazem parte de programas de apoio, assistência e de testes de drogas anti-HIV.

Normalmente, sem tratamento, quanto mais tempo no estado infectado, mais próximo está o paciente de um início do sintomas. Assim, o parâmetro λ pode ser considerado como uma função crescente no tempo e, assumindo que λ é linear, temos:

$$\lambda(t) = at, \tag{3.2}$$

Onde a é uma constante positiva. Assim, o modelo (3.1) fica da forma:

$$\frac{dx}{dt} = -atx \tag{3.3}$$

Resolvemos (3.3), obtendo a solução $x(t) = x(0)e^{-\frac{at^2}{2}}$, com $x(0) = 1$. Portanto a solução de (3.3) é:

$$x(t) = e^{-\frac{at^2}{2}} \qquad\qquad y(t) = 1 - e^{-\frac{at^2}{2}} \tag{3.4}$$

(Peterman et al., 1985) apresentam dados de 194 casos de transmissão de AIDS associados a transfusões de sangue. Estes dados são reproduzidos na Figura 3.1. As soluções (3.4) foram aplicadas a estes dados e o parâmetro a determinado para melhorar o ajuste dos dados: a curva contínua na Figura 3.1 mostra o resultado para $\frac{dy}{dt}$ de indivíduos que já desenvolveram a doença em função do tempo. Assim, a curva é apenas um ajuste do tipo mínimos quadrados sem qualquer relação com elementos médico-biológicos.

Os gráficos de (3.4) para $a = 0.237$ são apresentados na Figura 3.2.

A Figura 3.1 revela que a taxa de conversão máxima ocorre por volta de 2 anos. Com os novos avanços no que se refere às drogas anti-retrovirais, suas combinações, profilaxias para as infecções oportunistas, em particular para a pneumonia por *Pneumocystis carinii*(tida como uma das mais freqüentes infecções que definem o diagnóstico de AIDS), a história natural da doença pelo HIV vem se modificando, aumentando a sobrevida (tempo de vida que ultrapassa determinado limite) após o diagnóstico da infecção. Em alguns casos, a infecção permanece estável, com o paciente assintomático e com contagem de células CD4+ em sangue periférico normal, por sete a 10 anos após a transmissão viral. Tais pacientes, denominados sobreviventes de longo prazo (SLP) ou *long term non progressors*, são definidos arbitrariamente como aqueles que apresentam contagem normal e estável de células CD4+, sem tratamento anti-retroviral, por mais de sete anos. Uma caracterização alternativa e mais rigorosa dos SLP é infecção pelo HIV por treze anos ou mais, nenhum tratamento anti-retroviral, número de linfócitos CD4+ maior do que $600/mm^3$ e nenhuma diminuição dessas células ocorre, pelo menos durante cinco

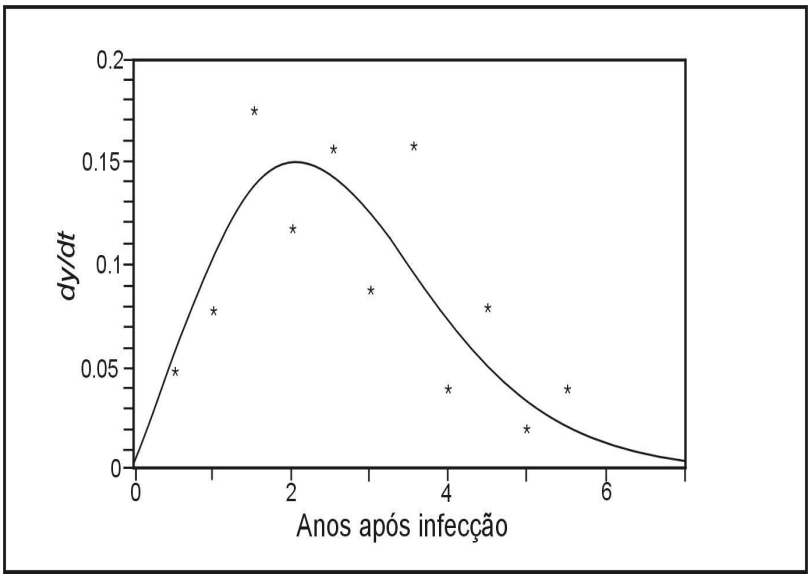

Figura 3.1: Taxa de variação da proporção da população de infectados que desenvolveu AIDS pelo HIV (através de transfusão de sangue), a partir do tempo t=0. Para os dados de (Peterman et al., 1985) o melhor ajuste fornece $a = 0.237 anos^{-1}$ para o modelo (3.4).

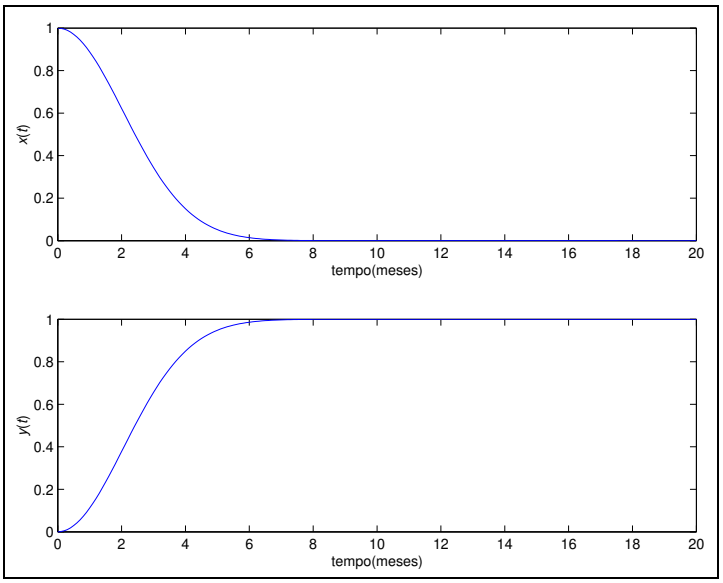

Figura 3.2: Soluções do modelo associado ao sistema de equações (3.1).

anos. Outra categoria é a dos SLP com baixas, mas estáveis contagens de células CD4+: valor absoluto menor do que $200/mm^3$ por cinco ou mais anos, sem qualquer doença relacionada com a AIDS.

Na próxima seção mostraremos o segundo modelo matemático de Anderson, que mostra a propagação do HIV numa população homossexual, observando que o modelo anterior trata da dinâmica de transferência de soropositivos para HIV em doença plenamente manifesta, que são dois compartimentos do segundo modelo, sem distinção de sexo.

3.3 Modelo Macroscópico Determinístico para a Propagação do HIV numa População

Em (Murray, 1990) temos um modelo determinístico de desenvolvimento de uma epidemia de AIDS em uma população homossexual, assumindo que existe uma taxa de imigração constante B de homens suscetíveis para uma população de tamanho $n(t)$. Considere que $x(t)$, $y(t)$, $a(t)$ e $z(t)$ denotam, respectivamente, o número de indivíduos suscetíveis, homens infecciosos, número de indivíduos com manifestação plena da doença e o número de soropositivo não-infecciosos. Veja o diagrama a seguir:

Um primeiro modelo de sistema de equações é dado em (3.5), baseado no diagrama da Figura 3.3, é então

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= B - ex - rcx \\
\frac{dy}{dt} &= rcx - (o+e)y \\
\frac{da}{dt} &= poy - (q+e)a \\
\frac{dz}{dt} &= (1-p)oy - ez \\
n(t) &= x(t) + y(t) + z(t) + a(t) \\
r &= \frac{hy}{n}
\end{aligned} \tag{3.5}$$

Aqui B é a taxa de suscetíveis recuperados na comunidade de homossexuais, e é a taxa de morte natural, r é a probabilidade de adquirir infecção de uma escolha aleatória de parceiro ($r = \frac{hy}{n}$, onde h é a probabilidade de transmissão da AIDS), c é o número de parceiros sexuais, q é a taxa de mortes relatadas devido à AIDS, p é a proporção de soropositivos que são infecciosos e o é a taxa de conversão de infecciosos para indivíduos com manifestação plena da doença, tomada constante.

Para obter uma solução numérica do sistema (3.5) utilizamos os parâmetros da Tabela 3.1, em que $R_0 \approx hc/o$ é a razão de reprodutividade basal[1] da epidemia, e as condições iniciais da Tabela 3.2 (Murray, 1990):

$B = 13333.3\ anos^{-1}$	$o = 0.2\ anos^{-1}$	$e = 1/32\ anos^{-1}$
$q = 1\ anos^{-1}$	$p = 0.3$	$R_0 \approx 5.5$

Tabela 3.1: Parâmetros do modelo (3.5).

$a(0) = 0$
$z(0) = 0$
$x(0) + y(0) = n(0)$
$n(0) = 100.000$

Tabela 3.2: Condições iniciais.

As simulações numéricas da solução do sistemas de equações (3.5) dão um quadro do desenvolvimento da epidemia após a introdução do HIV em uma população de homossexuais suscetíveis. A Figura 3.4 mostra a proporção de indivíduos soropositivos e a proporção de indivíduos com manifestação plena da doença, relatando que a taxa de conversão máxima ocorre por volta de 15 anos. A curva da proporção de indivíduos com manifestação plena da doença apresentam comportamento similar a curva da proporção da população sintomática da Figura 3.1.

Na próxima seção comentaremos alguns modelos microscópicos da dinâmica do HIV e faremos um estudo do comportamento do $CD4+$ e da carga viral.

[1]razão de reprodutividade basal é definida, no caso de doenças infecciosas, como sendo o número de casos secundários que um caso primário é capaz de produzir em uma população totalmente suscetível.

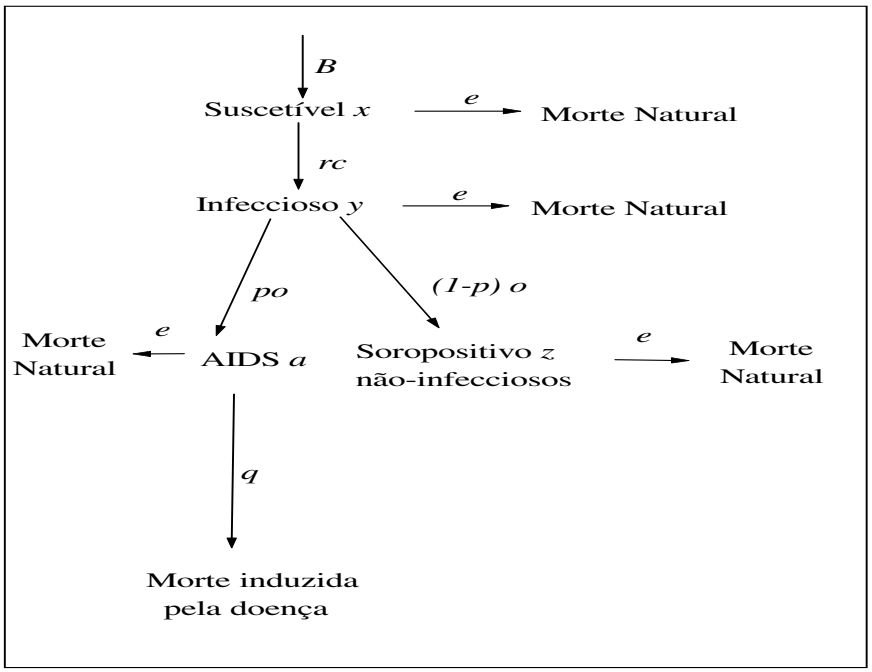

Figura 3.3: Evolução da doença de acordo com o sistema de equações em (3.5).

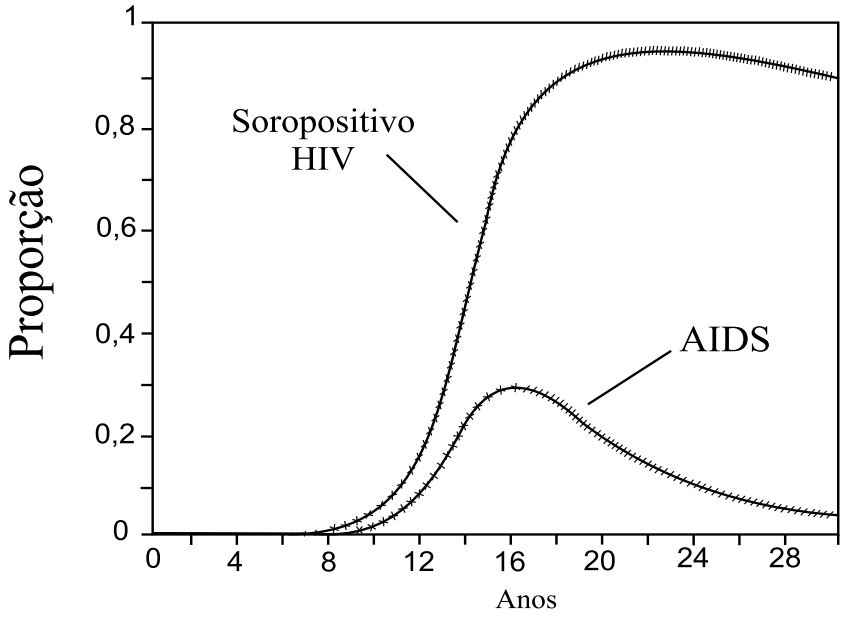

Figura 3.4: Proporção de indivíduos soropositivos e a proporção de indivíduos com manifestação plena da doença.

3.4 Modelos Microscópicos

Em (Novak e Bangham, 1996) três modelos da dinâmica de infecção do HIV, sem tratamento com anti-retrovirais, são estudados. Nós utilizamos dois destes modelos em nosso trabalho. O primeiro contém três variáveis dependentes do tempo: células não infectadas, células infectadas e partículas de vírus livres, representadas por n,i e v respectivamente. Partículas de vírus invadem células não infectadas, infectando-as a uma taxa proporcional ao produto nv. Células infectadas produzem novos vírus livres a uma taxa dada por ki. Células não infectadas, células infectadas e partículas de vírus morrem com taxas dadas pelos produtos an, bi e sv, respectivamente. No modelo, foi suposto que células não infectadas são continuamente produzidas pelo organismo a uma taxa constante r. Esta taxa aumenta nos indivíduos soropositivos, isto é, o organismo aumenta sua produção na presença do HIV, segundo informações fornecidas pelo Dr. Francisco Hideo Aoki. A Figura 3.5 ilustra o primeiro modelo de (Novak e Bangham, 1996), mostrando como o vírus livre infecta a célula não infectada do linfócito T, do tipo $CD4+$. Na Figura 3.5 o símbolo + denota o encontro das células não infectadas com o vírus livre.

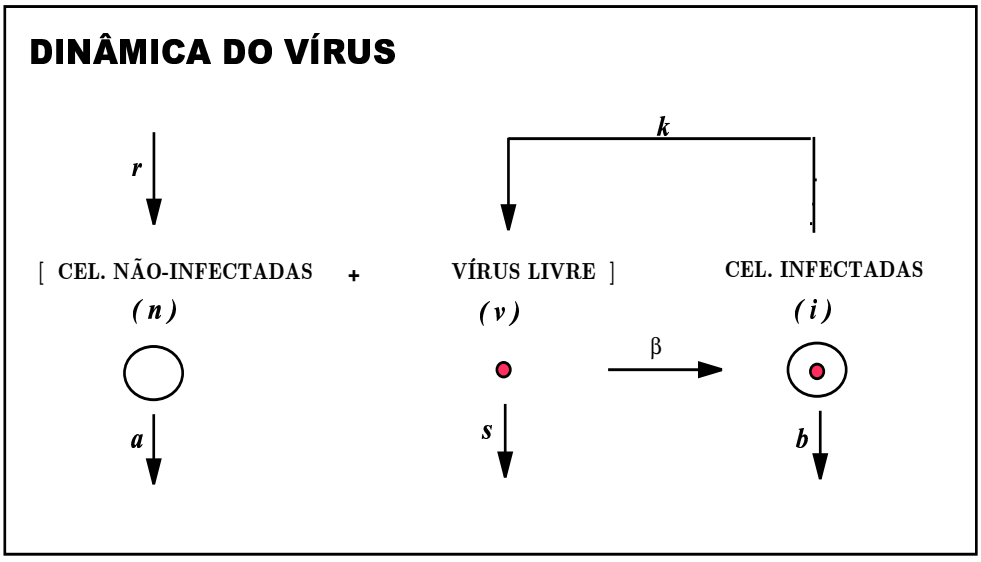

Figura 3.5: Dinâmica do HIV.

A partir da Figura 3.5, o seguinte sistema de equações diferenciais é obtido:

$$\begin{aligned}
\frac{dn}{dt} &= r - an - \beta nv \\
\frac{di}{dt} &= \beta nv - bi \\
\frac{dv}{dt} &= ki - sv
\end{aligned} \tag{3.6}$$

O segundo modelo utiliza quatro variáveis dependentes do tempo em que as três primeiras são as mesmas do modelo anterior e a nova variável z representa os anticorpos do HIV, especificamente o linfócito T citotóxico. O seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias, descreve este modelo.

$$\begin{aligned}
\frac{dn}{dt} &= r - an - \beta nv \\
\frac{di}{dt} &= \beta nv - bi - piz \\
\frac{dv}{dt} &= ki - sv \\
\frac{dz}{dt} &= ciz - dz
\end{aligned} \tag{3.7}$$

em que p é a taxa de morte das células infectadas, c é a taxa de produção de anticorpos e d é a taxa de morte natural de anticorpos. Para obter uma solução numérica do sistema não linear (3.7) utilizamos os parâmetros da Tabela 3.3 (Caetano e Yoneyama, 1999) e as condições iniciais da Tabela 3.4:

$r = 0.3$	$a = 0.1$	$\beta = 1$
$b = 0.01$	$p = 0.03$	$k = 0.5$
$s = 0.01$	$c = 0.01$	$d = 0.01$

Tabela 3.3: Parâmetros do modelo (3.7).

Para as células não infectadas de $CD4+$ utilizamos a escala logarítmica, como mostra a Figura 3.6(a). Comparando a solução do sistema (3.7) mostrada na Figura 3.6 com a Figura 1.4, notamos similaridades das células não infectadas de $CD4+$ com o nível de $CD4+$, do vírus livre com o vírus HIV, do anticorpo do HIV com o próprio anticorpo. Apesar do

$n(0)$	0.99
$i(0)$	0.01
$v(0)$	0.1
$z(0)$	0.01
t inicial	0 unidades tempo
t final	500 unidades tempo

Tabela 3.4: Condições iniciais.

especialista, Dr. Francisco Hideo Aoki, afirmar que nos exames da contagem de $CD4+$ não existe identificação de células infectadas e não infectadas de $CD4+$, o ideal seria identificar a contagem de $CD4+$ como a soma das células infectadas e não infectadas de $CD4+$.

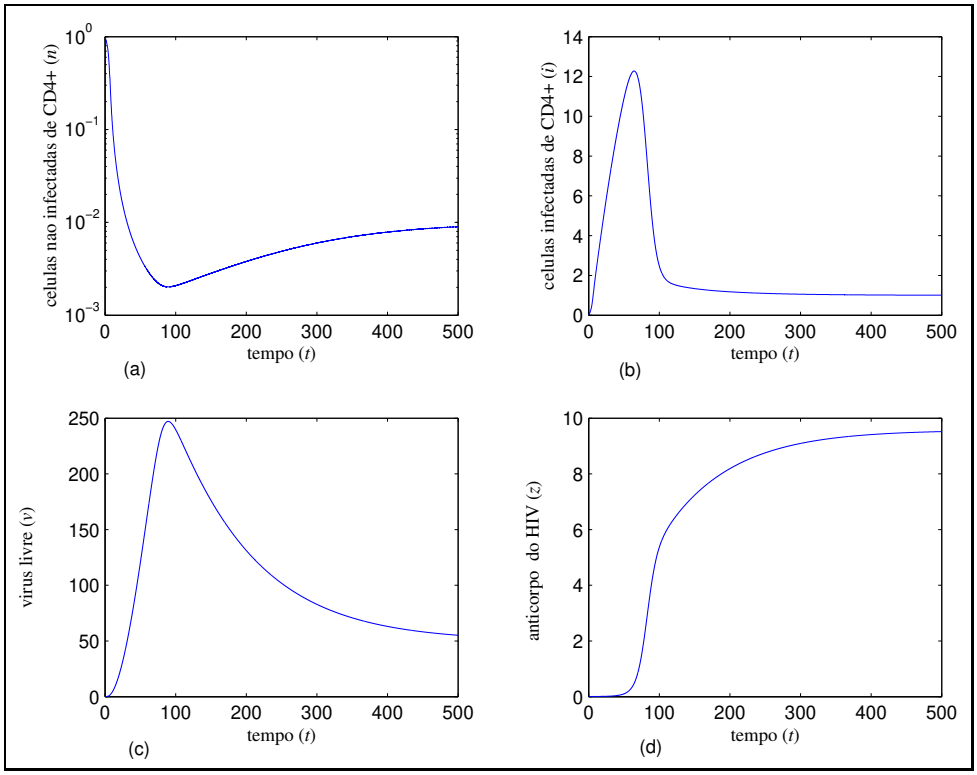

Figura 3.6: Solução numérica do sistema (3.7).

A Figura 3.7 mostra o plano de fase entre vírus livre e células não infectadas de $CD4+$, para que possamos observar o comportamento da carga viral e do nível de $CD4+$.

Um aspecto de especial interesse neste trabalho diz respeito à fase assintomática mostrada na Figura 1.4, em que a variação das células não infectadas de $CD4+$ é pequena. Então

podemos tomar $\frac{dn}{dt} \cong 0$, assim, $n = n(v) \cong \frac{r}{a+\beta v}$. O gráfico desta função, Figura 3.8, tem um comportamento similar ao plano de fase entre carga viral e as células não infectadas de $CD4+$ da Figura 3.7. Com alguns cálculos concluímos que:

- Se $n(v) = \frac{r}{a+\beta v}$ então $\frac{dn}{dt} = 0$. Assim, $n(t)$ é constante.
- Se $n(v) < \frac{r}{a+\beta v}$ então $\frac{dn}{dt} > 0$. Portanto, $n(t)$ é crescente, significando que o paciente está melhorando porque o número de células de $CD4+$ está aumentando.
- Se $n(v) > \frac{r}{a+\beta v}$ então $\frac{dn}{dt} < 0$. Portanto, $n(t)$ é decrescente, significando que o paciente está piorando porque o número de células de $CD4+$ está diminuindo.

O trabalho de (Novak, 1999) trata do primeiro modelo citado anteriormente, isto é, da dinâmica da infecção do HIV, sem tratamento com anti-retrovirais. O modelo (3.8) considera tratamento de anti-retrovirais, isto é, inibidores da Transcriptase Reversa, evitando que partículas do vírus livre infectem células $CD4+$. Inibidores de Protease retardam a replicação viral permitindo que o organismo reaja devidamente. A combinação dos dois inibidores tem proporcionado um grande sucesso na terapia de HIV. O modelo com inibidores de transcriptase reversa é dado a seguir:

$$\begin{aligned} \frac{di}{dt} &= -bi \\ \frac{dv}{dt} &= ki - sv \end{aligned} \tag{3.8}$$

O esquema deste tipo de tratamento é ilustrado na Figura 3.9; note que o símbolo + não aparece, pois o inibidor de Transcriptase Reversa esta agindo no organismo do indíviduo, evitando que o vírus livre infecte as células de $CD4+$. A solução numérica, Figura 3.10 mostra que o número de células infectadas e de vírus livre tendem a zero quando o tempo tende ao infinito. Os parâmetros utilizados para determinar a solução númerica da Figura 3.10 são os da Tabela 3.3 e as condições iniciais da Tabela 3.4.

Novak (1999) também mostra o esquema dos inibidores da protease do HIV conforme Figura 3.11. Estes inibidores evitam que as células infectadas produzam vírus infecciosos. A dinâmica é similar à dos inibidores da transcriptase reversa, porque as partículas de vírus

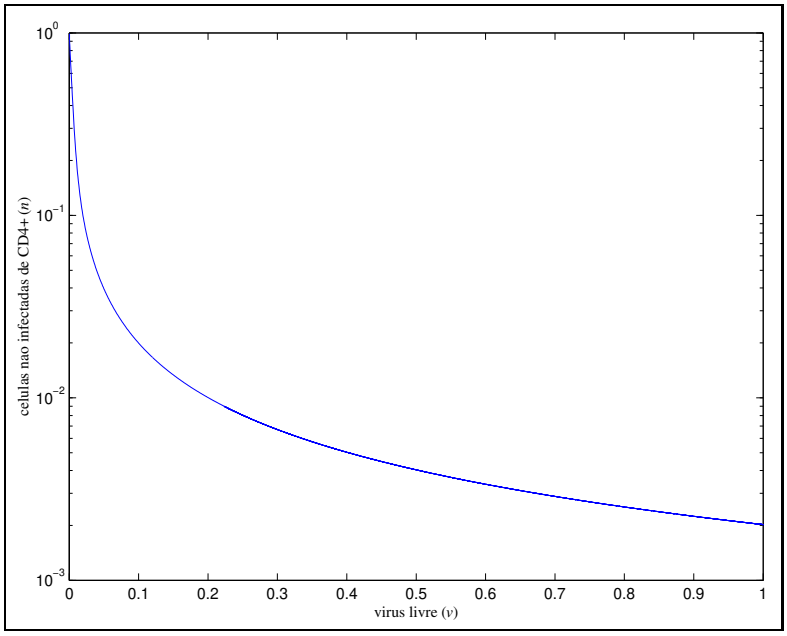

Figura 3.7: Plano de fase entre carga viral (v) e células não infectadas (n)

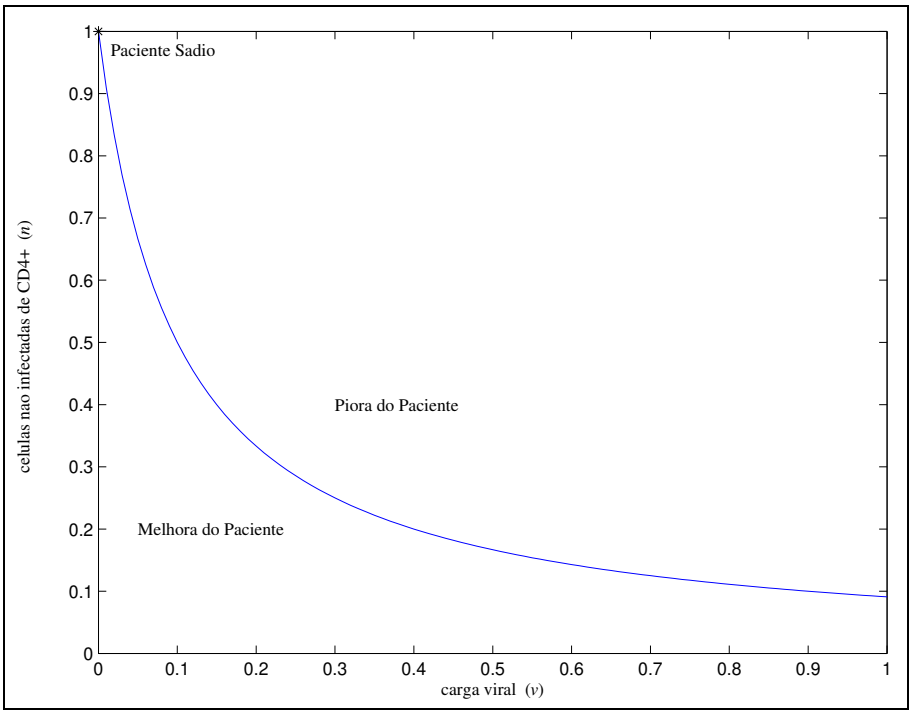

Figura 3.8: Gráfico das células não infectadas de $CD4+$ em função de v

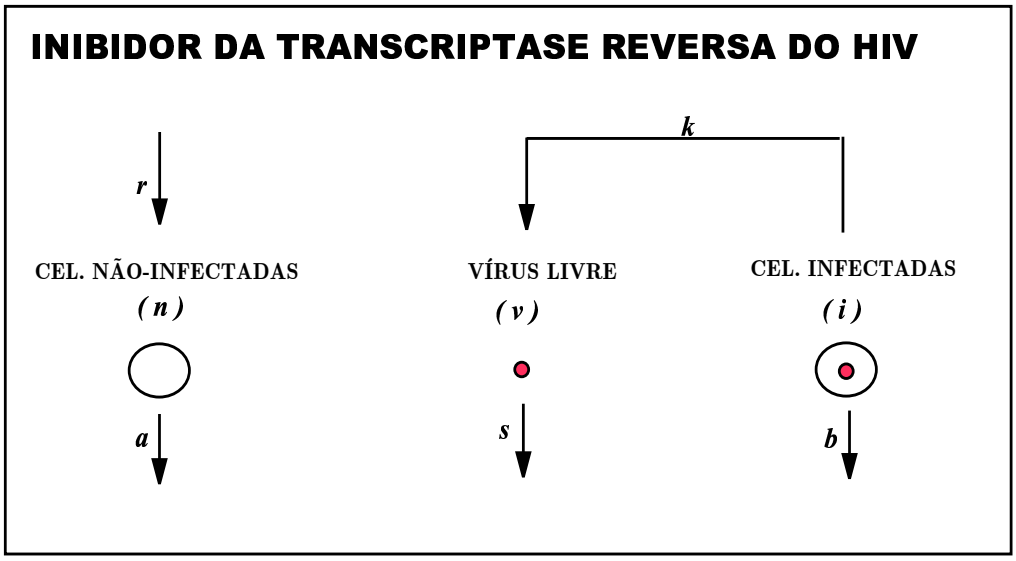

Figura 3.9: Inibidor da transcriptase reversa do HIV.

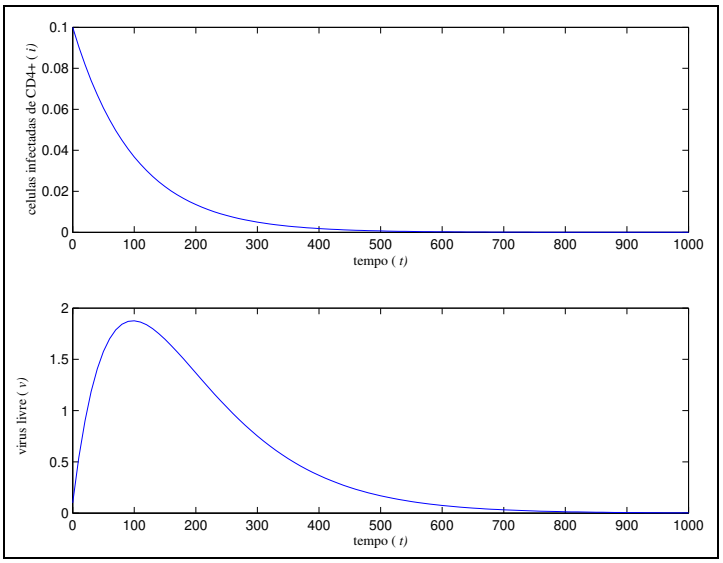

Figura 3.10: Solução Numérica do sistema com tratamento de transcriptase reversa do HIV.

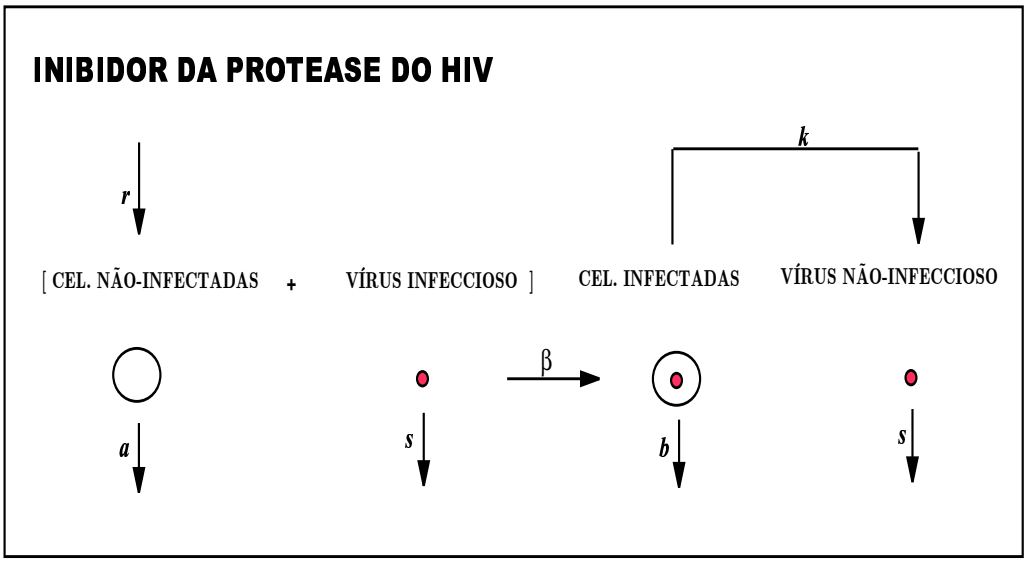

Figura 3.11: Inibidor da protease do HIV.

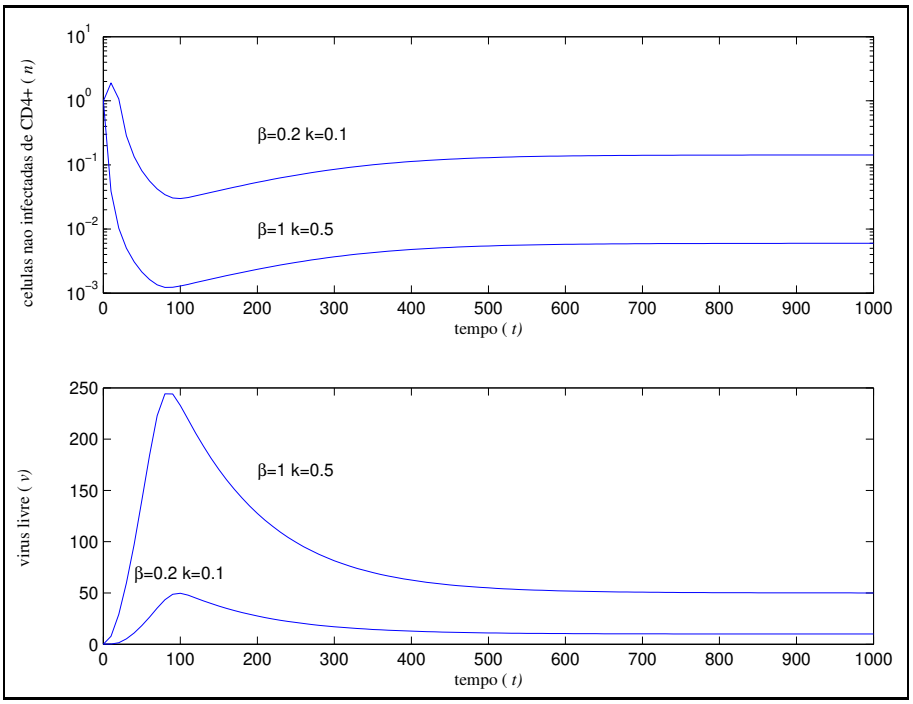

Figura 3.12: Variando os parâmetros do sistema (3.6).

infecciosos presentes inicialmente decaem rapidamente. A combinação dos dois inibidores tem tido sucesso para os portadores do HIV.

No modelo (3.8) com tratamento, as partículas de vírus livre e o número de células infectadas tendem a zero quando o tempo é muito grande, como mostra a Figura 3.10. Na realidade isto não ocorre, segundo informação do especialista Dr. Francisco Hideo Aoki, professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pois se o indivíduo HIV positivo tiver vírus livre tendendo a zero, ele não será soropositivo. Os exames laboratoriais podem apresentar carga viral indetectável, indicando que o número de cópias de RNA viral circulante no sangue periférico é inferior ao limite de detecção do método utilizado. Este limite é variável. Em nosso país são empregados métodos com limites entre 400 cópias/ml a 50 cópias/ml, o que é muito satisfatório. Na rede pública o método utilizado apresenta o limite de detecção de 50 cópias/ml, segundo informações da seção Pergunte ao Especialista (www.aids.gov.br).

Assim, o modelo (3.7) é o que mais se adapta à utilização de terapia anti-retroviral, pois diminuindo o valor de β (taxa de transferência de células não infectadas para vírus livre), da Tabela 3.3 e o valor de k (produção de vírus livre), da Tabela 3.4. A Figura 3.12 mostra que diminuindo β e k, as células não infectadas de $CD4+$ aumentam e a quantidade de vírus livre diminui.

3.5 Resumo

Neste capítulo, tratamos de alguns modelos clássicos, dados por equações diferenciais que descrevem a dinâmica do processo de transmissão do HIV.

No próximo capítulo, trataremos do modelo (3.1) com a taxa de transferência λ, como um parâmetro fuzzy dependendo da carga viral. Utilizaremos informações do especialista para determinar este parâmetro.

Capítulo 4

Conversão de Assintomático para Sintomático: Modelos Fuzzy com λ Dependendo da Carga Viral

4.1 Introdução

A Engenharia e a Matemática Aplicada têm feito esforços na resolução de problemas tecnológicos. Nem todo problema tecnológico é essencialmente físico em natureza. Os mais freqüentes são originados de processos, controle e automação. A automação de máquinas sofisticadas tem sido desenvolvida com o uso da inteligência computacional, teoria de controle, além das técnicas modernas computacionais para resolver as equações diferenciais parciais (Bassanezi, 2002).

A Ciência da Computação inclui muitas teorias da lógica matemática e mais recentemente da lógica fuzzy. A interação da computação com a matemática tem crescido de tal forma que seria difícil afirmar qual delas colabora mais no seu desenvolvimento (Bassanezi, 2002).

O interesse pela teoria dos conjuntos fuzzy no estudo de fenômenos epidemiológicos vem crescendo pela necessidade de estruturas matemáticas e computacionais que possibilitem lidar com imprecisões e incertezas, além daqueles tratados com a teoria de sistemas estocásticos (Dubois e Prade, 1980).

As primeiras aplicações desta teoria em Biomatemática foi em diagnóstico médico (Sanchez, 1977) e (Sanchez e Bartolin, 1990),indexSanchez e Bartolin, 1990 e nelas se concentra a maioria das aplicações da teoria de conjuntos fuzzy na medicina. Também, encontramos na literatura uma simulação que trata da epidemia de heterossexuais HIV/AIDS através de um modelo matemático fuzzy (Morio et al., 1996). Mais recentemente, esta teoria tem sido aplicada nas mais diversas áreas de medicina como, por exemplo, epidemiologia (Barros et al., 2003), (Ortega, 2001), (Jafelice et al., 2002a), (Jafelice et al., 2003a) e (Jafelice et al., 2003b). Em epidemiologia, uma mesma doença pode se manifestar de forma totalmente diferente em diferentes pacientes, e com vários graus de severidade. Doenças são freqüentemente descritas com a utilização de termos lingüísticos, que podem ser intrinsecamente vagos, uma vez que muitas são as variáveis qualitativas em medicina, cujas características podem conduzri a dificuldades na utilização de métodos quantitativos. Também existe a interface entre modelos microscópicos e macroscópicos de um fenômeno, a qual se mostra de difícil análise. Neste caso, uma estratégia para seu estudo é a formulação de um modelo abrangente, implicando no uso de escalas diferentes (Bassanezi, 2002).

Neste capítulo, trataremos do modelo (3.1) em que λ é a taxa de transferência da população assintomática para sintomática, inicialmente dependendo da carga viral. A seção 5.2 tratará da taxa de transferência dependendo do nível de $CD4+$, e na seção 5.3 λ será tomada como dependente da carga viral e do nível de $CD4+$.

4.2 Informações Médicas sobre HIV

Inicialmente se acreditava que a AIDS tinha um longo período de latência clínica entre a infecção e o desenvolvimento da doença manifesta. Contrária a essa visão, recente pesquisa sobre as contagens de células CD4+ e a replicação viral revela que o estágio intermediário da doença é, na verdade, altamente dinâmico. Essa pesquisa demonstrou, através da análise da meia-vida das células, da taxa de replicação viral e da vida média do HIV, que diariamente sobrevive uma quantidade de vírus maior do que as de células $CD4+$ (o HIV possui uma replicação de 10^{10}vírus/dia e a produção de $CD4+$ é, no máximo, 2x10^9unidades/dia). Ao longo

do tempo essa diferença confere um desequilíbrio em favor do HIV, levando a apresentação clínica dos sintomas relacionados à AIDS. Assim, a AIDS é uma conseqüência dos altos níveis de replicação contínua do HIV em detrimento da menor velocidade de produção de células de defesa, que leva à inutilização e destruição dos linfócitos $CD4+$, mediadas pelo próprio vírus ou por mecanismos imunológicos.

A contagem de células $CD4+$ em sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV, pois é a marca registrada de déficit imunológico e pode ser associada a certos parâmetros clínicos. É a medida de imunocompetência celular mais útil clinicamente no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV e a mais amplamente aceita, embora não seja a única. De maneira didática, pode-se dividir a contagem de células $CD4+$ por mililitro do sangue periférico em quatro faixas (fonte: Ministério da Saúde www.aids.gov.br):

- ***CD*4+ > 0.5 células/ml**: Estágio da infecção pelo HIV com baixo risco de doença. Neste estágio, há boa resposta às imunizações de rotina e boa confiabilidade nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia como o PPD[1]. Casos de infecção aguda podem ter estes níveis de CD4+, embora, de modo geral, esses pacientes tenham níveis mais baixos.

- **CD4+ entre 0.2 e 0.5 células/ml**: Estágio caracterizado por surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais. Risco moderado de desenvolvimento de doenças oportunistas. Nesta fase podem aparecer candidíase oral, herpes simples recorrente, herpes zóster, tuberculose, leucoplasia pilosa oral, pneumonia bacteriana.

- **CD4+ entre 0.05 e 0.2 células/ml**: Estágio com alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas como pneumocistose, toxoplasmose de SNC, neurocriptococose, histoplasmose, citomegalovirose localizada. Está associado à síndrome consumptiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, candidíase esofagiana, etc.

[1]PPD (Derivado Proteíco Purificado) teste recomendado de rotina anual para avaliação da necessidade de quimioprofilaxia para tuberculose.

- $\boldsymbol{CD4+ < 0.05}$ **células/ml** : Estágio com grave comprometimento de resposta imunitária. Alto risco de surgimento de doenças oportunistas como citomegalovirose disseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e infecção por microbactérias do complexo Avium-Intracellulare. Alto risco de morte com baixa sobrevida.

A quantificação da carga viral e a contagem de $CD4+$ são utilizadas para iniciar ou alterar a terapêutica anti-retroviral. Quando não há disponibilidade de quantificação da carga viral pode-se basear na contagem de células CD4+.

A primeira idéia para construir o modelo fuzzy, consiste em graduar λ de acordo com a carga viral (Palma, 2000). Uma carga viral baixa não é capaz de destruir todos os linfócitos CD4+ do organismo, e assim, ainda há o acionamento de anticorpos contra as doenças oportunistas. Já uma carga viral muito alta, destrói uma quantidade tão grande de linfócitos CD4+ que o sistema imunológico tem a sua função relevante comprometida. Logo, para caracterizar o parâmetro λ (taxa de conversão da população assintomática para população sintomática) podem ser utilizadas expressões para a carga viral como alta, média, baixa, etc. Por outro lado, o desenvolvimento da AIDS (surgimento de infecções oportunistas) ocorre quando a densidade de células CD4+ no organismo é baixa. Por isso, tanto a identificação do estágio da doença quanto o seu respectivo tratamento baseiam-se no monitoramento da relação dos níveis de carga viral e células CD4+. Controlando-se o nível da carga viral e o nível de células CD4+ impede-se o surgimento das infecções oportunistas.

Em caso de início ou mudança de terapia anti-retroviral, alguns autores recomendam uma medida de acompanhamento da carga viral após 1 a 2 meses para avaliar o tratamento. Os resultados devem ser interpretados da seguinte maneira:

- **Carga viral abaixo de 10.000 cópias de RNA por ml**: baixo risco de progressão ou piora da doença.

- **Carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias de RNA por ml**: risco moderado de progressão ou piora da doença.

- **Carga viral acima de 100.000 cópias de RNA por ml**: alto risco de progressão ou piora da doença.

Em 2000 o Ministério da Saúde organizou um documento com o título: Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, que contém as Tabelas 4.1 e 4.2.

Situação Clínica	**Contagem de $CD4+$(células/ml)**	**Carga Viral (cópias/ml)**	**Recomendações**
Assintomático	Contagem de $CD4+$ não disponível	Carga viral não disponível	Não tratar
Assintomático	≥ 0.5	Independente da carga viral	Não tratar
Assintomático	$\geq 0.35 < 0.5$	< 30000	Considerar tratamento
		≥ 30000	Considerar tratamento
Assintomático	$\geq 0.2 < 0.35$	Independente de carga viral	Tratamento anti-retroviral
Assintomático	< 0.2	Independente de carga viral	Tratar e iniciar profilaxia para infecções oportunistas
Sintomático	Independente da Contagem de $CD4+$	Independente da carga viral	Tratar e iniciar profilaxia para infecções oportunistas

Tabela 4.1: Recomendações para início da terapia anti-retroviral.

A conversão do portador assintomático para portador sintomático depende das características individuais, conforme a contagem da carga viral v e do nível de $CD4+$.

No modelo (3.1), vimos que $\lambda = \lambda(t)$ e o esquema de compartimentos entre assintomáticos e sintomáticos como na Figura 4.1. Mas a Saúde Pública, de acordo com a Tabela 4.2, identifica vários sintomas que os indivíduos HIV positivos podem apresentar. Desta forma, acreditamos que o esquema de compartimentos apresentado na Figura 4.2 deva ser mais significativo que o da Figura 4.1.

Assim, x_1, x_2,...,x_n são as proporções da população assintomática, onde x_1 tem carga viral indetectável e nível de $CD4+$ muito alto,...., x_n tem carga viral altíssima e nível de $CD4+$ muito baixo e α_1 é a taxa de transferência da população do compartimento x_1 para x_2,..., α_{n-1} é a taxa de transferência da população do compartimento x_{n-1} para x_n.

Imunodeficiência moderada

1. Perda de peso > 10% do peso corporal;
2. Diarréia crônica sem etiologia definida, com duração de mais de 1 mês;
3. Febre prolongada sem etiologia definida, por mais de 1 mês;
4. Candidíase oral;
5. Leucoplasia pilosa oral;
6. Tuberculose pulmonar atípica
7. Herpes zoster;
8. Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite).

Imunodeficiência grave

9. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
10. Toxoplasmose cerebral;
11. Cristosporidíase com diarréia persistente, por mais de 1 mês;
12. Isosporíase com diarréia persistente, por mais de 1 mês;
13. Doença por citomegalovírus de um órgão que não seja o fígado, o baço ou os linfonodos;
14. Infecção pelo herpesvírus, com acometimento mucocutâneo por mais de 1 mês, ou visceral de qualquer duração;
15. Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
17. Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada;
18. Candidíase do esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões;
19. Microbacteriose atípica disseminada;
20. Sepse recorrente por salmonela;
21. Tuberculose extrapulmonar ou disseminada;
22. Linfoma primário do cérebro;
23. Outros linfomas não-Hodgkin de células B;
24. Sarcoma de Kaposi;
25. Criptococose extrapulmonar.

Tabela 4.2: Manifestações clínicas que caracterizam imunodeficiência moderada e grave em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV comprovado laboratorialmente.

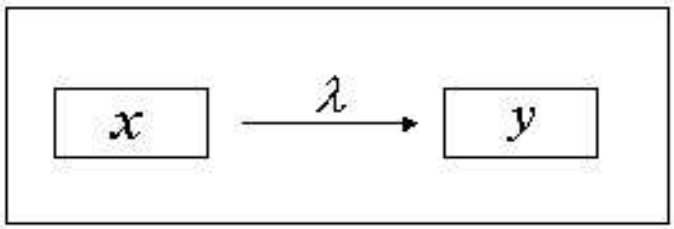

Figura 4.1: Taxa de transferência $\lambda(t)$.

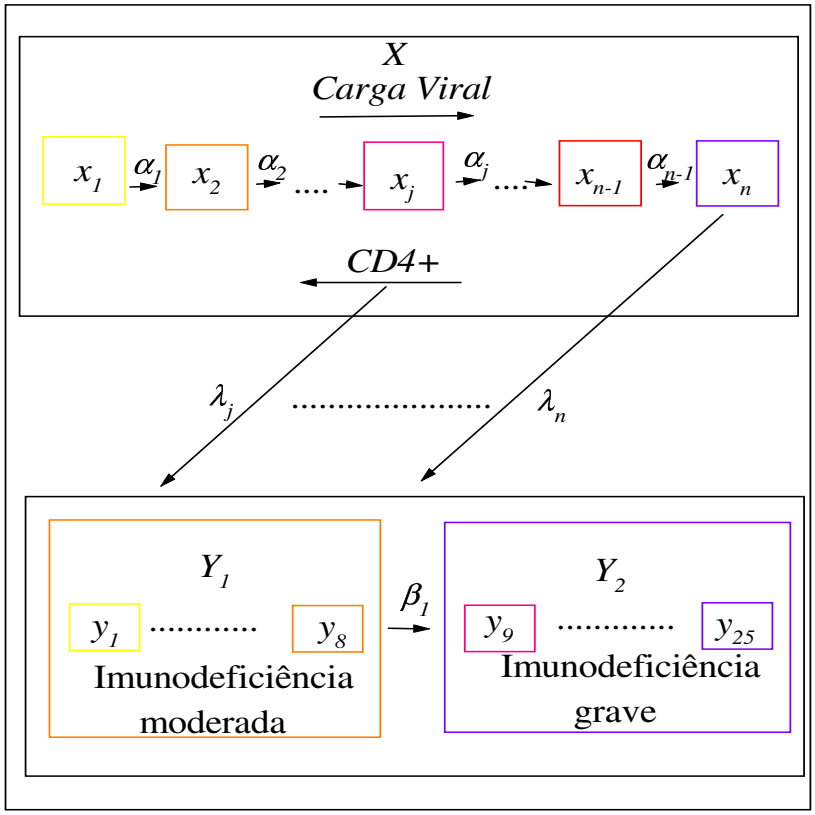

Figura 4.2: Taxa de transferência de acordo com as informações da Saúde Pública.

Assim, Y_1 é a proporção da população com imunodeficiência moderada e Y_2 é a proporção da população com imunodeficiência grave, sendo y_1 é a proporção da população sintomática com sintoma 1 da Tabela 4.2, y_2 é a proporção da população sintomática com sintoma 2 da Tabela 4.2, y_3 é a proporção da população sintomática com sintoma 3 da Tabela 4.2,....., y_{25} é a proporção da população sintomática com sintoma 25 da Tabela 4.2 e β_1 é a taxa de transferência da proporção da população de imunodeficiência moderada para imunodeficiência grave. Assim, teríamos um sistema de n+2 equações diferenciais, onde n é o número de compartimentos que dividimos a população assintomática, conforme a quantidade de carga viral e do nível de $CD4+$, existem muitas dificuldades matemáticas para resolvê-lo (Leite, 1999). A seguir indicaremos o sistema de equações diferenciais que está esquematizado na Figura 4.2. Para $j \geq k$ a população passa a ser sintomática, existe uma taxa de transferência λ_j da população assintomática para a população sintomática:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= -\alpha_1 x_1 \\
\frac{dx_2}{dt} &= \alpha_1 x_1 - \alpha_2 x_2 \\
&\vdots \\
\frac{dx_j}{dt} &= \alpha_{j-1} x_{j-1} - \alpha_j x_j - \lambda_j x_j \\
&\vdots \\
\frac{dx_n}{dt} &= \alpha_{n-1} x_{n-1} - \lambda_n x_n \\
\frac{dY_1}{dt} &= \sum_{j \geq k}^{n} \lambda_j x_j - \beta_1 Y_1 \\
\frac{dY_2}{dt} &= \beta_1 Y_1
\end{aligned} \tag{4.1}$$

Se somarmos membro a membro as equações diferenciais ordinárias, teremos:

$$\frac{dX}{dt} + \frac{dY}{dt} = 0 \tag{4.2}$$

com $X = \sum_{i=1}^{n} x_i$ e $Y = Y_1 + Y_2$. Assim, a equação $X + Y = 1$ é satisfeita.

A vantagem do modelo com parâmetros fuzzy é que sua análise é muito mais simples, comparado com o modelo compartimental. Portanto, podemos considerar o modelo fuzzy como um sistema com duas equações diferenciais com os compartimentos não tão bem 'separados' como os do modelo (4.1). Neste caso, as variáveis de interesse, nível de $CD4+$ (c) e carga viral (v), são incertas. Agora o modelo (3.1) passa a ser

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(v,c)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(v,c)x = \lambda(v,c)(1-y) & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{4.3}$$

A principal diferença entre o modelo (4.3) e o modelo inicial (3.1) é que em (4.3) o parâmetro λ é função da carga viral (v) e do nível de $CD4+$ (c), permitindo incorporar as informações médicas, conforme Tabelas 4.1 e 4.2. Do ponto de vista matemático, podemos pensar em (4.3) como uma família de sistemas de equações diferenciais ordinárias dependendo dos parâmetros. No caso, dependendo de λ, que por sua vez, depende de v e c. Assim, nos parece razoável que o controle de λ, e conseqüentemente da população y (sintomáticos), possa ser feito a partir de v e c.

Resolvendo a primeira equação de (4.3) para cada par (v, c), temos:

$$x(t) = x_0 e^{-\lambda(v,c)t} \tag{4.4}$$

Com a condição inicial $x_0 = x(0) = 1$, temos:

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{-\lambda(v,c)t} \\ y(t) &= 1 - e^{-\lambda(v,c)t}, & t &> 0. \end{aligned} \tag{4.5}$$

Nas equações (4.5), pelo fato do parâmetro λ ser função de grandezas fuzzy (carga viral e nível de $CD4+$), as soluções $x(t)$ e $y(t)$ também dependem da função $\lambda(v, c)$ e fornecem diferentes

valores para $x(t)$ e $y(t)$.

Na seção seguinte, faremos um primeiro estudo considerando o conhecimento especialista (médicos) e a taxa de transferência λ dependendo apenas da carga viral v (Jafelice et al., 2002b).

4.3 Taxa de Transferência Dependendo da Carga Viral v

4.3.1 Base de Regras para as Variáveis: Nível de $CD4+$, Carga viral V e Taxa de Transferência Λ

Inicialmente a base de regras considera as variáveis lingüísticas, em letras maiúsculas, carga viral V e nível de $CD4+$ no antecedente e Λ no conseqüente das regras, mas neste capítulo, nosso intuito é tratar λ apenas em função da carga viral v.

Consideramos os valores lingüísticos *baixo*, *médio* e *alto* para a variável lingüística nível de células CD4+ e os valores *baixa*, *média* e *alta* para a variável lingüística carga viral V, respectivamente, e os valores $forte$, *moderada* e $fraca$ para a variável lingüística associada à Λ, a taxa de transferência.

No modelo desenvolvido via SBRF (Sistema Baseado em Regras Fuzzy) utilizamos o Método de Mamdani para obter o comportamento de Λ. Nesta fase os especialistas têm fundamental importância, tanto na definição dos termos quanto na definição do número de termos de cada variável lingüística. A base de regras é descrita na Figura 4.3, com as informações do especialista. Por exemplo: Se V é *baixa* e $CD4+$ é *baixo* então Λ é $forte$.

As Figuras 4.4, 4.5 e 4.6 representam as funções de pertinência dos diversos conjuntos fuzzy associados às variáveis lingüísticas carga viral V, nível de $CD4+$ e taxa de transferência Λ, obtidas com a ajuda do especialista. Os eixos horizontais das três varíaveis variam entre 0 e 1, porque em cada caso dividimos pelo maior valor assumido por cada uma delas para normalizá-los.

Para obter o valor de λ a partir de informações qualitativas da carga viral e do nível de

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
baixo	*forte*	*forte*	*forte*
médio	*moderada*	*moderada*	*moderada*
alto	*fraca*	*fraca*	*moderada*

Figura 4.3: Base de regras fuzzy.

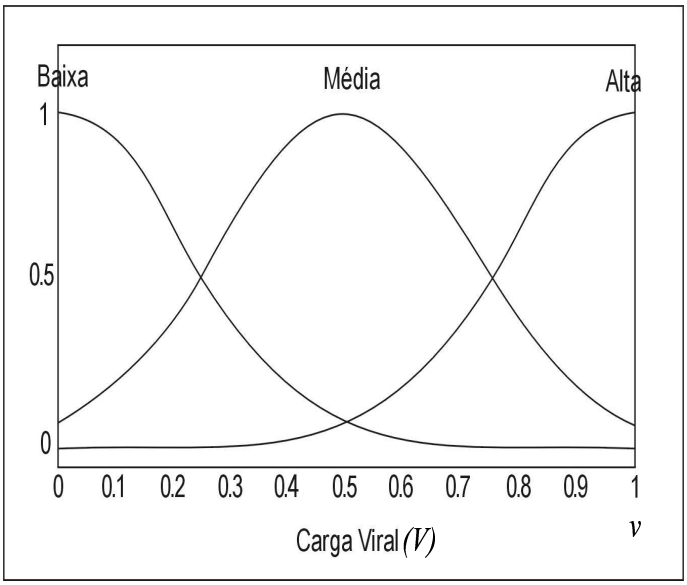

Figura 4.4: Funções de pertinência para carga viral(V).

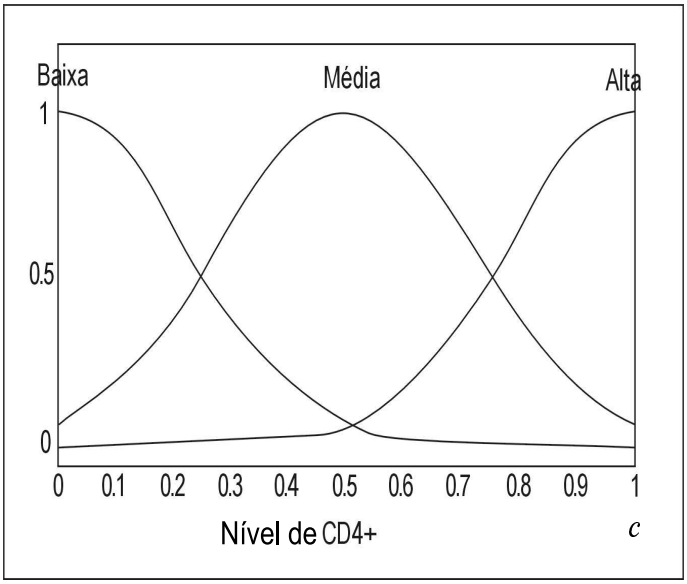

Figura 4.5: Funções de pertinência para o nível de $CD4+$.

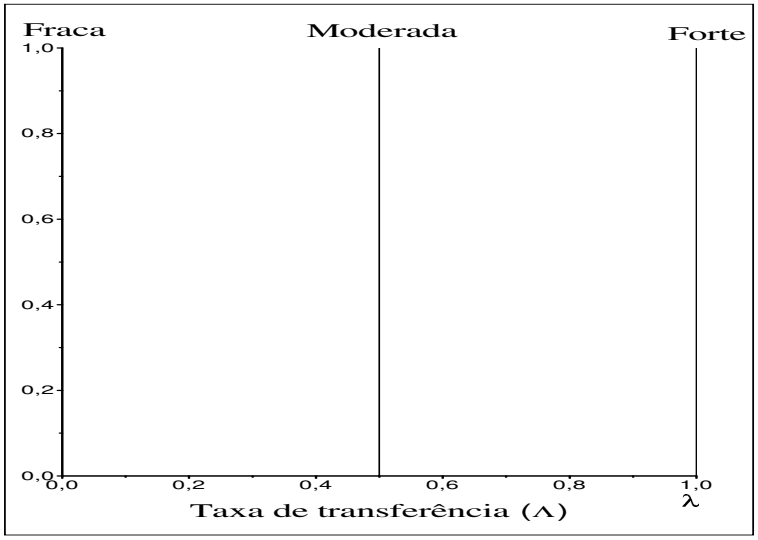

Figura 4.6: Funções de pertinência para taxa de transferência (Λ).

$CD4+$, usamos a técnica dos SBRF (Sistema baseado em Regras Fuzzy) citada no capítulo 2. Adotando o método de defuzzificação do centro de gravidade, e as funções de pertinências das Figuras 4.4, 4.5 e 4.6. O esquema da Figura 4.7 ilustra a técnica.

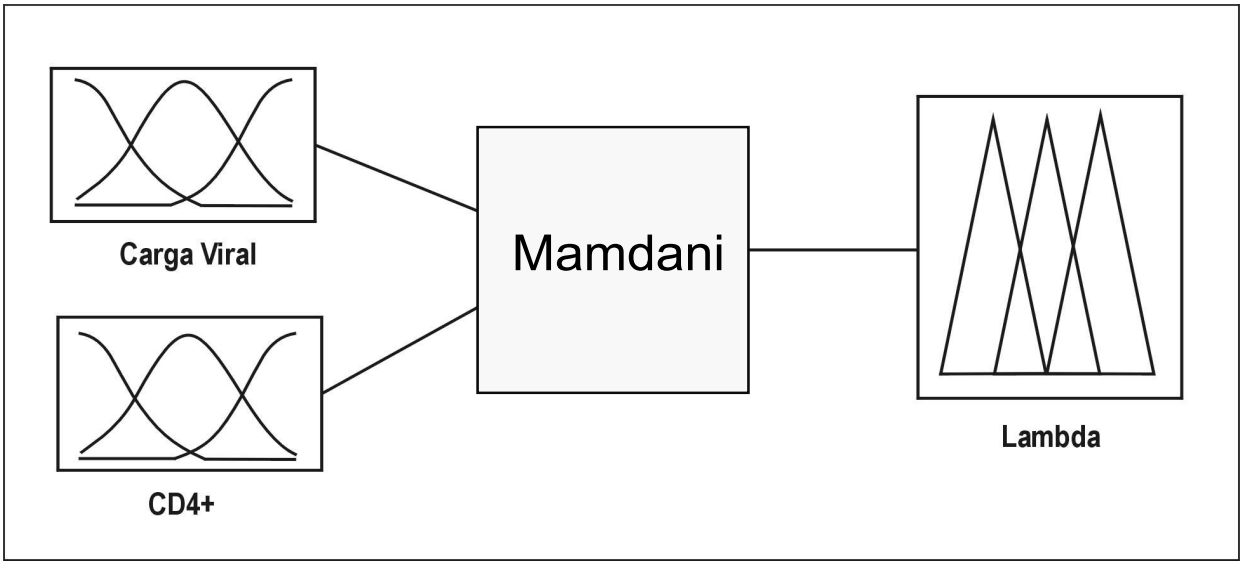

Figura 4.7: Representação da aproximação de Λ via Mamdani.

4.3.2 Simulações para Estimar $\lambda = \lambda(v, c)$

Inicialmente simulamos 60 valores de carga viral (v) e nível de $CD4+$ (c) em um indíviduo HIV-positivo e obtivemos 60 valores de λ, utilizando o SRBF como ilustrado na Figura 4.7. Nas Figuras 4.8 e 4.9, mostramos as soluções das equações (4.5) para cada valor de λ, considerando um intervalo de tempo de 60 unidades. Utilizando a técnica dos SBRF, determinamos a superfície mostrada na Figura 4.10.

Para $c = 1$, temos λ em função da carga viral, conforme mostra a Figura 4.11.

Utilizamos na aproximação de λ o método de Mamdani, mas agora com funções de pertinência para carga viral (V) e para o nível de $CD4+$ ($CD4+$) triangulares. Para $c = 1$, temos λ em função da carga viral, conforme mostra a Figura 4.12.

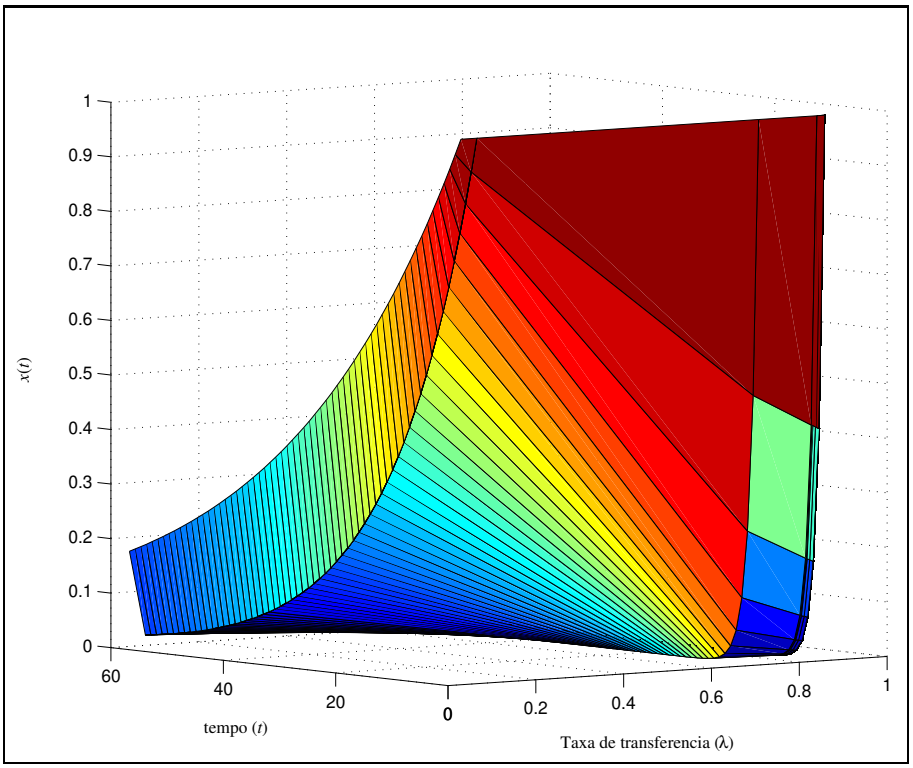

Figura 4.8: Solução x do modelo (4.3).

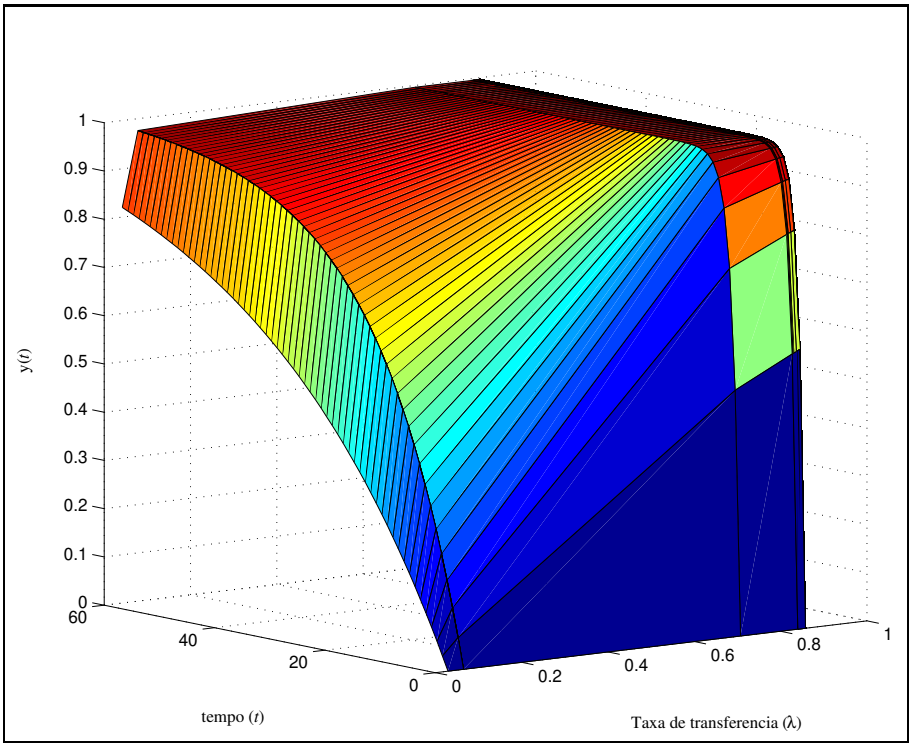

Figura 4.9: Solução y do modelo (4.3).

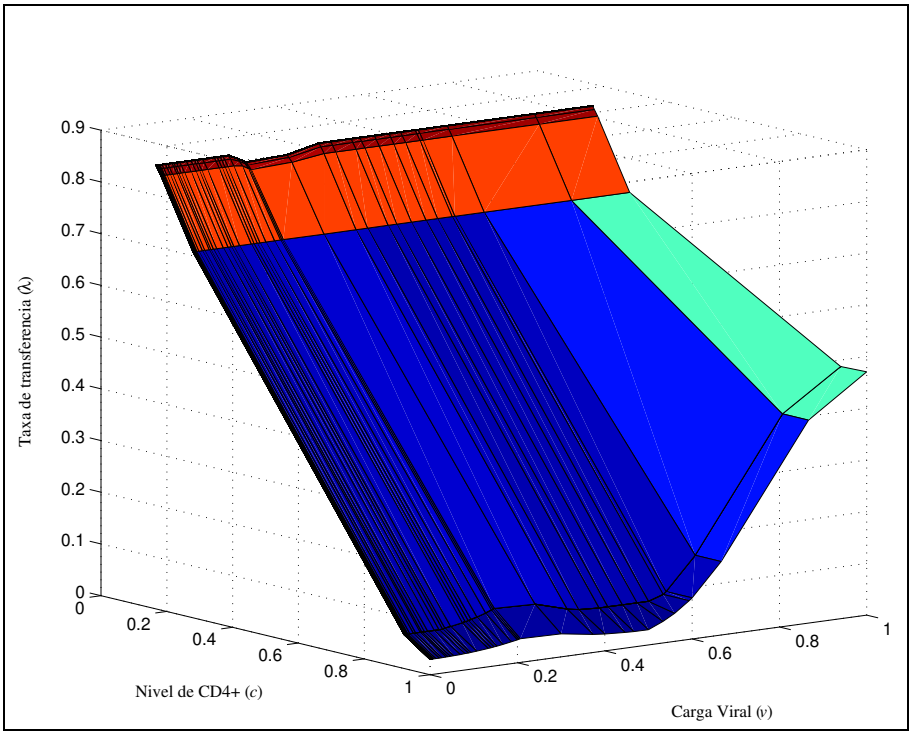

Figura 4.10: Função $\lambda = \lambda(v, c)$.

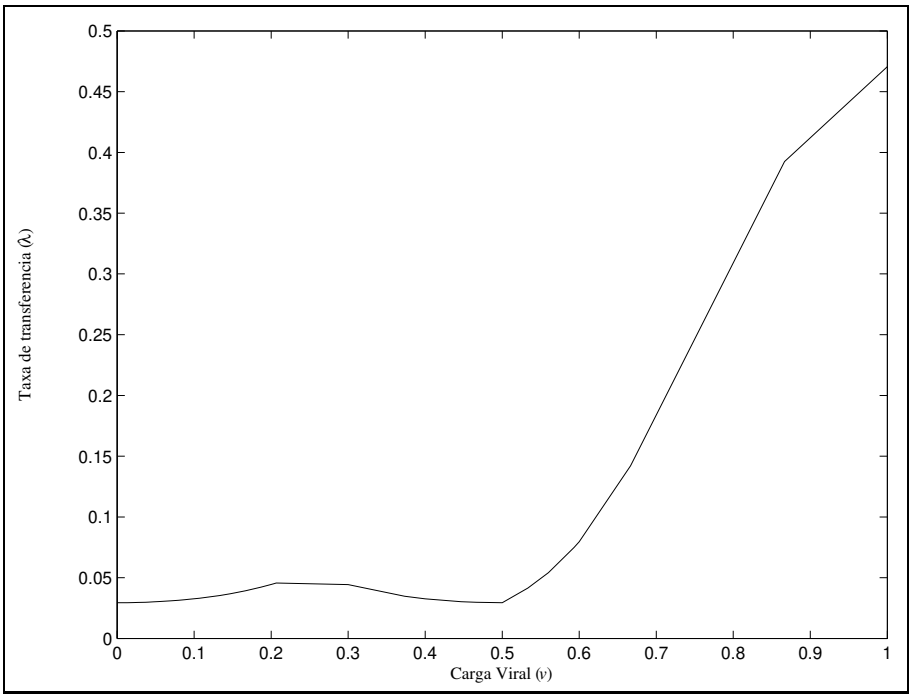

Figura 4.11: λ em função da carga viral ($c = 1$).

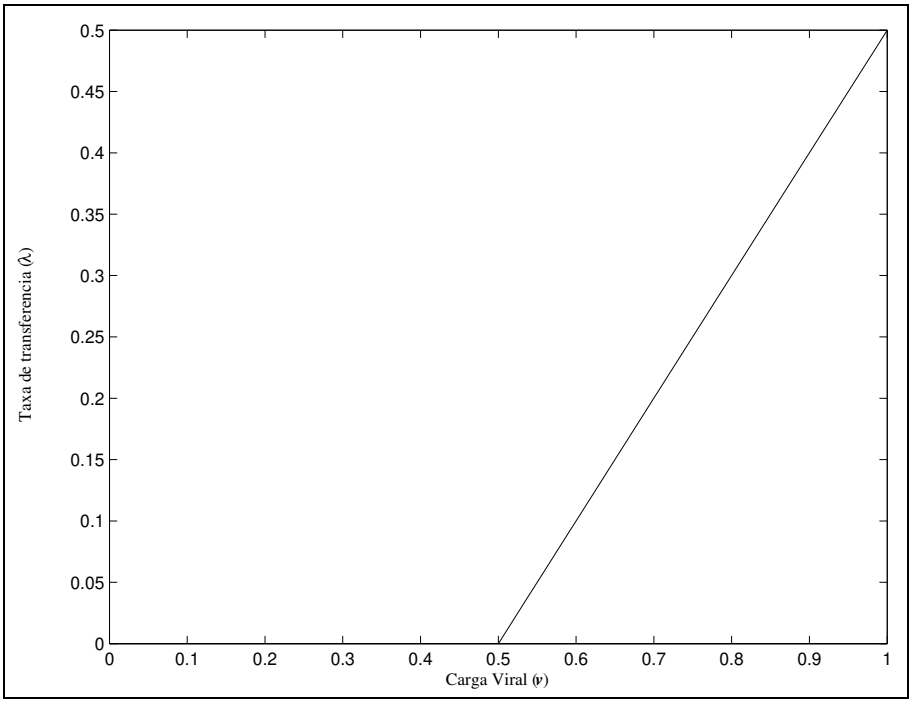

Figura 4.12: λ em função da carga viral ($c = 1$).

Na próxima seção, propomos uma expressão analítica para a taxa de transferência $\lambda = \lambda(v)$ com propriedades qualitativas semelhantes às das Figuras 4.11 e 4.12.

4.3.3 Modelagem da Taxa de Transferência λ

No modelo (4.3), assumimos inicialmente que λ é uma função de v e escolhemos um conjunto fuzzy λ com a seguinte função de pertinência

$$\lambda(v) = \begin{cases} 0 & \text{se } v < v_{min} \\ \frac{v - v_{min}}{v_M - v_{min}} & v_{min} \leq v \leq v_M \\ 1 & \text{se } v_M < v < v_{max} \end{cases} \tag{4.6}$$

para construírmos λ, Figura 4.13, em que v_{min} representa a quantidade mínima de vírus necessária para que o indivíduo se torne sintomático, v_M representa a carga viral a partir da qual a chance de se tornar sintomático é máxima. Admitimos que a carga viral é limitada por um valor máximo, v_{max}.

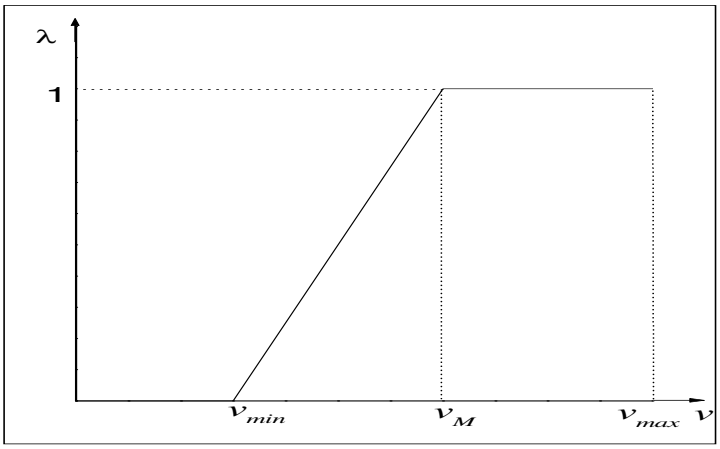

Figura 4.13: Taxa de transferência λ em função de v.

Vamos considerar a carga viral do grupo HIV-positivo estudado (V) como uma variável lingüística com valores *fraca*, *média* e *forte*, sendo cada um desses valores caracterizados por

conjuntos fuzzy triangulares, de acordo com a seguinte função de pertinência, Figura 4.14:

$$\rho(v) = \begin{cases} 0 & \text{se } v \leq \underline{v} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(v - \underline{v} + \delta) & \underline{v} - \delta < v \leq \underline{v} \\ \frac{-1}{\delta}(v - \underline{v} - \delta) & \underline{v} < v \leq \underline{v} + \delta \\ 0 & \text{se } v > \underline{v} + \delta \end{cases} \tag{4.7}$$

O parâmetro $\underline{v}$ é um valor modal e δ é a dispersão dos conjuntos fuzzy que definem os valores da variável lingüística. Estes conjuntos fuzzy serão definidos a partir dos valores v_{min}, v_M e v_{max} que aparecem na definição de λ.

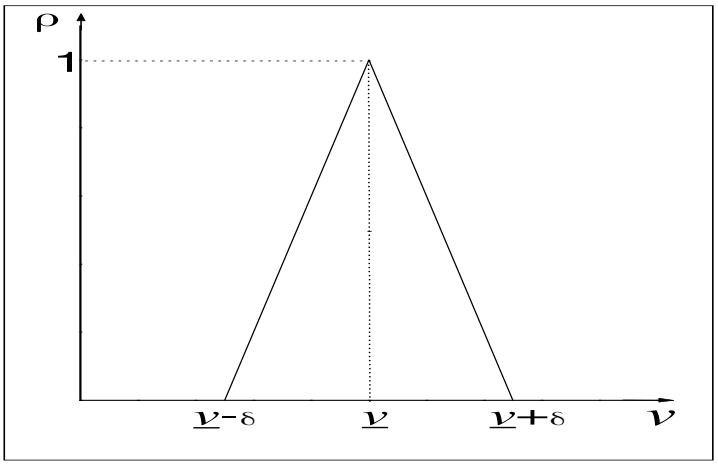

Figura 4.14: Função de pertinência adotada para os conjuntos fuzzy associados à V.

4.3.4 Esperança Fuzzy da População Assintomática

A integral fuzzy, introduzida por (Sugeno, 1974), é um instrumento apropriado para avaliar conjuntos fuzzy, usando medidas fuzzy. Na linguagem da teoria de conjuntos fuzzy, a integral fuzzy é um defuzzificador do conjunto fuzzy. A integral fuzzy ou esperança fuzzy desempenha função análoga à esperança da teoria de processos estocásticos, em que uma distribuição é 'representada' por sua média. O valor da integral fuzzy ou esperança fuzzy da proporção da população assintomática, isto é, do conjunto fuzzy $x = x(v)$ é dada por, conforme capítulo 2,

$$FEV[x] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \mu\{x \geq \alpha\}] \tag{4.8}$$

em que $\{x \geq \alpha\} = \{v : x(v) \geq \alpha\}$ e μ é uma medida fuzzy, definida na seção 2.11.

Seja $H(\alpha) = \mu\{v \mid x(v) \geq \alpha\}$, para cada $t > 0$. Para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, temos: $H(0) = \mu\{v \mid x(v) \geq 0\} = \mu[0,1] = 1$ e $H(1) = \mu\{v \mid x(v) \geq 1\} = \mu[0, v_{min}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H(\alpha) = \mu\{v \mid x(v) \geq \alpha\} = \mu\{v \mid e^{-\lambda(v)t} \geq \alpha\} = \mu\{v \mid \lambda(v) \leq -\frac{\ln \alpha}{t}\} =$$

$$= \begin{cases} \mu[0, v_{min}] & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} \leq 0 \\ \mu[0, a] & \text{se } 0 < -\frac{ln\alpha}{t} \leq 1 \\ 1 & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} > 1 \end{cases}$$

$$= \begin{cases} \mu[0, v_{min}] & \text{se } \alpha = 1 \\ \mu[0, a] & \text{se } e^{-t} \leq \alpha < 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases} \tag{4.9}$$

em que $a = v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t})$, desta forma $v_{min} < a \leq v_M$. Para obter $\mu[0, a]$, vamos definir uma medida fuzzy que, para nosso caso, nos parece razoável.

A medida fuzzy para qualquer subconjunto A de números reais é dada por

$$\mu(A) = \begin{cases} \sup_{v \in A} \rho(v) & \text{se } A \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } A = \emptyset. \end{cases}$$

Esta pode ser considerada uma medida razoável para ser adotada por um especialista, no nosso caso um médico, que não queira correr riscos nas suas avaliações e possíveis tratamentos, por se tratar de uma medida conservadora no sentido de que o grau de infecção de um grupo de indíviduos (A) é considerado como aquele apresentado pelo indivíduo com maior grau de infecção deste grupo.

Para estudar $FEV[x]$ vamos considerar três diferentes casos, de acordo com a variável lingüística V, e seus valores *baixa*, *média* e *alta*, com cada um destes valores sendo um número fuzzy que dependem de v_{min}, v_M e v_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso: Carga viral *baixa* (V_-).**

   Neste caso, tomamos $v_{min} > \underline{v} + \delta$.

A Figura 4.15 mostra $a > v_{min}$, temos que $\mu[0, v_{min}]$ e $\mu[0, a] = 1$. Logo,

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 1 \\ 1 & \text{se } 0 < \alpha < 1 \end{cases}$$

Portanto, $FEV[x] = 1$.

2. **Caso: Carga viral *alta*** (V_+).

   Neste caso, tomamos $v_M \leq \underline{v} - \delta$ e $\underline{v} + \delta \leq v_{max}$.

   A Figura 4.16, mostra que $a \leq v_M$ e obtemos $\mu[0, v_{min}] = 0$ e $\mu[0, a] = 0$, logo

$$H(\alpha) = \begin{cases} 0 & \text{se } e^{-t} \leq \alpha \leq 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases}$$

   Portanto, $FEV[x] = e^{-t}$.

3. **Caso: Carga viral *média*** (V_-^+).

   Na Figura 4.17, tomamos $\underline{v} - \delta > v_{min}$ e $\underline{v} + \delta < v_M$ e $\mu[0, v_{min}] = 0$.

   Fazendo alguns cálculos (Apêndice A), obtemos:

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq e^{-\left(\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ \rho(a) & \text{se } e^{-\left(\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha < e^{-\left(\frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } e^{-\left(\frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \leq \alpha < 1 \end{cases} \tag{4.10}$$

   em que $\rho(a) = \frac{1}{\delta}[v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) - \underline{v} + \delta]$.

   A partir da expressão acima, concluímos que $H(\alpha)$ é contínua e uma função decrescente com $H(0) = 1$ e $H(1) = 0$. Entretanto, H tem um único ponto fixo que coincide com $FEV[x]$, como vimos na seção 2.11. A Figura 4.18 mostra este fato.

   Assim,

$$e^{-\left(\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < FEV[x] < e^{-\left(\frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}. \tag{4.11}$$

Podemos observar que derivando em relação a t a expressão $\alpha = \rho(a)$, determinaremos $\dfrac{d\alpha}{dt}$ e, consequentemente, o sinal desta derivada quando t cresce.

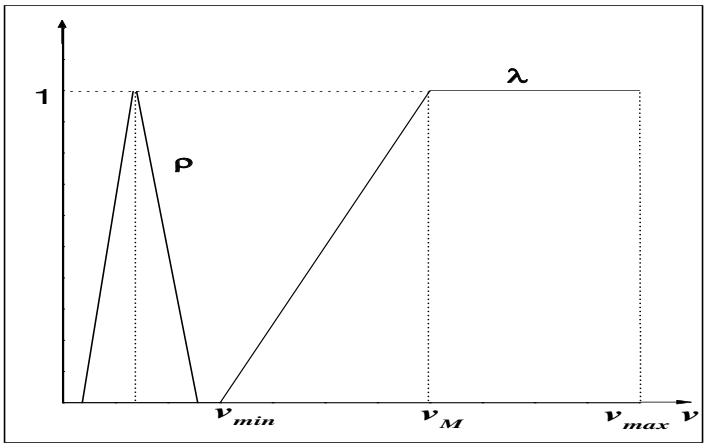

Figura 4.15: Carga viral *baixa*.

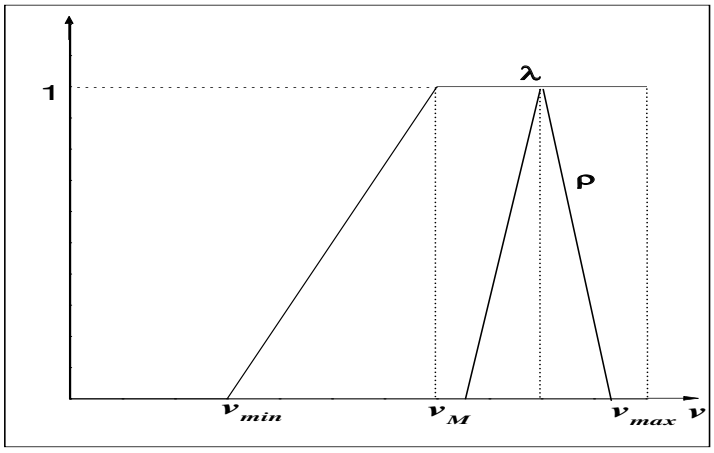

Figura 4.16: Carga viral *alta*.

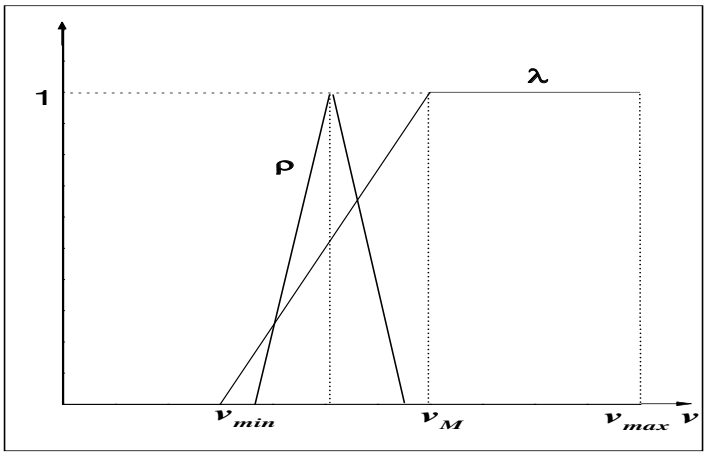

Figura 4.17: Carga viral *média*.

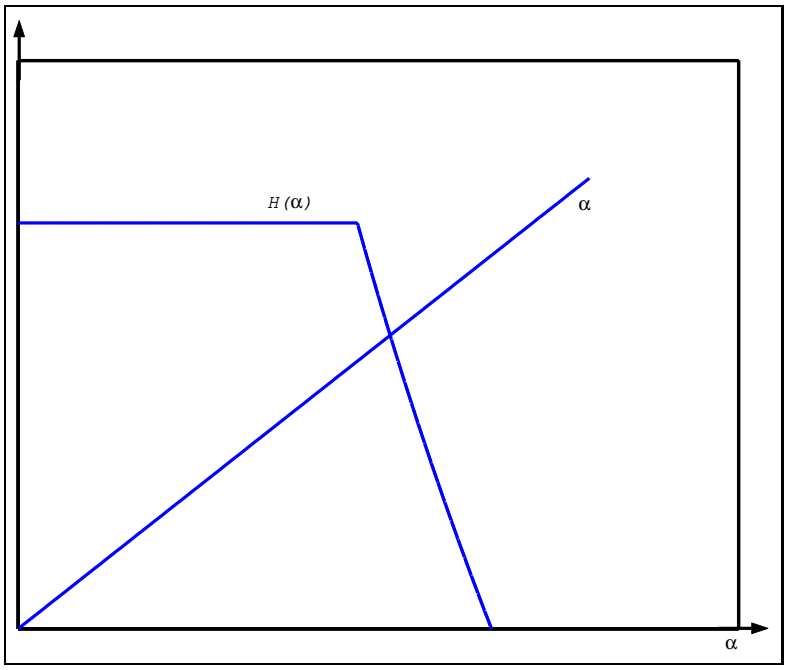

Figura 4.18: A função $H(\alpha)$.

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{(v_M - v_{min})\alpha \ln(\alpha)}{t[\alpha\delta t + (v_M - v_{min})]} \tag{4.12}$$

Concluímos que o sinal de $\frac{d\alpha}{dt}$ é negativo, pois $0 < \alpha < 1$. Assim, $\alpha = FEV[x]$ é decrescente quando t cresce.

4.3.5 Comparação entre: Esperança Fuzzy da População Assintomática; População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal; e População Assintomática com a Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência

Quando calculamos a proporção da população assintomática utilizando a taxa de transferência correspondente à carga viral $\underline{v}$, não estamos lidando imprecisões na carga viral, estamos supondo que toda população tenha a mesma carga viral. Para comparar os resultados que obtemos aqui com os resultados da seção anterior, vamos considerar os três diferentes casos, de acordo com a variável lingüística V, que tem partições *baixa*, *média* e *alta*, com cada uma destas sendo um número fuzzy baseado nos valores v_{min}, v_M e v_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso: Carga viral *baixa* (V_-).**

   Neste caso, $v_{min} > \underline{v} + \delta$. Temos que, $\lambda(\underline{v}) = 0$, logo, $x(t) = 1$. Portanto, igual ao primeiro caso da seção anterior.

2. **Caso: Carga viral *alta* (V_+).**

   Neste caso, tomamos $v_M \leq \underline{v} - \delta$ e $\underline{v} + \delta \leq v_{max}$. Temos que, $\lambda(\underline{v}) = 1$, logo,$x(t) = e^{-t}$. Portanto, igual ao segundo caso da seção anterior.

3. **Caso: Carga viral *média* (V_-^+).**

   Neste caso, tomamos $\underline{v} - \delta > v_{min}$ e $\underline{v} + \delta < v_M$. Temos que, $\lambda(\underline{v}) = \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}$, logo, $x(t) = e^{-\left(\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}$. Assim,

$$e^{-\left(\frac{\underline{v}-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} < FEV[x]$$

Destes três casos, concluímos que:

$$e^{-\left(\frac{\underline{v}-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} \leq FEV[x]. \tag{4.13}$$

Vamos calcular a esperança fuzzy da taxa de transferência do conjunto fuzzy λ da seguinte forma:

$$FEV[\lambda] = \sup_{0\leq\alpha\leq 1} \inf[\alpha, \mu\{\lambda \geq \alpha\}]$$

em que $\{\lambda \geq \alpha\} = \{v \in \mathbb{R} : \lambda(v) \geq \alpha\}$ e μ é uma medida fuzzy.

Seja $H_1(\alpha) = \mu\{v \mid \lambda(v) \geq \alpha\}$, é fácil ver que para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, então $H_1(0) = 1$ e $H_1(1) = \mu[v_M, v_{max}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_1(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ \mu[a_1, v_{max}] & \text{se } 0 < \alpha < 1 \\ \mu[v_M, v_{max}] & \text{se } \alpha = 1 \end{cases} \tag{4.14}$$

em que $a_1 = v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha$. Para comparar estes resultados com os resultados obtidos anteriormente, vamos considerar os três diferentes casos, de acordo com as variáveis lingüísticas V, que são classificadas em *baixa*, *média* e *alta* com cada uma destas classificações sendo um número fuzzy baseado nos valores v_{min}, v_M e v_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso: Carga viral *baixa* (V_-).**

   Neste caso, tomamos $v_{min} > \underline{v} + \delta$. Veja Figura 4.15, como $a_1 > v_{min}$, temos que $\mu[a_1, v_{max}] = 0$ e $\mu[v_M, v_{max}] = 0$.

   $$H_1(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ 0 & \text{se } 0 < \alpha \leq 1 \end{cases}$$

   Desta forma, $FEV[\lambda] = 0$, logo, $e^{-FEV[\lambda]t} = 1$. Coincide com o primeiro caso da seção anterior.

2. **Caso: Carga viral *alta*** (V_+).

   Neste caso, tomamos $v_M \leq \underline{v} - \delta$ e $\underline{v} + \delta \leq v_{max}$. A Figura 4.16, mostra que $a_1 \leq v_M$ e obtemos $\mu[a_1, v_{max}] = 1$ e $\mu[v_M, v_{max}] = 1$. Portanto, $H_1(\alpha) = 1$, $\forall \alpha$. Desta forma, $FEV[\lambda] = 1$, logo, $e^{-FEV[\lambda]t} = e^{-t}$. Coincide com o segundo caso da seção anterior.

3. **Caso: Carga viral *média*** (V_-^+).

   Neste caso, tomamos $\underline{v} - \delta > v_{min}$ e $\underline{v} + \delta < v_M$, conforme Figura 4.17. Fazendo alguns cálculos (Apêndice A), obtemos:

$$H_1(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} \\ \rho(a_1) = -\frac{1}{\delta}[v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha - \underline{v} - \delta] & \text{se } \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq \frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}} \\ 0 & \text{se } \frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq 1 \end{cases} \tag{4.15}$$

   A partir da expressão acima, concluímos que $H_1(\alpha)$ é contínua e uma função decrescente com $H_1(0) = 1$ e $H_1(1) = 0$. Entretanto, H_1 tem um único ponto fixo que coincide com $FEV[\lambda]$. Assim, $\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} < FEV[\lambda] < \frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}$. Logo, $e^{-\left(\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < e^{-FEV[\lambda]t} < e^{-\left(\frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}$. Podemos concluir que:

$$e^{-FEV[\lambda]t} < e^{-\lambda(\underline{v})t}. \tag{4.16}$$

Comparando os três diferentes casos da esperança fuzzy da população assintomática (4.11), da proporção da população assintomática com a taxa de transferência no valor modal $\underline{v}$ (4.13) e da proporção da população assintomática com a esperança fuzzy da taxa de transferência (4.16), concluímos que:

$$e^{-FEV[\lambda]t} \leq e^{-\lambda(\underline{v})t} \leq FEV[x] \tag{4.17}$$

No modelo fuzzy as incertezas são retiradas no final do processo, quando calculamos $FEV[x]$ (defuzzificação), isto é, quando a representação de um conjunto fuzzy é dada por um número real. No modelo determinístico a incerteza é retirada no início do processo. Assim, nas desigualdades (4.17) temos que, utilizando uma medida fuzzy conservadora no sentido que está sendo levado em conta o maior grau de infecção do grupo, o modelo fuzzy é mais otimista, pois a esperança fuzzy da população assintomática é maior que $e^{-\lambda(\underline{v})t}$, que é a solução determinística, sendo $\underline{v}$ o valor modal.

4.3.6 Crítica ao Modelo com Taxa de Transferência Dependendo Apenas de v

Nosso primeiro estudo foi feito com a taxa de transferência λ dependendo apenas de v, pelo fato de ser mais didático e também para compreender melhor o modelo matemático de evolução da população HIV-positivos. Posteriormente, outras informações biológicas poderão ser incorporadas ao modelo. A medicina verifica que não é rara a ocorrência de resposta discrepante entre contagem de células $CD4+$ e carga viral, ou seja, diminuição da carga viral e de $CD4+$, ou elevação da carga viral e de $CD4+$. Alguns estudos vêm mostrando que, nessas situações, a contagem de células de $CD4+$ é o melhor indicador para a resposta terapêutica, devendo ser monitorada com intervalo de tempo menor que quatro meses. Do ponto de vista laboratorial, os principais parâmetros que sugerem progressão da doença são a elevação significativa da carga viral (>0.5 log; ou 3 vezes o valor inicial) e/ou redução expressiva no nível de $CD4+$ (diminuição >25% no número absoluto de T-$CD4+$). Variações entre dois resultados de exame da carga viral menores do que 0.5 log (ou 3 vezes, em relação ao valor anterior) não são consideradas significativas, do ponto de vista clínico, uma vez que esta é a faixa de variabilidade normal intertestes (Ministério da Saúde). Outra crítica ao primeiro modelo são as funções de pertinência e os termos lingüísticos, pois a Saúde Pública utiliza mais faixas para a classificação do nível do $CD4+$ e da carga viral v.

4.4 Resumo

Neste capítulo, tratamos a taxa de transferência de assintomático para sintomático como um parâmetro fuzzy que depende da carga viral v, e utilizamos informações do especialista na modelagem deste parâmetro. Calculamos a esperança fuzzy da população assintomática e comparamos com a proporção da população assintomática com a taxa de transferência no valor modal $\underline{v}$ e com a proporção da população assintomática correspondente à esperança fuzzy da taxa de transferência.

Assim, no próximo capítulo faremos um estudo da taxa de transferência dependendo da carga viral v e do nível de $CD4+$.

Capítulo 5

Conversão de Assintomático para Sintomático: Modelos Fuzzy com λ Dependendo do Nível de $CD4+$ e da Carga Viral

5.1 Introdução

A Saúde Pública considera importante para o controle da população HIV-positivos a contagem de células $CD4+$ e da carga viral. Não é raro ocorrer discrepância entre a contagem de células de $CD4+$ e de carga viral, ou seja, diminuição da carga viral e do $CD4+$, ou elevação da carga viral e do $CD4+$. Nestes casos, a contagem $CD4+$ é o melhor determinador para indicação terapêutica. Neste capítulo, trataremos inicialmente da taxa de transferência de assintomático para sintomático dependendo do nível de $CD4+$ e posteriormente, da taxa de transferência dependendo da carga viral v e do nível de $CD4+$. Nestes modelos não estamos levando em conta tratamento com terapia anti-retroviral dos indivíduos.

5.2 Taxa de Transferência Dependendo do $CD4+$

Nesta seção trataremos da taxa de transferência dependendo do nível do linfócito T, do tipo $CD4+$, e utilizaremos informações do Ministério da Saúde, dadas na seção 4.2, para construir as funções de pertinências, tornando as fronteiras das faixas da divisão do nível de $CD4+$ e da carga viral menos abruptas, veja (Jafelice et al., 2002a), possibilitando aproximar a modelagem matemática da realidade biológica da evolução da população assintomática para a população sintomática.

5.2.1 Variáveis Lingüísticas e Base de Regras

Como fizemos anteriormente, vamos estimar a taxa de transferência $\lambda = \lambda(v, c)$ baseada nas informações médicas. Adotamos a base de regras fuzzy assumindo como antecedentes a carga viral V e o nível de $CD4+$, e Λ como conseqüente. Os termos lingüísticos para V são *baixa*, *média* e *alta* e para o nível de $CD4+$ *muito baixo*, *baixo*, *médio*, *médio alto* e *alto*. Para a taxa de transferência Λ os termos lingüísticos são $fraca$, *média* $fraca$, *média* e $forte$.

A Tabela 4.1 relata uma fase importante da transferência de assintomático para sintomático, quando o nível de $CD4+$ está entre 0.2 e 0.5 cels/ml, assim, dividimos a contagem de $CD4+$ em duas faixas: de 0.35 a 0.5 cels/ml não considerar tratamento; e de 0.2 a 0.35 cels/ml considerar tratamento.

O método de inferência utilizado foi novamente o de Mamdani. As funções de pertinência da carga viral, do nível de $CD4+$ e da taxa de transferência são trapezoidais, Figuras 5.2, 5.3 e 5.4. Observamos que dividimos os valores da carga viral por 200000 cópias de RNA/ml e com informações médicas construímos a Figura 5.1. Por exemplo: Se V é *baixa* e $CD4+$ é *muito baixo* então Λ é $forte$.

Simulamos 60 valores para a carga viral e o nível de $CD4+$ em um indíviduo HIV-positivo, e determinamos os valores de λ, utilizando o SBRF. Construímos a superfície mostrada na Figura 5.5.

Fazendo um corte na superfície paralela ao eixo do nível de $CD4+$, obtemos a curva da

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*forte*	*forte*	*forte*
baixo	*média*	*forte*	*forte*
médio	*média*	*média*	*média*
médio alto	*média fraca*	*média fraca*	*média*
alto	*fraca*	*fraca*	*média*

Figura 5.1: Base de regras fuzzy.

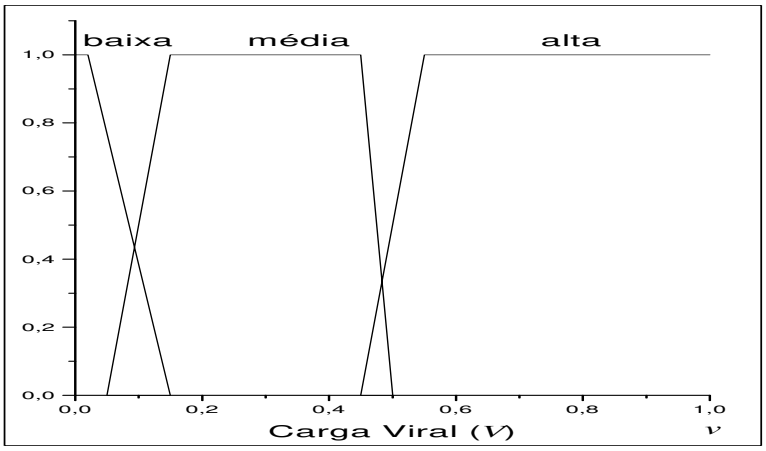

Figura 5.2: Funções de pertinência da carga viral (V).

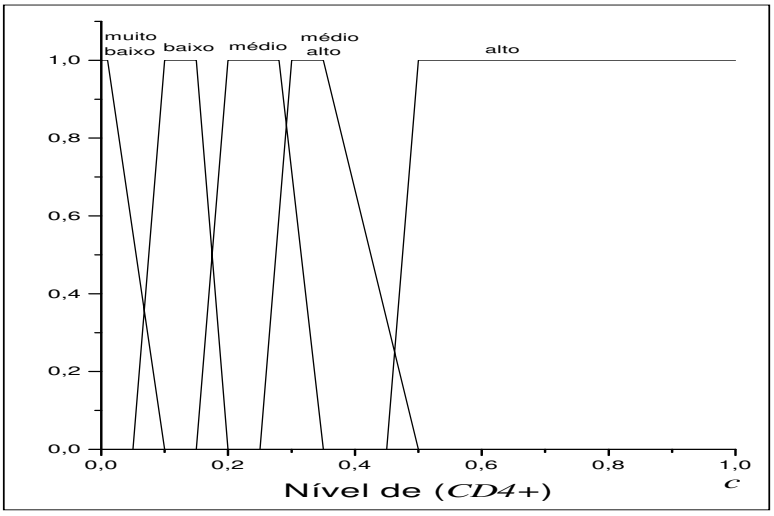

Figura 5.3: Funções de pertinência do nível de $CD4+$.

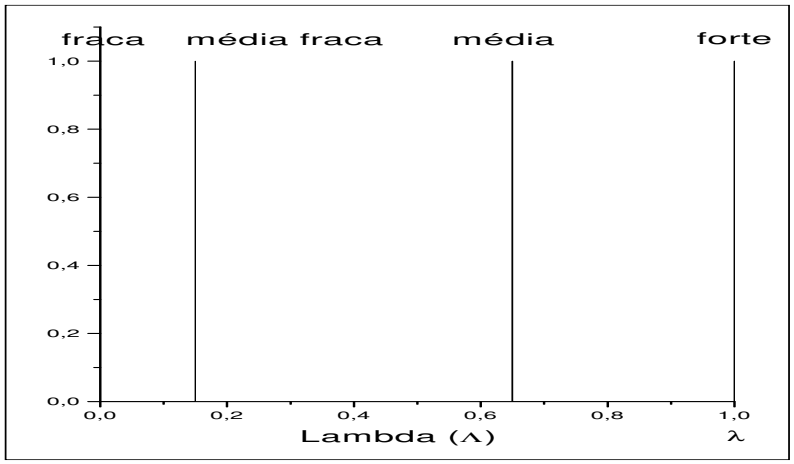

Figura 5.4: Funções de pertinência da taxa de transferência (Λ).

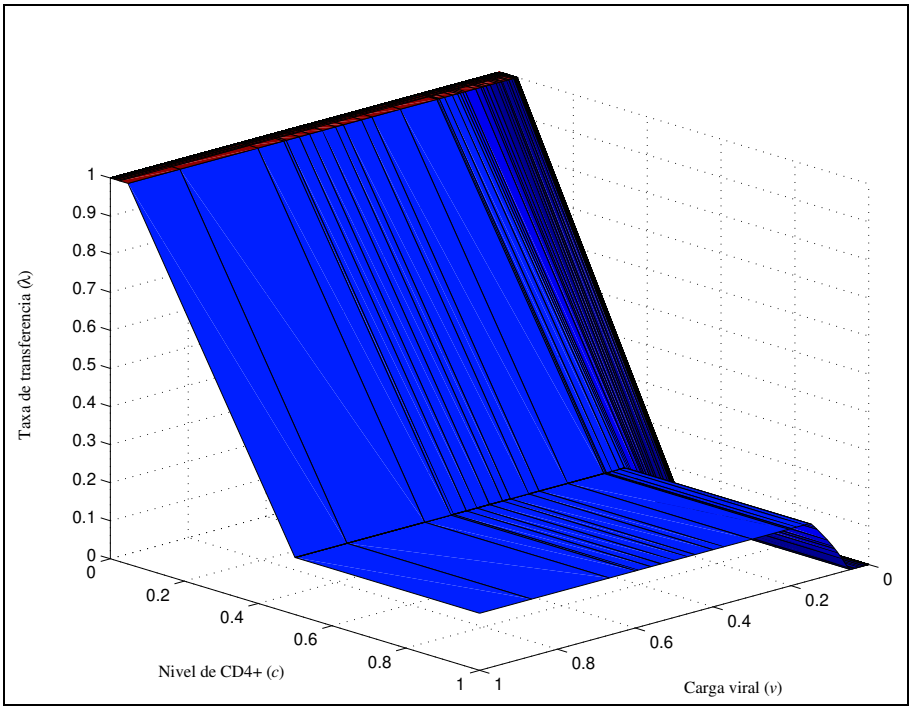

Figura 5.5: Valores da taxa de transferência defuzzificados.

Figura 5.6. Fazendo um corte na superfície paralela ao eixo da carga viral, obtemos a curva, da Figura 5.7.

Assim, poderíamos modelar analiticamente λ em função da carga viral como a equação (4.6) e o cálculo da esperança fuzzy para a população ssintomática é análogo ao feito no capítulo 4.

Propomos uma expressão analítica para a taxa de transferência λ como função do nível de $CD4+$ com propriedades qualitativas semelhantes à Figura 5.6. Assim, escolhemos um conjunto fuzzy λ com a seguinte função de pertinência

$$\lambda(c) = \begin{cases} 1 & \text{se } c < c_{min} \\ \frac{c_M - c}{c_M - c_{min}} & c_{min} \leq c \leq c_M \\ 0 & \text{se } c_M < c < c_{max} \end{cases} \tag{5.1}$$

em que c_{min} representa o menor nível de $CD4+$ na qual a chance do indivíduo se tornar sintomático é máxima e c_M representa o nível de $CD4+$ na qual a chance de se tornar sintomático é miníma, e c_{max} é o maior nível de $CD4+$ possível.

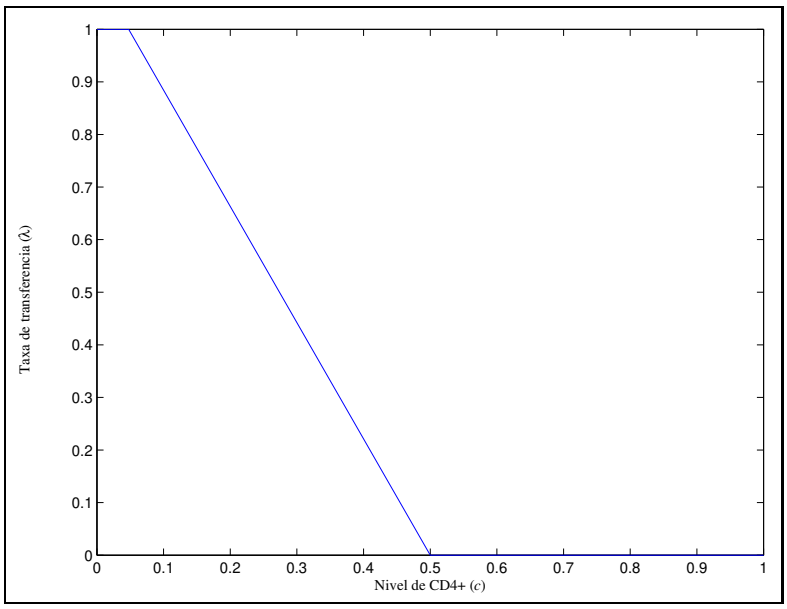

Figura 5.6: λ como função do $CD4+$ ($v = 0.1$).

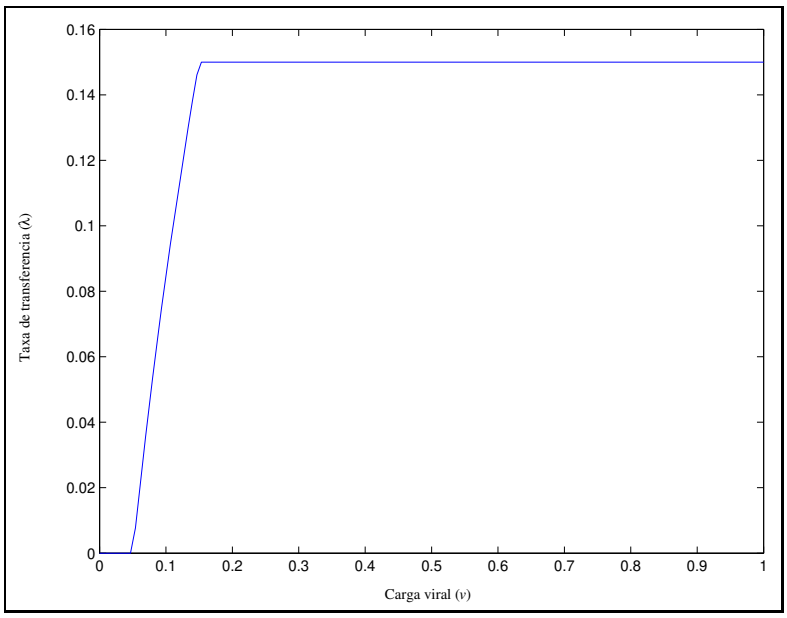

Figura 5.7: λ como função da carga viral ($c = 1$).

A partir da Figura 5.6, podemos obter os valores aproximados para c_{min} e c_M, isto é, c_{min} é aproximadamente 0.05 cels/ml e c_M é aproximadamente 0.5 cels/ml. Estes valores são compatíveis com a realidade, seção 4.2: se o nível de $CD4+$ é menor que 0.05 cels/ml a tendência é o indíviduo ser sintomático e quando o nível de $CD4+$ é maior que 0.5 cels/ml a tendência é que o indivíduo seja assintomático.

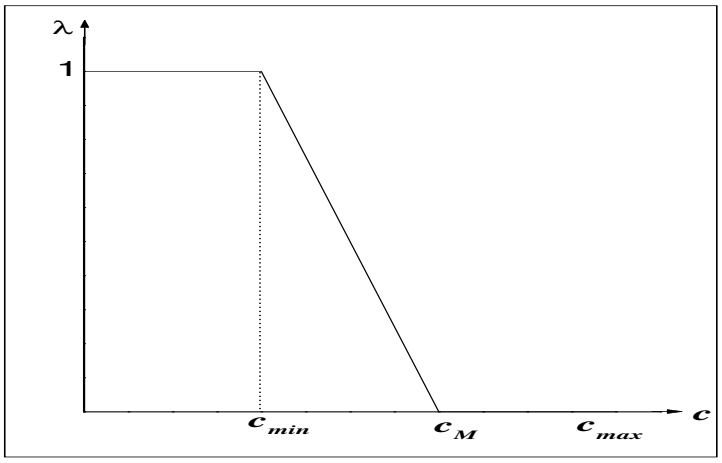

Figura 5.8: Taxa de transferência λ em função de c.

Para calcular a esperança fuzzy da população assintomática, vamos considerar o $CD4+$ do grupo HIV-positivo estudado (C), Figura 5.9, como uma variável lingüística com valores *baixo*, *médio* e *alto*, sendo cada um desses valores caracterizados por conjuntos fuzzy triangulares, de acordo com a função de pertinência:

$$\rho(c) = \begin{cases} 0 & \text{se } c \leq \underline{c} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(c - \underline{c} + \delta) & \underline{c} - \delta < c \leq \underline{c} \\ \frac{-1}{\delta}(c - \underline{c} - \delta) & \underline{c} < c \leq \underline{c} + \delta \\ 0 & \text{se } c > \underline{c} + \delta \end{cases} \tag{5.2}$$

O parâmetro $\underline{c}$ é um valor modal e δ é a dispersão dos conjuntos fuzzy assumidos pela variável lingüística. Estes conjuntos fuzzy serão definidos a partir dos valores c_{min}, c_M e c_{max} que aparecem na definição de λ.

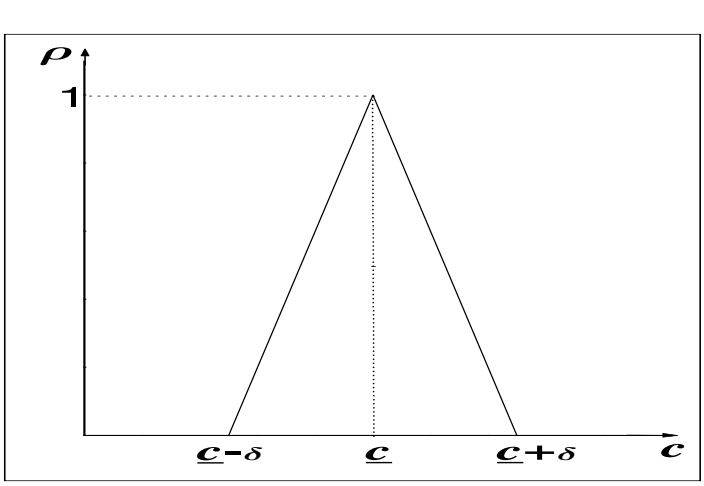

Figura 5.9: Função de pertinência adotada para c.

A seguir, vamos calcular a esperança fuzzy da população assintomática em um determinado grupo da população.

5.2.2 Esperança Fuzzy da População Assintomática

Como vimos no Capítulo 2, a esperança fuzzy é um defuzzificador. O valor da esperança fuzzy para população assintomática $x = x(c)$ é

$$FEV[x] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \mu\{x \geq \alpha\}] \tag{5.3}$$

em que $\{x \geq \alpha\} = \{c : x(c) \geq \alpha\}$ e μ é uma medida fuzzy. Como vimos no Capítulo 2, o ponto fixo da função $H_2(\alpha) = \mu\{c \mid x(c) \geq \alpha\}$, para cada $t > 0$ fornece a $FEV[x]$. Para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, temos:

$$H_2(0) = \mu\{c \mid x(c) \geq \ 0\} = \mu[0,1] = 1 \text{ e } H_2(1) = \mu\{c \mid x(c) \geq \ 1\} = \mu[c_M, c_{max}].$$

Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_2(\alpha) = \mu\{c \mid x(c) \geq \alpha\} = \mu\{c \mid e^{-\lambda(c)t} \geq \alpha\} = \mu\{c \mid \lambda(c) \leq -\frac{\ln \alpha}{t}\} =$$

$$= \begin{cases} \mu[c_M, c_{max}] & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} \leq 0 \\ \mu[a_2, c_{max}] & \text{se } 0 < -\frac{ln\alpha}{t} \leq 1 \\ 1 & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} > 1 \end{cases}$$

$$= \begin{cases} \mu[c_M, c_{max}] & \text{se } \alpha = 1 \\ \mu[a_2, c_{max}] & \text{se } e^{-t} \leq \alpha < 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases}$$

em que

$$a_2 = c_M - (c_M - c_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}), \tag{5.4}$$

desta forma $c_{min} < a_2 \leq c_M$.

Como já fizemos no Capítulo 4, vamos definir a medida fuzzy por

$$\mu(A) = \begin{cases} \sup_{c \in A} \rho(c) & \text{se } A \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } A = \emptyset \end{cases}$$

para $A \subset \mathbb{R}$. A μ é uma medida otimista, pois o nível de $CD4+$ em um grupo está sendo avaliado no indivíduo com o melhor nível de $CD4+$. Para estudar a $FEV[x]$ nós vamos considerar três diferentes casos, de acordo com as variáveis lingüísticas c, e seus valores *baixo*, *médio* e *alto*, com cada um destes valores sendo um número fuzzy que depende dos valores c_{min}, c_M e c_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso: Nível de $CD4+$ *baixo* (C_-).**

   Neste caso, tomamos $c_{min} > \underline{c} + \delta$, Figura 5.10.

   Como $a_2 > c_{min}$, temos que $\mu[c_M, c_{max}] = 0$ e $\mu[a_2, c_{max}] = 0$. Logo,

   $$H_2(\alpha) = \begin{cases} 0 & \text{se } e^{-t} \leq \alpha \leq 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases}$$

   Portanto, $FEV[x] = e^{-t}$.

2. **Caso: Nível de $CD4+$ *alto* (C_+).**

   Neste caso, tomamos $c_M \leq \underline{c} - \delta$ e $\underline{c} + \delta \leq c_{max}$.

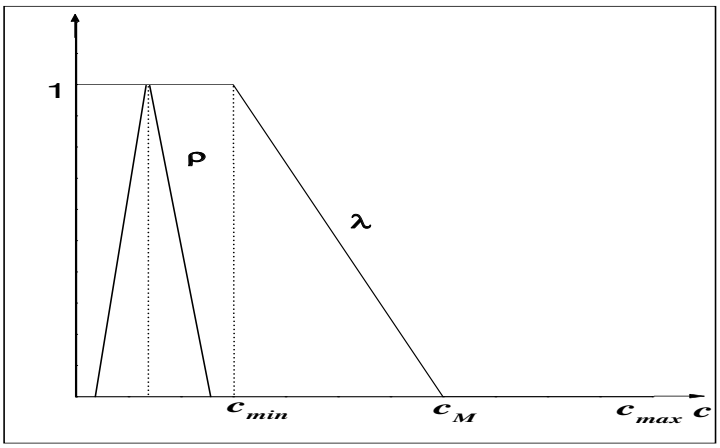

Figura 5.10: Nível de $CD4+$ *baixo*.

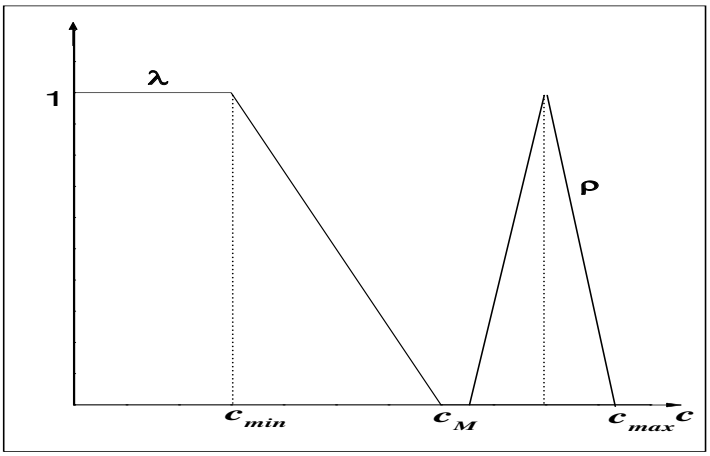

Figura 5.11: Nível de $CD4+$ *alto*.

A Figura 5.11 mostra que $a_2 \leq c_M$ e obtemos $\mu[c_M, c_{max}] = 1$ e $\mu[a_2, c_{max}] = 1$, logo

$$H_2(\alpha) = \Big\{ \ 1 \quad \text{se } 0 \leq \alpha \leq 1$$

Portanto, $FEV[x] = 1$.

3. **Caso: Nível de** $CD4+$ ***médio*** (C_-^+).

   Neste caso, tomamos $\underline{c} - \delta > c_{min}$ e $\underline{c} + \delta < c_M$ e $\mu[c_M, c_{max}] = 0$, Figura 5.12.

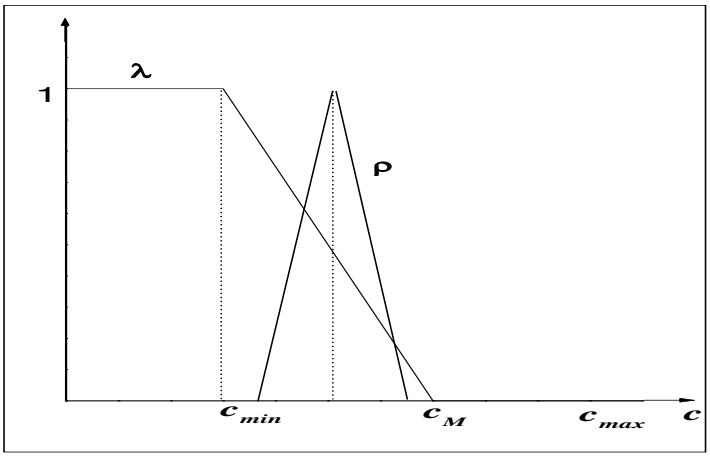

Figura 5.12: Nível de $CD4+$ *médio*.

Fazendo alguns cálculos (Apêndice B), obtemos:

$$H_2(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} \\ \psi(a_2) & \text{se } e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} < \alpha < e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 \end{cases} \tag{5.5}$$

em que $\psi(a_2) = \frac{1}{\delta}[-c_M - (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}) + \underline{c} + \delta]$. A partir de (5.5), concluímos que $H_2(\alpha)$ é contínua e uma função decrescente com $H_2(0) = 1$ e $H_2(1) = 0$. Entretanto, H_2 tem um único ponto fixo que coincide com $FEV[x]$, Figura 5.13. Portanto,

$$e^{-\lambda(\underline{c})t} \leq FEV[x] \leq e^{-\lambda(\underline{c}+\delta)t} \tag{5.6}$$

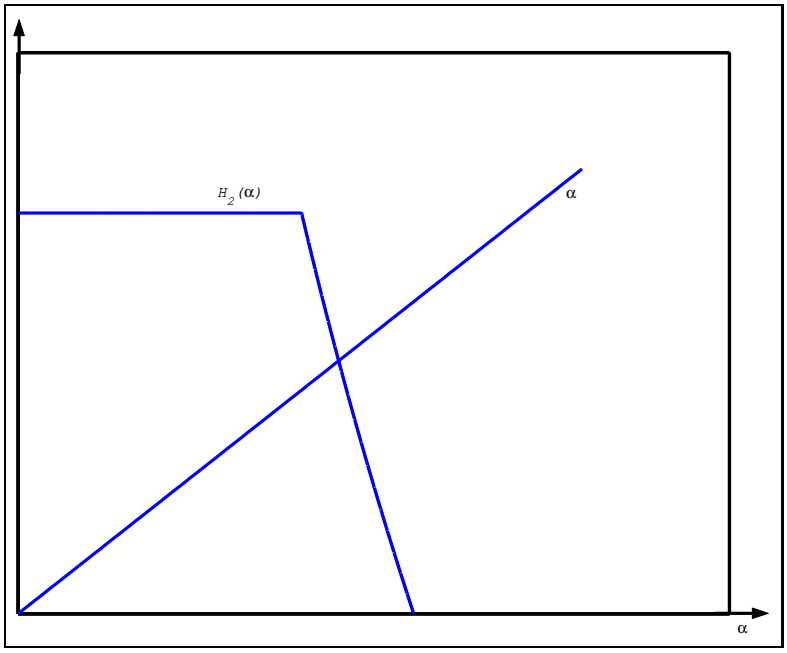

Figura 5.13: A função $H_2(\alpha)$.

Observamos que derivando em relação a t a expressão $\alpha = \psi(a_2)$ de (5.5), determinamos $\frac{d\alpha}{dt}$, dada por:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \frac{(c_M - c_{min})\alpha \ln(\alpha)}{t[\alpha\delta t + (c_M - c_{min})]} \tag{5.7}$$

O sinal de (5.7) é negativo, pois $0 < \alpha < 1$. Assim, $\alpha = FEV[x]$ é decrescente com t.

A partir de 5.6, temos a seguinte proposição.

Proposição 5.1. *Para cada $t > 0$, existe um único $c(t) \in (\underline{c}, \underline{c} + \delta)$ para o qual $FEV[x] = e^{\left(\frac{c(t)-c_M}{c_M - c_{min}}\right)t}$.*

Prova: *A função $H_2(\alpha)$ é contínua, decrescente e tem $FEV[x]$ como seu ponto fixo. A desigualdade (5.6) fornece o intervalo que contém $FEV[x]$. Portanto, pelo Teorema do Valor Intermediário, existe um único $c(t)$ no intervalo $(\underline{c}, \underline{c} + \delta)$. Tal que*

$$FEV[x] = e^{\left(\frac{c(t)-c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} \quad \blacksquare \tag{5.8}$$

Conseqüentemente, a esperança fuzzy não é solução de (4.3). A Proposição 5.1 mostra que, para cada instante t, existe uma solução de (4.3) em t que coincide com a $FEV[x]$. A $FEV[x]$

é diferenciável e satisfaz a seguinte equação diferencial com o parâmetro $c(t)$ dependendo do tempo:

$$\frac{dx}{dt} = -\left[\lambda(c(t)) + t\frac{d\lambda}{dt}(c(t))\frac{dc}{dt}(t)\right]x \tag{5.9}$$

Na próxima seção, vamos calcular a proporção da população assintomática considerando a taxa de transferência do valor modal $\underline{c}$, para compararmos com a desigualdade (5.6).

5.2.3 População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal

Nesta seção vamos calcular a proporção da população assintomática considerando a taxa de transferência correspondente ao valor modal $\underline{c}$. Para comparar com o valor da $FEV[x]$, em três casos diferentes, de acordo com a variável lingüística $CD4+$, que são *baixo*, *médio* e *alto* com cada uma destas sendo um número fuzzy baseado nos valores c_{min}, c_M e c_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso: Nível de $CD4+$ *baixo* (C_-).**
   Neste caso, tomamos $c_{min} > \underline{c} + \delta$. Temos que $\lambda(\underline{c}) = 1$, logo, $x(t) = e^{-t}$. Portanto, igual a $FEV[x]$.

2. **Caso: Nível de $CD4+$ *alto* (C_+).**
   Neste caso, tomamos $c_M \leq \underline{c} - \delta$ e $\underline{c} + \delta \leq c_{max}$. Temos que $\lambda(\underline{c}) = 0$, logo, $x(t) = 1$. Portanto, igual a $FEV[x]$.

3. **Caso: Nível de $CD4+$ *médio* (C_-^+).**
   Neste caso, tomamos $\underline{c} - \delta > c_{min}$ e $\underline{c} + \delta < c_M$. Temos que $\lambda(\underline{c}) = \frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}}$, logo, $x(t) = e^{-\left(\frac{-\underline{c}-c_M}{c_M-c_{min}}\right)t}$. Assim,

$$e^{-\left(\frac{-\underline{c}-c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} < FEV[x]$$

Destes três casos, concluímos que:

$$e^{-\left(\frac{-\underline{c}-c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} \leq FEV[x]. \tag{5.10}$$

5.2.4 Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência

A esperança fuzzy de λ, interpretada como a taxa média de transferência associada ao conjunto fuzzy λ, é dada por:

$$FEV[\lambda] = \sup_{0\leq\alpha\leq 1} \inf[\alpha, \mu\{\lambda \geq \alpha\}]$$

em que $\{\lambda \geq \alpha\} = \{c \in \mathbb{R} : \lambda(c) \geq \alpha\}$ e μ é uma medida fuzzy.

Seja $H_3(\alpha) = \mu\{c \mid \lambda(v) \geq \alpha\}$. É fácil ver que, se $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, então $H_3(0) = 1$ e $H_3(1) = \mu[0, c_{min}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_3(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ \mu[0, a_3] & \text{se } 0 < \alpha < 1 \\ \mu[0, c_{min}] & \text{se } \alpha = 1 \end{cases}$$

onde $a_3 = c_M - (c_M - c_{min})\alpha$.

Para comparar com os resultados das seções anteriores, vamos considerar os três diferentes casos, de acordo com os valores lingüísticos de c, *baixo*, *médio* e *alto* onde cada um deles é um número fuzzy baseado nos valores c_{min}, c_M e c_{max} que aparecem na definição de λ.

1. **Caso:** $CD4+$ ***baixo*** (C_-)**.**

   Neste caso, tomamos $c_{min} > \underline{c} + \delta$, Figura 5.10, como $a_3 > c_{min}$, temos que $\mu[0, c_{min}] = 1$ e $\mu[0, a_3] = 1$.

   $$H_3(\alpha) = \left\{ \; 1 \quad \text{se } 0 \leq \alpha \leq 1 \right.$$

   Desta forma, $FEV[\lambda] = 1$, logo, $e^{-FEV[\lambda]t} = e^{-t}$. Coincide com os primeiros itens da secções anteriores.

2. **Caso: Nível de $CD4+$ *alto*** (C_+).

   Neste caso, tomamos $c_M \leq \underline{c} - \delta$ e $\underline{c} + \delta \leq c_{max}$, a Figura 5.11, mostra que $a_3 \leq v_M$ e obtemos $\mu[0, c_{min}] = 0$ e $\mu[0, a_3] = 0$. Portanto,

$$H_3(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ 0 & \text{se } 0 < \alpha \leq 1 \end{cases}$$

   Desta forma, $FEV[\lambda] = 1$, logo, $e^{-FEV[\lambda]t} = e^{-t}$. Coincide com os segundos itens das secções anteriores.

3. **Caso: Nível de $CD4+$ *médio*** (C_-^+).

   Neste caso, tomamos $\underline{c} - \delta > c_{min}$ e $\underline{c} + \delta < c_M$, Figura B.1, fazendo alguns cálculos (Apêndice B), obtemos:

$$H_3(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha \leq \frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}} \\ \psi_1(a_3) = \frac{1}{\delta}[c_M - (c_M - c_{min})\alpha - \underline{c} + \delta] & \text{se } \frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}} < \alpha \leq \frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M - c_{min}} \\ 0 & \text{se } \frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M - c_{min}} < \alpha < 1 \end{cases} . \tag{5.11}$$

   A partir da expressão acima, concluímos que $H_3(\alpha)$ é contínua e uma função decrescente com $H_3(0) = 1$ e $H_3(1) = 0$. Entretanto, H_3 tem um único ponto fixo que coincide com $FEV[\lambda]$, Figura 5.13.

   Assim, $\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}} < FEV[\lambda] < \frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M - c_{min}}$. Logo, $e^{-\left(\frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t} < e^{-FEV[\lambda]t} < e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}}\right)t}$.

   Podemos concluir que:

$$e^{-FEV[\lambda]t} < e^{-\lambda(\underline{c})t}. \tag{5.12}$$

Determinamos o valor de $FEV[\lambda]$, que é o ponto fixo de $\psi_1(a_3)$, resolvendo a seguinte equação:

$$\frac{1}{\delta}[c_M - (c_M - c_{min})\alpha - \underline{c} + \delta] = \alpha \tag{5.13}$$

$$\alpha = \frac{-\underline{c} + \delta + c_M}{c_M - c_{min} + \delta} \tag{5.14}$$

Portanto, $FEV[\lambda] = \dfrac{-\underline{c} + \delta + c_M}{c_M - c_{min} + \delta}$. Observamos que $e^{-FEV[\lambda]t}$ é solução do sistema de

equações diferenciais (5.15) apenas para c^* dado em (5.16).

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(c)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(c)x = \lambda(c)(1-y) & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{5.15}$$

$$c^* = \frac{(\underline{c} - \delta - c_M)(c_M - cmin)}{c_M - c_{min} + \delta} + c_M \tag{5.16}$$

Fazendo alguns cálculos, verificamos que $\lambda(c^*) = FEV[\lambda]$ e, de 5.12, concluímos que:

$$e^{-\lambda(c^*)t} < e^{-\lambda(\underline{c})t} \tag{5.17}$$

Logo, $\lambda(c^*) > \lambda(\underline{c})$ e, como λ é decrescente, temos que $c^* < \underline{c}$. Por outro lado, sabemos que

$$\frac{c_M - c_{min}}{c_M - c_{min} - \delta} < 1 \tag{5.18}$$

Após alguns cálculos obtemos $c^* > \underline{c} - \delta > c_{min}$. Logo, concluímos que $c_{min} < c^* < \underline{c}$.

5.2.5 Comparação entre: Esperança Fuzzy da População Assintomática; População Assintomática com a Taxa de Transferência no Valor Modal ; e População Assintomática com a Esperança Fuzzy da Taxa de Transferência

Comparando o nível da $CD4+$ *médio*, a esperança fuzzy da população assintomática (5.6), a proporção da população assintomática com a taxa de transferência no valor modal $\underline{c}$ (5.10) e a proporção da população assintomática com a esperança fuzzy da taxa de transferência (5.12), e também os nivéis de $CD4+$ *baixo* e *alto*, concluímos que

$$e^{-FEV[\lambda]t} \leq e^{-\lambda(\underline{c})t} \leq FEV[x] \tag{5.19}$$

Das desigualdades (5.6) e (5.19), temos que:

$$e^{-FEV[\lambda]t} \leq e^{-\lambda(\underline{c})t} \leq FEV[x] \leq e^{-\lambda(\underline{c}+\delta)t} \tag{5.20}$$

5.2.6 Conclusão

Para o modelo que trata da taxa de transferência dependendo de c, a solução do modelo determinístico considerando o valor de $\underline{c}$, é $x(t) = e^{-\lambda(\underline{c})t}$. Nós enfatizamos que, a medida fuzzy que utilizamos é otimista, no sentido que consideramos o indivíduo com o maior nível de $CD4+$. A $FEV[x]$ é menor que $e^{-\lambda(\underline{c}+\delta)t}$ como mostra (5.6) e assim depende da dispersão populacional δ do nível de $CD4+$ do grupo estudado. Quando $\delta \to 0$, $FEV[x] \to e^{-\lambda(\underline{c})t}$, isto é, depende somente do $CD4+$. Isto indica que, para uma população homogênea, isto é, para uma população com o nível de $CD4+$ ao redor do valor modal do conjunto fuzzy triangular, o número médio da população assintomática aproxima-se de $e^{-\lambda(\underline{c})t}$. Na próxima seção, faremos um estudo com a taxa de transferência dependendo do $CD4+$, sendo este uma função da carga viral.

5.3 Taxa de Transferência Dependendo da Carga Viral e do $CD4+$ como Função da Carga Viral

Nesta seção faremos uma abordagem do modelo (4.3), com a taxa de transferência dependendo da carga viral e do $CD4+$ (Jafelice et al., 2003a). Dada a base de regras fuzzy da seção 5.2.1 e usando a inferência de Mamdani com o metódo de defuzzificação do centro de gravidade, nós podemos calcular o valor de $\lambda(v, c)$ para os valores da carga viral v e os respectivos valores do nível de $CD4+$, conforme equação (5.21).

No capítulo 3, introduzimos uma relação entre as células não infectadas de $CD4+$ e o vírus livre v: $n = \frac{r}{a+\beta v}$. Também, identificamos a quantidade das células não infectadas de $CD4+$ com o nível de $CD4+$, pois as células não infectadas da Figura 3.6(a) têm comportamento similar às do linfócito T $CD4+$ da Figura 1.4 e o exame de sangue não diferencia células não infectadas n de células infectadas i. O exame de sangue identifica apenas nível de $CD4+$. Assim, o nível de $CD4+$ é proporcional a n, e nós consideramos a partir de agora que

$$c(v) = \frac{r}{a + \beta v} \tag{5.21}$$

O resultado produzido através da inferência fuzzy e a defuzzificação é mostrado na Figura 5.14. Quando nós 1) projetamos a curva da taxa de transferência defuzzificada no plano da taxa de transferência versus o plano da carga viral, e 2) aproximamos a projeção pelas retas, a aproximação da função λ é dada em (5.22), ilustrada na Figura 5.15.

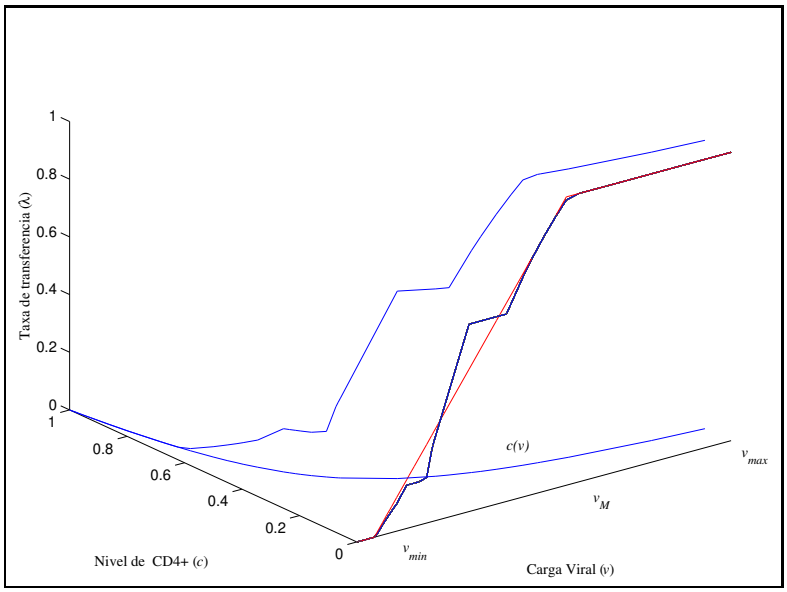

Figura 5.14: Taxa de transferência para os valores $c(v)$, sua projeção e aproximação.

$$\lambda(v,c) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 < v < v_{min} \\ \frac{v - v_{min}}{v_M - v_{min}} & \text{se } v_{min} < v < v_M \\ 1 & \text{se } v > v_M \end{cases} \tag{5.22}$$

Note que existe uma quantidade mínima de vírus v_{min} para a evolução da doença e que, acima de uma certa quantidade de vírus v_M, a chance para evolução torna-se maior. A quantidade de vírus é limitada por v_{max}.

O conhecimento médico sugere que a carga viral pode ser representada razoavelmente por um conjunto fuzzy triangular, Figura 4.14, dado pela forma analítica (4.7). Isto pode ser visto como uma maneira para expressar os valores da carga viral através de um número fuzzy. Número fuzzy é um meio para quantificar valores imprecisos tal como *a carga viral está em torno de* $\underline{v}$. Valores precisos da carga viral para a população são raros. Números fuzzy

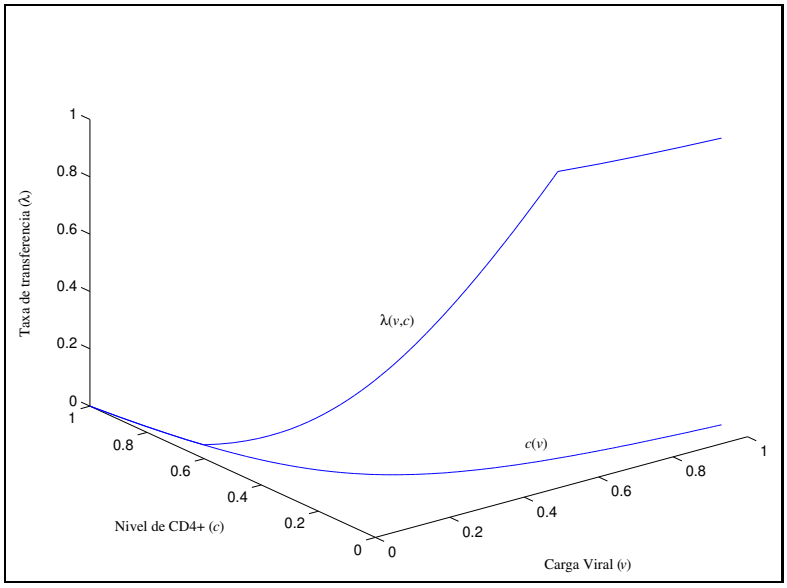

Figura 5.15: Gráfico da função $\lambda(v, c)$.

capturam a imprecisão inerente às variáveis biológicas tal como carga viral e nível de $CD4+$.

Dado um valor para carga viral na forma de um conjunto fuzzy ρ, a partir do princípio de extensão Figura 2.5 e $c(v)$ podemos encontrar o correspondente conjunto fuzzy M para $CD4+$, dado por $M(c)$, como mostra a Figura 5.16.

Fazendo o produto cartesiano dos conjuntos fuzzy do $CD4+$ com o da carga viral V, obtemos a superfície da Figura 5.17

Note que, quando o produto cartesiano é interceptado com a função característica grafo $c(v) = \frac{r}{a+\beta v}$, o resultado, denotado $\theta(v, c)$, é a distribuição da carga viral e do nível de $CD4+$ para um grupo de indivíduos infectados, Figura 5.18.

A tarefa agora é a seguinte. Dada uma distribuição da carga viral e a função da taxa de transferência, encontrar o valor esperado da população sintomática para um determinado tempo. Como nós vamos ver na próxima seção, o valor da carga viral $\rho(v)$ tem um papel essencial para encontrar o valor esperado.

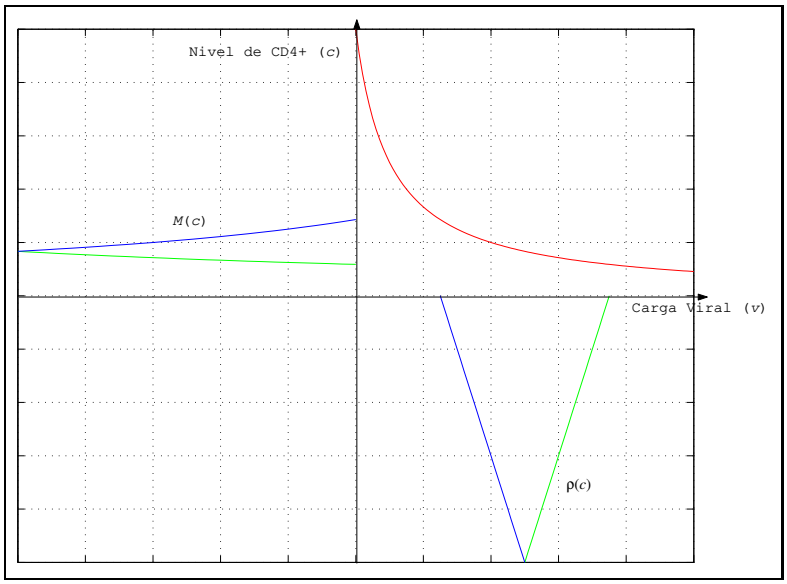

Figura 5.16: O conjunto fuzzy para $CD4+$ encontrado via o princípio de extensão.

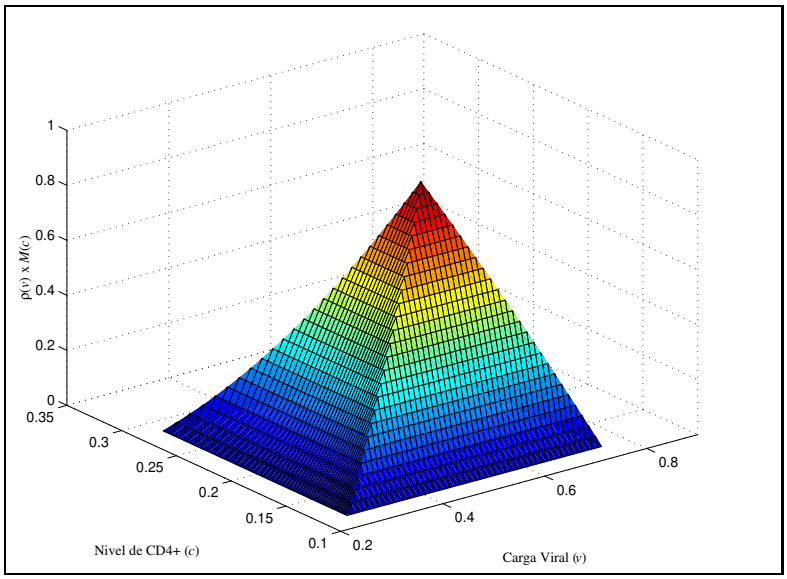

Figura 5.17: O produto cartesiano $\rho \times M$.

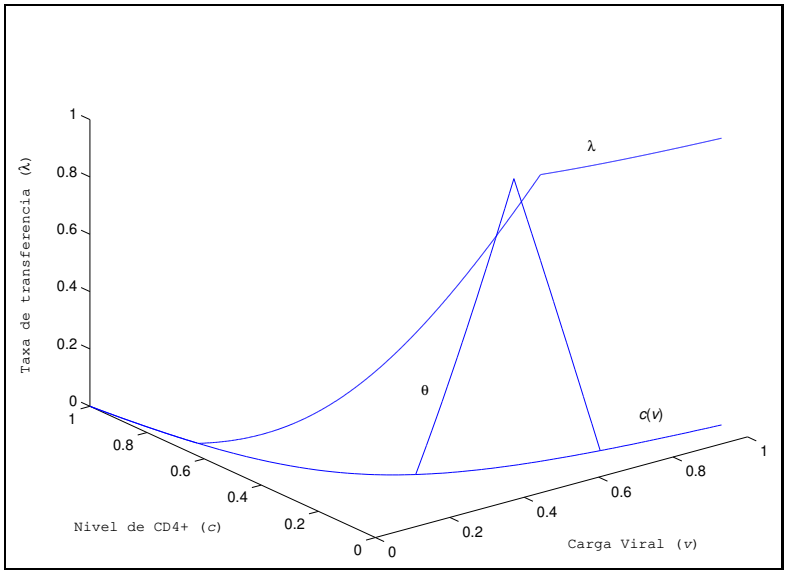

Figura 5.18: Intersecção entre o grafo de $c(v)$ e o produto cartesiano dos conjuntos fuzzy para V e $CD4+$.

5.3.1 Esperança Fuzzy para a População Sintomática

Nesta seção, vamos calcular a esperança fuzzy da proporção da população sintomática $y(t) = 1 - e^{-\lambda(v,c)t}$ para cada instante $t > 0$.

Assim, para cada $t > 0$, o valor esperado da população sintomática $y = y(t, v, c)$, $FEV[y]$, é obtido a partir da definição da esperança fuzzy

$$FEV[y] = \sup_{0 \leq \alpha \leq 1} \inf[\alpha, \mu\{y \geq \alpha\}] \tag{5.23}$$

em que $\{y \geq \alpha\} = \{(v, c) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{A} : y(v, c) \geq \alpha\}$, $\alpha \in [0, 1]$, μ é uma medida fuzzy e $\mathbb{A} = \{c : c(v) = \frac{r}{a+\beta v}\}$. Seja

$$H_4(\alpha) = \mu\{(v, c) : y(t, v, c) \geq \alpha\} = \mu\{(v, c) : \lambda(v, c) \geq -\frac{ln(1-\alpha)}{t}\} \tag{5.24}$$

para cada $t > 0$. A partir da Figura 5.18, e recordando que $c(v) = \frac{r}{a+\beta v}$ nós conseguimos:

$$\theta(v,c) = \begin{cases} 0 & \text{se } v \leq \underline{v} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(v - \underline{v} + \delta) & \underline{v} - \delta < v \leq \underline{v} \\ \frac{-1}{\delta}(v - \underline{v} - \delta) & \underline{v} < v \leq \underline{v} + \delta \\ 0 & \text{se } v > \underline{v} + \delta \end{cases} \tag{5.25}$$

A esperança fuzzy da proporção da população assintomática $x = x(t, v, c)$ para $\lambda(v)$ e $\lambda(c)$ e uma medida fuzzy particular do supremo, é apresentada nas seções 4.3.4 e 5.2.2, (Jafelice et al., 2002b) e (Jafelice et al., 2002a), respectivamente. Nesta seção, nós sugerimos a seguinte medida fuzzy:

$$\mu(B) = \begin{cases} \frac{1}{\delta}\int_B \rho(v)dv & \text{se } B \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } B = \emptyset \end{cases} \tag{5.26}$$

Substituindo $\lambda(v, c)$ em $H_4(\alpha)$ mostramos que $v(t) \geq v_{min} - \frac{ln(1-\alpha)}{t}(v_M - v_{min})$. Assim, $B = [v(t), v_{max}]$, em que

$$v(t) = v_{min} + [\frac{-ln(1-\alpha)}{t}](v_M - v_{min}), \tag{5.27}$$

$\alpha = FEV[y]$, e $v_{min} < v(t) \leq v_{max}$, para cada $t > 0$.

Para encontrar o valor esperado da proporção da população assintomática, três casos são de interesse, respectivamente:

1. Caso: Carga viral baixa (V_-). Se $v_{min} > \underline{v} + \delta$ então $FEV[y] = 0$.

2. Caso: Carga viral alta (V^+). Assumimos $v_M \geq \underline{v} - \delta$ e $\underline{v} + \delta \geq v_{max}$. Assim, $FEV[y] = 1 - e^{-t}$.

3. Caso: Carga viral média (V_-^+). Para $\underline{v} - \delta > v_{min}$ e $\underline{v} + \delta < v_M$.

   O terceiro caso é o caso mais interessante para os nossos propósitos, porque freqüentemente a maior parte dos indivíduos está nesta faixa. Após simples, mas longas manipulações algébricas (Apêndice B), obtemos:

$$H_4(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ 1 - \frac{1}{2}\left(\frac{v(t)-\underline{v}}{\delta} + 1\right)^2 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ \frac{1}{2}\left(\frac{\underline{v}-v(t)}{\delta} + 1\right)^2 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \leq \alpha < 1 - e^{-t} \\ 0 & \text{se } \alpha > 1 - e^{-t} \end{cases} \tag{5.28}$$

Como $H_4(\alpha)$ é contínua e decrescente, ela tem um único ponto fixo que coincide com $FEV[y]$ (Kandel, 1986). Portanto, para t fixo, obtemos a seguinte desigualdade:

$$1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < FEV[y] < 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \tag{5.29}$$

para

$$\underline{v} - \delta < v(t) < \underline{v} + \delta.$$

Denotamos por $FEV_{inferior} = 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}$ a FEV otimista da proporção da população sintomática e por $FEV_{superior} = 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}$ a FEV pessimista da proporção da população sintomática. Entretanto

$$FEV_{inferior} < FEV[y] < FEV_{superior}. \tag{5.30}$$

Assim, temos a seguinte proposição.

Proposição 5.2. *Para cada $t > 0$, existe um único $v(t) \in (\underline{v} - \delta, \underline{v} + \delta)$ para a qual $FEV[y] = 1 - e^{\left(\frac{-v(t)+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t}$.*

Prova: A função $H_4(\alpha)$ é contínua, decrescente e tem $FEV[y]$ como seu ponto fixo. A desigualdade (5.29) fornece o intervalo que contém $FEV[y]$. Portanto, pelo Teorema do Valor Intermediário, existe um único $v(t)$ no intervalo $(\underline{v} - \delta, \underline{v} + \delta)$. Tal que

$$FEV[y] = 1 - e^{\left(\frac{-v(t)+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \quad \blacksquare \tag{5.31}$$

Assim, o valor esperado fuzzy não é solução de (4.3). O que a Proposição 5.2 mostra é que, *para cada instante* t, existe uma solução de (4.3) cujo valor em t é o mesmo de $FEV[y]$ em t. Na verdade, é fácil verificar que $FEV[y]$ é diferenciável e satisfaz a seguinte equação diferencial com o parâmetro $v(t)$ dependendo do tempo:

$$\frac{dy}{dt} = \left[\frac{v(t) - v_{min}}{v_M - v_{min}} + \frac{t}{v_M - v_{min}}\frac{dv(t)}{dt}\right](1 - y) \tag{5.32}$$

Desta forma, o valor esperado fuzzy $FEV[y]$ de uma equação diferencial autônoma é uma solução de uma correspondente equação diferencial não-autônoma.

Na próxima seção nós verificamos como o valor esperado fuzzy da população sintomática compara-se com a solução sugerida em (Murray, 1990) usando os dados reais.

5.3.2 Esperança Fuzzy da População Sintomática e Dados Reais

Como nós discutimos no Capítulo 3, (Murray, 1990) apresenta o modelo de Anderson (3.1) ajustado para encontrar o parâmetro a a partir dos dados de (Peterman et al., 1985). Nesta seção nós usamos os dados de (Murray, 1990), Figura 3.1, para originar um modelo fuzzy e computar o valor esperado fuzzy da população infectada. Nós assumimos que, inicialmente, a fração dos indivíduos assintomáticos infectados x é 1 (máxima), e que a fração dos indivíduos sintomáticos y é nula. Note que $FEV[y]$ (5.31) depende dos parâmetros $v(t)$, v_{min} e v_M. Desde que os valores $y(t)$ possam ser obtidos a partir dos dados mostrados na Figura 3.1, podemos, a partir da Proposição 5.2, equação (5.31), e equação (4.5), encontrar os valores de v para cada t. A partir destes valores de v ajustamos por quadrados mínimos fornecendo a seguinte estimativa para $v(t)$, Figura 5.19:

$$v(t) = 0.067t + 0.036 \tag{5.33}$$

Agora, a partir da Figura 5.14 nós estimamos $v_{min} = 0.046$ e $v_M = 0.56$ e computamos $FEV[y]$ usando (5.31).

Recordamos que a taxa de transferência que encontra o modelo clássico de Anderson (3.1) para os dados é $\lambda(t) = 0.237t$ (Murray, 1990). No nosso caso, podemos encontrar uma visão

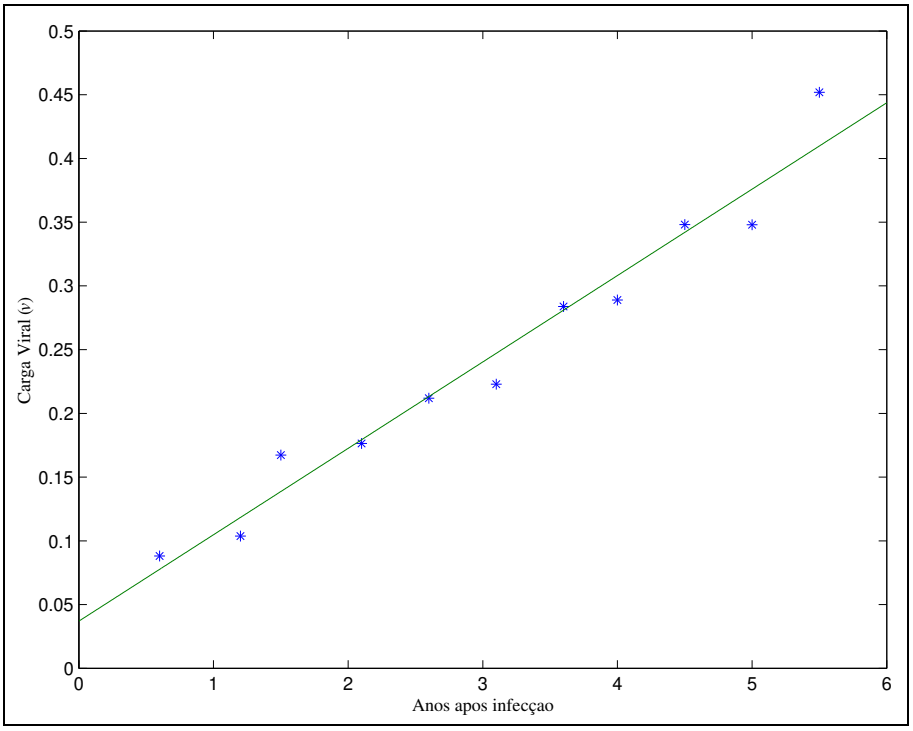

Figura 5.19: Ajuste por quadrados mínimos de $v(t)$.

explícita do comportamento da taxa de transferência no tempo se substituímos o valor de $v(t)$ dado por (5.33) em (5.22). O resultado, dado por (5.34) abaixo, é uma estimativa da taxa de transferência λ de (4.3), mostrada na Figura 5.20 para $0 < t < 6$,

$$\lambda = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 < v < 0.046 \\ 0.12t - 0.019 & \text{se } 0.046 < v < 0.56 \end{cases} \tag{5.34}$$

Como notamos a partir da Figura 5.20, a estimativa da taxa de transferência desenvolvida pelo modelo fuzzy sugerido neste trabalho encontra os dados reais muito mais precisamente do que a fornecida pelo modelo clássico.

Dados os valores estimados de λ, Figura 5.20, a partir de (5.31) nós facilmente calculamos $FEV[y]$ para cada $t > 0$. Figura 5.21 mostra os gráficos das fronteiras inferior e superior de $FEV[y]$ (5.29), os valores estimados da $FEV[y]$, junto com os valores dados pelo modelo de Anderson e os dados relatados (Murray, 1990). Claramente, $FEV[y]$ fornece uma solução que é próxima dos dados reais tanto quanto o modelo de Anderson. Entretanto, o modelo fuzzy

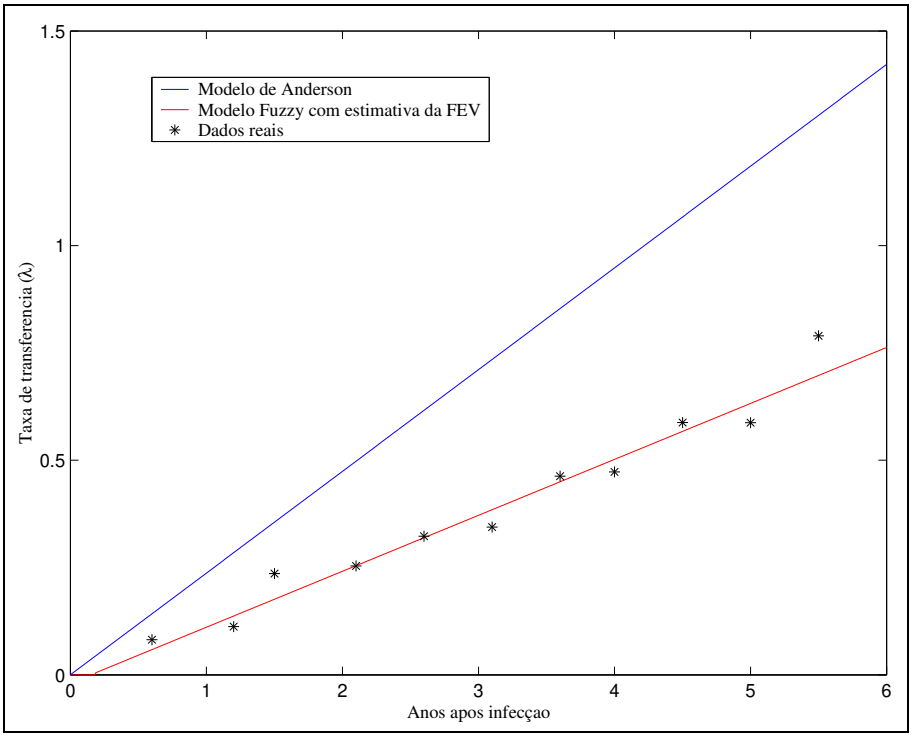

Figura 5.20: Comportamento da taxa de transferência no tempo.

usa informações dos especialistas da área médica e princípios biológicos para determinar a estimativa da taxa de transferência, sendo portanto mais geral.

5.3.3 Conclusão

Nesta seção sugerimos um modelo para a evolução da população HIV positiva para manifestação da AIDS focalizando a taxa de transferência de HIV para AIDS. A principal diferença entre o modelo clássico (3.1) e o modelo fuzzy (4.3) é que o modelo fuzzy explora a incerteza no parâmetro enquanto que o modelo clássico não explora. Neste sentido, o modelo clássico é um exemplo particular dos modelos fuzzy. Nós vimos que o modelo de Anderson é obtido a partir do melhor ajuste dos dados enquanto o modelo fuzzy é construído a partir de princípios biológicos. Em outras palavras, o modelo fuzzy capta um significado biológico embutido no parâmetro λ, uma vez que é compatível com o conhecimento e a percepção médica destes valores. A taxa de transferência de (4.3) está próxima dos dados reais relatados na literatura

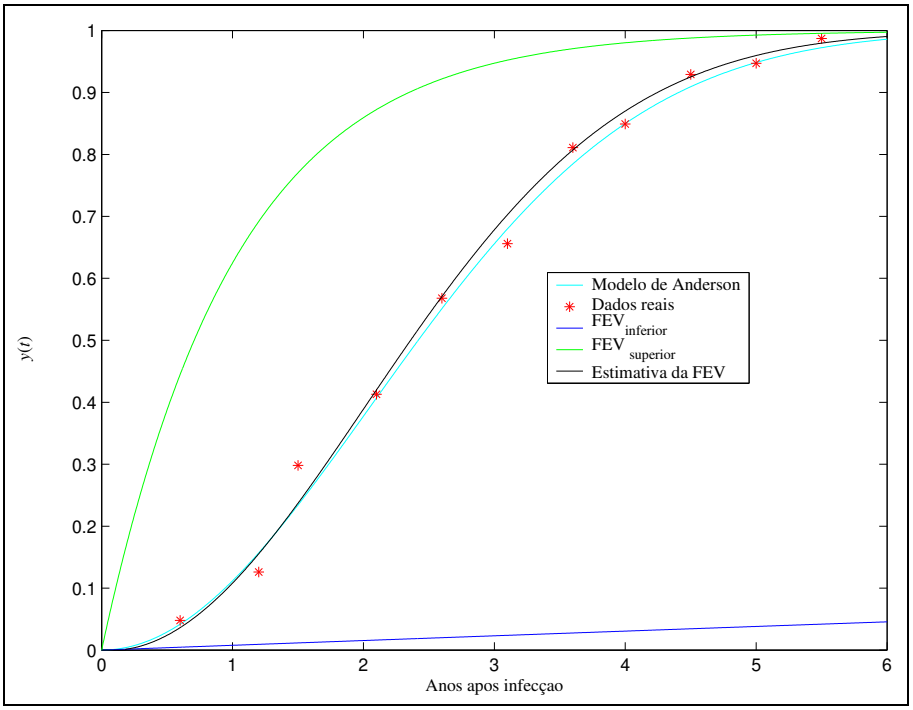

Figura 5.21: Fronteiras de $FEV[y]$, o valor esperado fuzzy da população sintomática, modelo de Anderson, e dados reais.

e podemos observar o comportamento da carga viral no tempo, conforme Figura 5.19. Este comportamento pode dar uma estimativa para a ciência médica no controle da evolução da AIDS.

5.4 Resumo

Neste capítulo tratamos inicialmente da taxa de transferência de assintomático para sintomático dependendo do nível de $CD4+$ e posteriormente, da taxa de transferência dependendo da carga viral v e do nível de $CD4+$, este como função da carga viral. Nestes modelos, não estamos levando em conta o tratamento com terapia anti-retroviral dos indivíduos.

O próximo capítulo fornece uma metodologia para determinar a evolução da população

HIV assintomática, esta metodologia encontra uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de uma equação diferencial autônoma, um valor inicial fuzzy do modelo microscópico, o princípio de extensão, e o centro de gravidade.

Capítulo 6

Metodologia para Determinar a Evolução da População HIV Assintomática

6.1 Introdução

O modelo microscópico de Nowak (3.7) é muito representativo, pois comparando a solução númerica do sistema de equações diferenciais não-lineares mostrado na Figura 3.6 com Figura 1.4, observamos semelhanças qualitativas na fase assintomática da AIDS.

Métodos gerais de resolução analítica de equações diferenciais são específicos para determinados tipos de equações, por exemplo, as equações lineares. De maneira geral, obtemos a solução analítica de uma equação diferencial não-linear se conseguimos através de alguma mudança de variáveis, transformá-la numa equação linear. Caso contrário, sua resolução, a não ser em alguns casos particulares, somente pode ser obtida por métodos computacionais. Assim, a aplicação de métodos computacionais na resolução de equações diferenciais tem favorecido substancialmente a evolução dos modelos, dando-lhes maior credibilidade. Consequentemente sua utilização tem sido ampliada nas mais variadas áreas do conhecimento (Bassanezi, 2002).

Este capítulo propõe uma método para determinar a evolução de populações HIV assintomáticas. Em linhas gerais, o método consiste dos seguintes passos. A partir do modelo

microscópico, que caracteriza cada indivíduo na população HIV positiva, nós obtemos o nível de $CD4+$ em cada instante de tempo. Conhecendo-se o nível de $CD4+$, seu valor fuzzy inicial, e modelo macroscópico da população, nós calculamos os valores fuzzy da proporção da população assintomática em cada instante t usando o princípio de extensão. Em seguida, a defuzzificação pelo centro de gravidade é usada para obter a solução do modelo fuzzy (6.2). Esta aproximação sugere um resultado no sentido que fornece um método de encontrar uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de uma equação autônoma, um valor inicial fuzzy, o princípio de extensão, e a defuzzificação com o centro de gravidade. Experimentos computacionais mostram que a solução dada pela metodologia sugerida neste capítulo se aproxima dos dados mostrados na Figura 3.1, (Jafelice et al., 2003b).

6.2 O Princípio de Extensão e o Modelo de Evolução da Manifestação da AIDS

Nesta seção, utilizaremos o princípio de extensão para encontrar o conjunto fuzzy correspondente ao nível de $CD4+$ em três casos especiais.

Lembrando que a solução $x(t)$ de (6.2) pode ser vista como uma função composta, da seguinte forma:

$$D(c) \xrightarrow{\lambda} [0,1] \xrightarrow{x_t} [0,1] \tag{6.1}$$

onde $D(c)$ é o domínio do nível de $CD4+$. Assim, $x_t \circ \lambda : D(c) \longrightarrow [0,1]$. Podemos utilizar o princípio de extensão de duas maneiras: na primeira, calcularemos a extensão de Zadeh de $\lambda(\rho)$ e em seguida, a extensão de Zadeh de $x_t(\lambda(\rho))$ e na segunda, calcularemos a extensão de Zadeh diretamente da função composta $x_t \circ \lambda$, com $\lambda(c)$ e $\rho(c)$ definidas nas expressões (5.1) e (5.2), respectivamente. A primeira será denotada por $\widehat{x}_t(\widehat{\lambda}(\rho))$ e a segunda por $\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)$.

6.2.1 Extensão de Zadeh $\widehat{x_t}(\widehat{\lambda}(\rho))$

Dado o sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(c)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(c)x = \lambda(c)(1-y) & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{6.2}$$

x é a proporção de indivíduos assintomáticos no instante t e y é a proporção de indivíduos sintomáticos no instante t. Sabemos que $x_t = e^{-\lambda t}$ é solução de (6.2) e que, para cada t fixo, x_t depende de λ. Como $0 \leq \lambda \leq 1$, $\lambda = \lambda(c)$, pode ser interpretada como a função de pertinência de algum conjunto fuzzy do universo dos valores assumidos pelo nível de $CD4+$, ver Figura 6.1. No entanto, $\lambda = \lambda(c)$ não deve ser interpretada como uma distribuição de possibilidades em $CD4+$, pois $\lambda(c)$ 'capta' apenas a informação que a taxa de transferência λ depende da concentração de $CD4+$ de cada indivíduo. Supondo que os valores assumidos pelo $CD4+$ são igualmente possíveis, temos que os valores assumidos por $\lambda \in [0,1]$ têm a mesma possibilidade (Nguyen e Walker, 2000). Ou seja, a função de pertinência que fornece a possibilidade de $\lambda \in [0,1]$, para λ é dada por (6.3).

$$\mu_{[0,1]}(\lambda) = \begin{cases} 1 & \text{se } \lambda \in [0,1] \\ 0 & \text{se } \lambda \notin [0,1] \end{cases} \tag{6.3}$$

Assim, para cada instante t, a proporção da população assintomática é dada por um conjunto fuzzy cuja função de pertinência $\widehat{x_t}$ pode ser obtida pela extensão de Zadeh, onde x_t é dada em (6.4).

$$x_t(\lambda) = \begin{cases} e^{-\lambda t} & \text{se } \lambda \in [0,1] \\ 0 & \text{se } \lambda \notin [0,1] \end{cases} \tag{6.4}$$

Assim, a extensão de Zadeh $\widehat{x_t}(\lambda)$ é dada por (6.5).

$$\widehat{x_t}(\lambda)(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } e^{-t} \leq x \leq 1 \\ 0 & \text{se } x \notin [e^{-t}, 1] \end{cases} \tag{6.5}$$

Agora supondo que os valores de c tenham possibilidades distintas de ocorrência, de acordo com a função de pertinência ρ, como é mostrado na Figura 6.2, onde $\rho \in [0,1]$ indica a plausibilidade do valor c ocorrer. Note que ρ possui função de pertinência triangular.

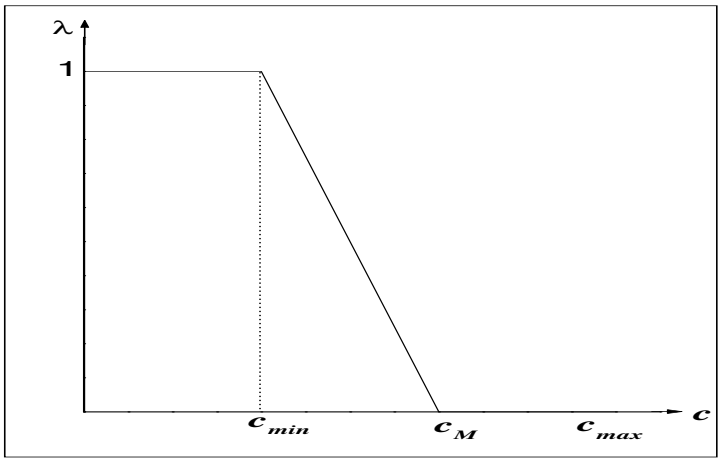

Figura 6.1: Taxa de transferência λ em função do $CD4+$.

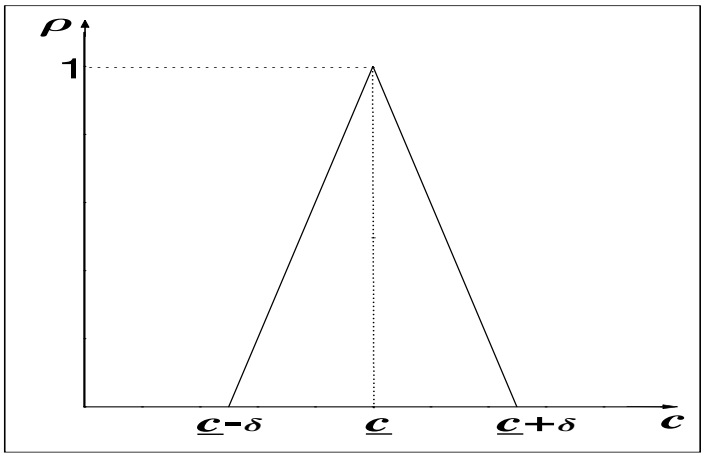

Figura 6.2: Função de pertinência adotada para c.

Utilizaremos a extensão de Zadeh para obter $\widehat{\lambda}$, a função de pertinência de λ, supondo que o nível de $CD4+$ tem função de pertinência dada por ρ. Classificamos o $CD4+$ em três casos: *baixo*, *médio* e *alto*.

1. $CD4+$ *baixo*:

   Neste caso, $c_{min} > \bar{c}+\delta$ e a função de pertinência $\widehat{\lambda}(\rho)$ indica a possibilidade de $\lambda \in [0,1]$ ocorrer é dada por (6.6), pelo Princípio de Extensão e admitindo as curvas λ Figura 6.1 e ρ Figura 6.2, temos:

$$\widehat{\lambda}(\rho)(\lambda) = \begin{cases} 1 & \text{se } \lambda = 1 \\ 0 & \text{se } \lambda \neq 1 \end{cases} \tag{6.6}$$

   Assim, a proporção da população assintomática no instante t é dado pela função de pertinência (6.7).

$$\widehat{x_t}(\widehat{\lambda}(\rho))(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = e^{-t} \\ 0 & \text{se } x \neq e^{-t} \end{cases} \tag{6.7}$$

2. $CD4+$ é *alto*:

   Neste caso, tomamos $c_M \leq \bar{c} - \delta$ e $\bar{c} + \delta \leq c_{max}$ e a função de pertinência $\widehat{\lambda}(\rho)$ indica a possibilidade de $\lambda \in [0,1]$ ocorrer é dada por (6.8).

$$\widehat{\lambda}(\rho)(\lambda) = \begin{cases} 1 & \text{se } \lambda = 0 \\ 0 & \text{se } \lambda \neq 0 \end{cases} \tag{6.8}$$

   Assim, a proporção da população assintomática no instante t é dado pela função de pertinência (6.9).

$$\widehat{x_t}(\widehat{\lambda}(\rho))(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = 1 \\ 0 & \text{se } x \neq 1 \end{cases} \tag{6.9}$$

   .

3. $CD4+$ é *médio*:

   Neste caso, tomamos $\bar{c} - \delta > c_{min}$ e $\bar{c} + \delta < c_M$. Sabemos que $\lambda(c) = \frac{-c+c_M}{c_M - c_{min}}$, logo $c = c_{min} - \lambda(c)(c_M - c_{min})$, substituindo este valor na função ρ, determinamos a função de pertinência $\widehat{\lambda}(\rho)$ que indica a possibilidade de $\lambda \in [0,1]$ ocorrer, dada pela expressão (6.10).

$$\widehat{\lambda}(\rho)(\lambda) = \begin{cases} \frac{1}{\delta}(c_M - \lambda(c)(c_M - c_{min}) - \bar{c} + \delta) & \text{se } \frac{-\bar{c}+c_M}{c_M - c_{min}} < \lambda(c) < \frac{-\bar{c}+\delta+c_M}{c_M - c_{min}} \\ \frac{-1}{\delta}(c_M - \lambda(c)(c_M - c_{min}) - \bar{c} - \delta) & \text{se } \frac{-\bar{c}-\delta+c_M}{c_M - c_{min}} < \lambda(c) < \frac{-\bar{c}+c_M}{c_M - c_{min}} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (6.10)$$

   Sabemos que: $x(t) = e^{-\lambda(c)t}$. Para $t > 0$ fixo, $\lambda(c) = -\frac{\ln x}{t}$. Substituindo o valor de λ, determinamos a proporção da população assintomática no instante t pela função de pertinência (6.11).

$$\widehat{x}(\widehat{\lambda}(\rho))(x) = \begin{cases} \frac{1}{\delta}(c_M + \frac{\ln x}{t}(c_M - c_{min}) - \bar{c} + \delta) & \text{se } e^{-\lambda(\bar{c}-\delta)t} < x < e^{-\lambda(\bar{c})t} \\ \frac{-1}{\delta}(c_M + \frac{\ln x}{t}(c_M - c_{min}) - \bar{c} - \delta) & \text{se } e^{-\lambda(\bar{c})t} < x < e^{-\lambda(\bar{c}+\delta)t} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \quad (6.11)$$

A Figura 6.3 mostra as funções de pertinência de λ dada pela extensão de Zadeh nos três casos, para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto* e a Figura 6.4 mostra funções de pertinência de $x(\widehat{\lambda}(\rho))$ dada pela extensão de Zadeh para os três casos *baixo*, *médio* e *alto*.

A seguir, calcularemos a extensão de Zadeh utilizando a função composta $x_t \circ \lambda$ e comparamos com os cálculos feitos nesta subseção para os casos do $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*.

6.2.2 Extensão de Zadeh $\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)$

Neste caso, encontraremos a função composta $x_t \circ \lambda$ que representará a proporção da população assintomática no instante t, levando em conta que o nível de $CD4+$ tenha uma distribuição de possibilidades.

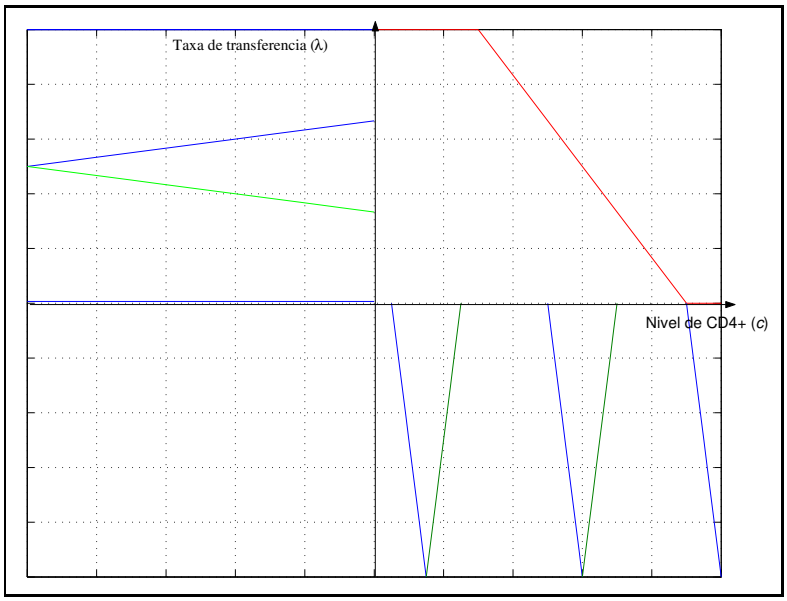

Figura 6.3: Funções de pertinência de λ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*.

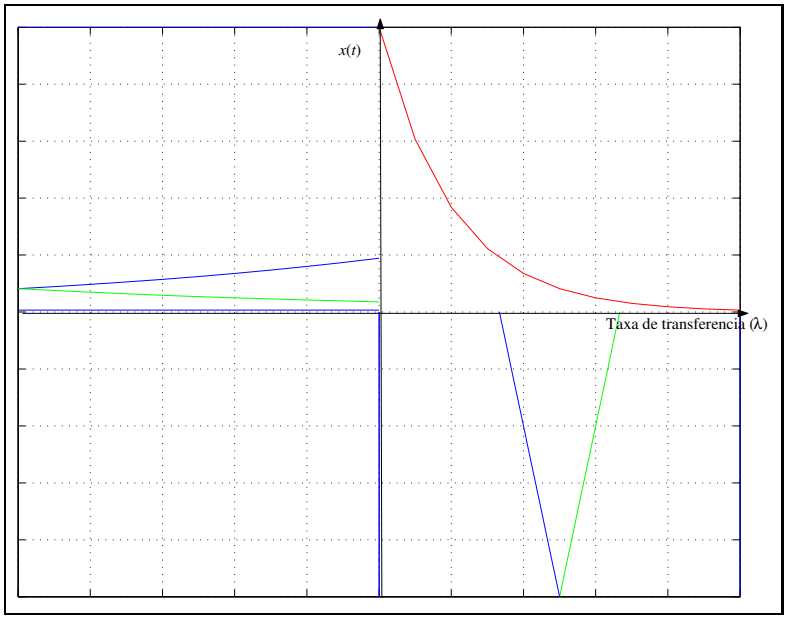

Figura 6.4: Funções de pertinência de $x(\widehat{\lambda}(\rho))$ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*.

$$x_t(\lambda(c)) = \begin{cases} e^{-t} & \text{se } c < c_{min} \\ e^{-\lambda(c)t} & \text{se } c_{min} \leq c \leq c_M \\ 1 & \text{se } c > c_M \end{cases}$$

.

em que $\lambda(c) = \frac{-c+c_M}{c_M - c_{min}}$.

Obteremos a extensão de Zadeh de $x_t \circ \lambda$ para os três casos de $CD4+$.

1. $CD4+$ *baixo*:

   Neste caso, $c_{min} > \bar{c} + \delta$ e a função de pertinência da proporção de indivíduos assintomáticos em cada instante t é dada por 6.12

$$\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = e^{-t} \\ 0 & \text{se } x \neq e^{-t} \end{cases} \tag{6.12}$$

2. $CD4+$ é *alto*:

   Neste caso, tomamos $c_M \leq \bar{c} - \delta$ e $\bar{c} + \delta \leq c_{max}$ e a função de pertinência da proporção da população assintomática em cada instante t é dada por 6.13

$$\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x = 1 \\ 0 & \text{se } x \neq 1 \end{cases} \tag{6.13}$$

3. $CD4+$ é *médio*:

   Neste caso, tomamos $\bar{c} - \delta > c_{min}$ e $\bar{c} + \delta < c_M$ e a função de pertinência da proporção da população assintomática em cada instante t é dada por 7.1

$$\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)(x) = \begin{cases} \frac{1}{\delta}(c_M + \frac{\ln x}{t}(c_M - c_{min}) - \bar{c} + \delta) & \text{se } e^{-\lambda(\bar{c}-\delta)t} < x < e^{-\lambda(\bar{c})t} \\ \frac{-1}{\delta}(c_M + \frac{\ln x}{t}(c_M - c_{min}) - \bar{c} - \delta) & \text{se } e^{-\lambda(\bar{c})t} < x < e^{-\lambda(\bar{c}+\delta)t} \\ 0 & \text{caso contrário} \end{cases} \tag{6.14}$$

A Figura 6.5 mostra as funções de pertinência de $x_t \circ \lambda(\rho)$ dada pela extensão de Zadeh nos três casos, para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*.

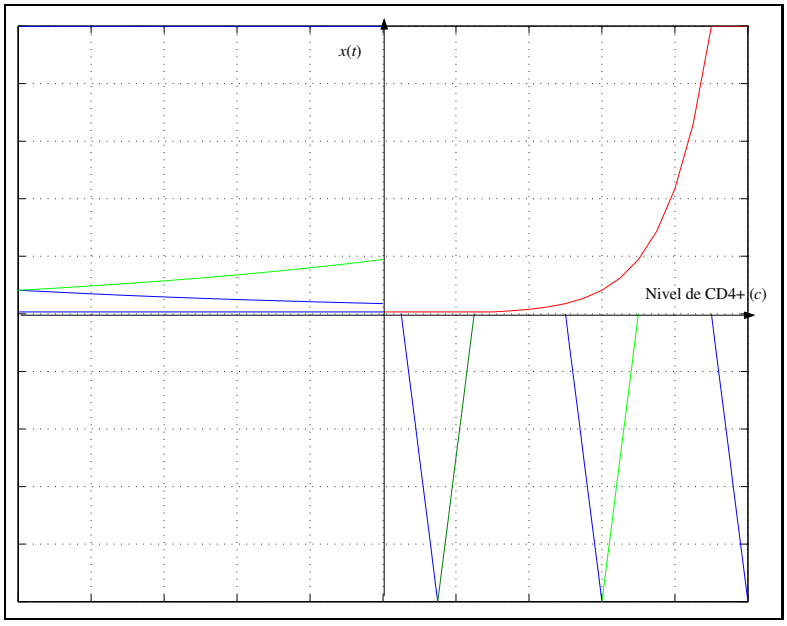

Figura 6.5: Funções de pertinência de $\widehat{x_t \circ \lambda}$ para $CD4+$ *baixo*, *médio* e *alto*.

6.2.3 Conclusão

Concluímos que para os três casos do nível de $CD4+$ temos $\widehat{x_t \circ \lambda}(\rho)$ igual a $\widehat{x}_t(\widehat{\lambda}(\rho))$ em cada instante t fixo.

Na próxima seção, apresentaremos um método de encontrar uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de uma equação autônoma, um valor inicial fuzzy, o princípio de extensão, e a defuzzificação com o centro de gravidade.

6.3 Motivação para Determinar a Evolução da População HIV Assintomática

Nesta seção faremos uma abordagem do modelo (4.3), com a taxa de transferência dependendo do $CD4+$ (Jafelice et al., 2003b). Dada a base de regras fuzzy, construída com conhecimento médico na seção 5.2.1, e usando a inferência de Mamdani com o método de defuzzificação do centro de gravidade, nós podemos estimar $\lambda(v, c)$ para os valores da carga

viral v e os respectivos valores do nível de $CD4+$, equação (6.15).

$$c(v) = \frac{r}{a + \beta v} \tag{6.15}$$

Quando a superfície da taxa de transferência produzida pela inferência fuzzy e a defuzzificação é interceptada com o grafo de (6.15), o resultado é a curva 'linear por partes' mostrada na Figura 6.6. Quando nós 1) aproximamos a curva da taxa de transferência defuzzificada pela curva suave $\lambda(v, c)$, e 2) projetamos a curva suave $\lambda(v, c)$ no plano da taxa de transferência versus o nível $CD4+$, a projeção torna-se (6.16), ilustrada na Figura 6.1.

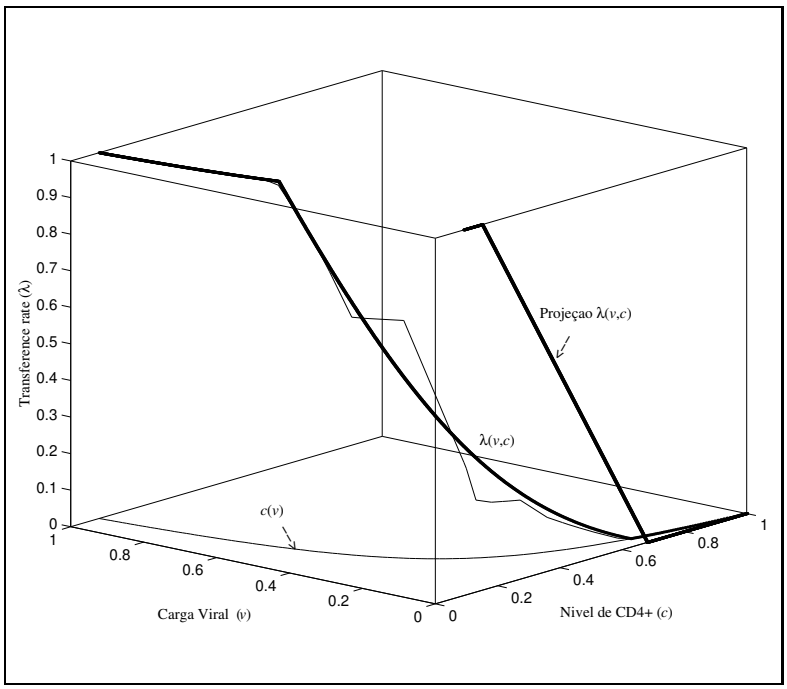

Figura 6.6: Aproximação da taxa de transferência para os valores de $c(v)$ e sua projeção no plano $CD4+$.

$$\lambda(c) = \begin{cases} 1 & \text{se } c < c_{min} \\ \frac{c_M - c}{c_M - c_{min}} & c_{min} \leq c \leq c_M \\ 0 & \text{se } c_M < c < c_{max} \end{cases} \tag{6.16}$$

Na Figura 6.1, c_{min} é o valor mínimo do nível de $CD4+$ para que a chance de um indivíduo tornar-se sintomático é máxima, c_M é o valor para a chance de tornar-se sintomático é mínima, e c_{max} é o maior valor possível do nível de $CD4+$.

A partir de (4.3) e (6.16), nós concluímos:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(c)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(c)x = \lambda(c)(1-y) & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{6.17}$$

Resolvendo (6.17), nós temos:

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{-\lambda(c)t} \\ y(t) &= 1 - e^{-\lambda(c)t}, & t &> 0. \end{aligned} \tag{6.18}$$

Como discutimos previamente, o nível de $CD4+$ é uma informação importante para acompanhar a evolução dos sintomas do HIV. Assumimos que o modelo microscópico (3.7) descreve o comportamento do nível de $CD4+$ no tempo $(c(t))$ para a população. Se nós assumimos (6.18) e (6.16) temos $x(t) = e^{-\lambda(c(t))t}$. Entretanto, se $\lambda(c(t))$ é diferenciável, então $x(t)$ é a solução da seguinte equação diferencial

$$\frac{dx}{dt} = -\left[\lambda(c(t)) + t\frac{d\lambda}{dt}(c(t))\frac{dc}{dt}(t)\right]x \tag{6.19}$$

Na prática, o valor de $c(t)$ é impreciso porque inicialmente temos indivíduos com diferentes níveis de $CD4+$ na população. Entretanto assumimos que o valor inicial C_0 é um conjunto fuzzy. Portanto, o modelo populacional sugerido na verdade é uma equação diferencial não-autônoma com um parâmetro fuzzy variando no tempo. Na próxima seção mostraremos como encontrar uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir do princípio da extensão, dada a solução da equação diferencial autônoma correspondente e os valores do parâmetro fuzzy variando no tempo.

6.4 Método para Encontrar a Solução do Modelo da População HIV Assintomática.

O modelo da população HIV assintomática é um exemplo de equação diferencial fuzzy não-autônoma, uma vez que (6.19) depende do parâmetro variando no tempo, o nível de $CD4+$, no qual o valor inicial é um conjunto fuzzy. Um método para obter uma solução para (6.19), dando um valor inicial fuzzy para $c(t)$, é sintetizado na Figura 6.7.

Primeiro, notamos que a partir da base de regras fuzzy e o sistema de inferência determinamos a taxa de transferência $\lambda(v, c)$ do modelo macroscópico, e usando a relação entre o nível de $CD4+$ c e a carga viral v (6.15) nós obtemos (6.16). Assim, a composição de (6.18) com (6.16), para t fixo, denota por $x_t(c)$ é

$$x_t(c) = \begin{cases} e^{-t} & \text{se } c < c_{min} \\ e^{-\lambda(c)t} & \text{se } c_{min} \leq c \leq c_M \\ 1 & \text{se } c > c_M \end{cases} \tag{6.20}$$

em que $\lambda(c) = \frac{c_M - c}{c_M - c_{min}}$. A seguir, assumimos que a população de HIV-positiva estudada tem o nível de $CD4+$ inicialmente caracterizado por uma função de pertinência triangular u_{C_0} para C_0, Figura 6.8:

$$u_{C_0}(c) = \begin{cases} 0 & \text{se } c \leq \underline{c} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(c - \underline{c} + \delta) & \underline{c} - \delta < c \leq \underline{c} \\ \frac{-1}{\delta}(c - \underline{c} - \delta) & \underline{c} < c \leq \underline{c} + \delta \\ 0 & \text{se } c > \underline{c} + \delta \end{cases} \tag{6.21}$$

O parâmetro $\underline{c}$ é o valor modal e δ a dispersão do conjunto fuzzy C_0, sendo que o domínio de c contém c_{min}, c_M e c_{max} .

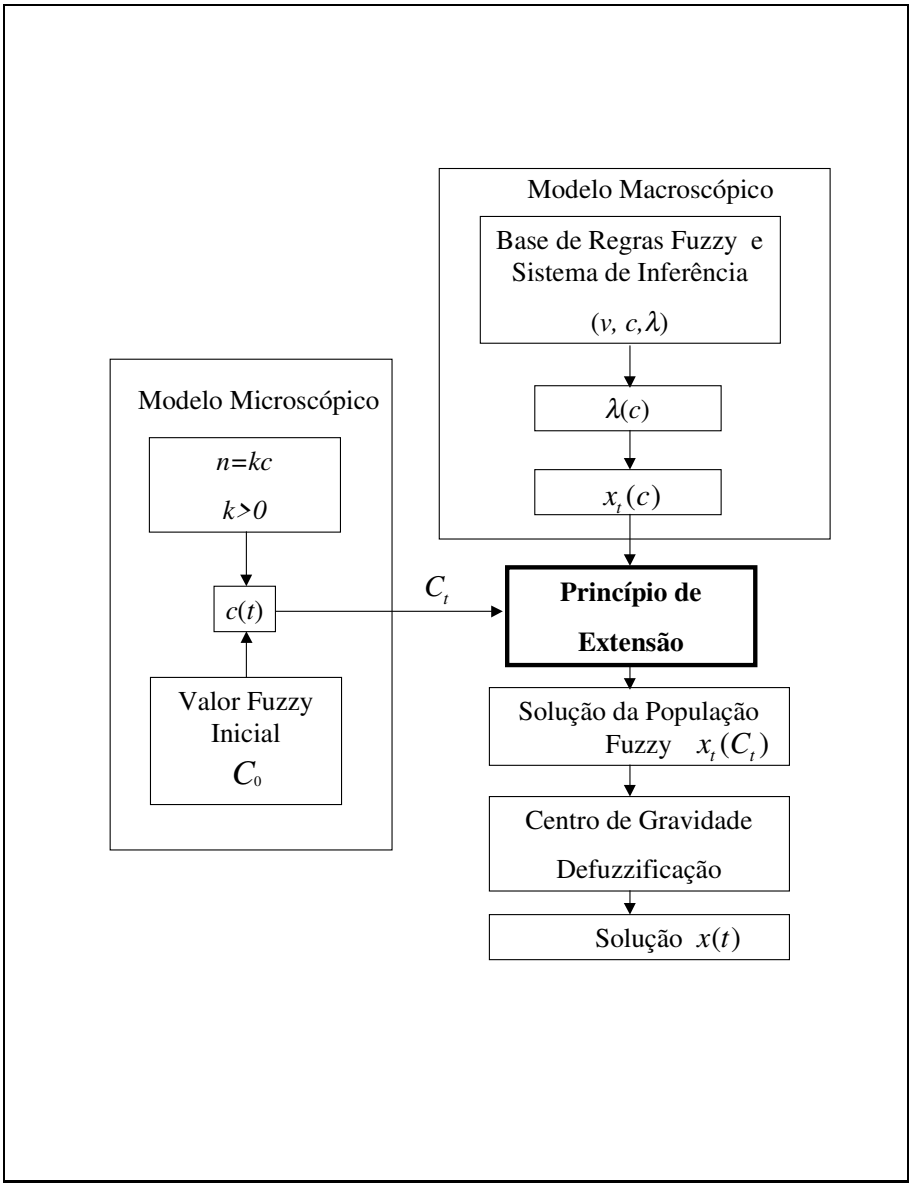

Figura 6.7: Método para encontrar a solução da população HIV assintomática.

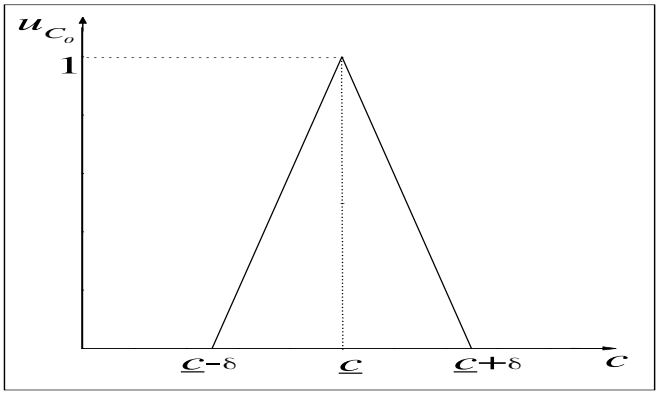

Figura 6.8: Função de pertinência para C_0.

6.4.1 Solução do Modelo Microscópico com Valor Inicial Fuzzy

Como sugerido em (Hüllermeier, 1997), (Oberguggenberger e Pittschmann, 1999) e (Mizukoshi et al., 2003), nós resolvemos o sistema de equações diferenciais não-linear (3.7) para cada valor de c_0 no suporte de C_0, isto é, para cada $c_0 \in supp(C_0)$. Assumimos que a solução correspondente $c(t)$ tem o mesmo grau de pertinência de c_0. Entretanto a solução de (3.7), dado o valor inicial fuzzy C_0, é um conjunto fuzzy C_t cuja função de pertinência é u_{C_t}. As Figuras 6.9 e 6.10 ilustram a solução obtida para C_0 (da Figura 6.8) com $\underline{c} = 0.89$ e $\delta = 0.1$.

6.4.2 Solução Obtida a partir do Princípio de Extensão

Nesta subseção o princípio de extensão é usado para obter a imagem do conjunto fuzzy C_t através da função (6.20). Mais especificamente, a partir do princípio de extensão temos, para cada instante de tempo t:

$$u_{W_t}(x_t(c)) = \sup_c u_{C_t}(c) \tag{6.22}$$

em que C_t é o nível de $CD4+$ fuzzy em t cuja a função de pertinência é u_{C_t}, W_t é o conjunto fuzzy correspondente em t com função de pertinência u_{W_t}. A Figura 6.11 ilustra W_t em $t = 3$. As Figuras 6.12 e 6.13 mostram a solução $x_t(C_t)$, assumindo C_t evoluindo como na Figura 6.10.

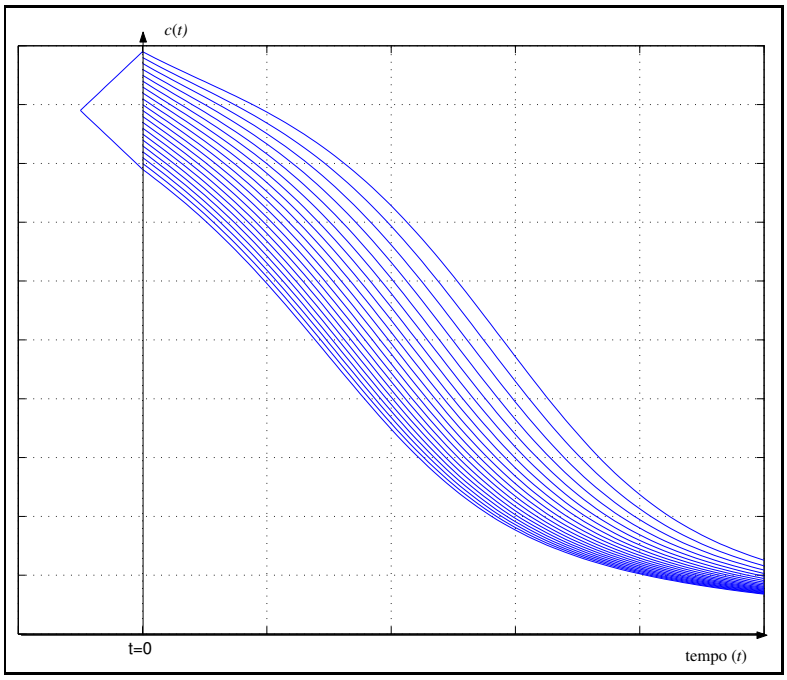

Figura 6.9: Solução $c(t)$ para $c_0 \in supp(C_0)$.

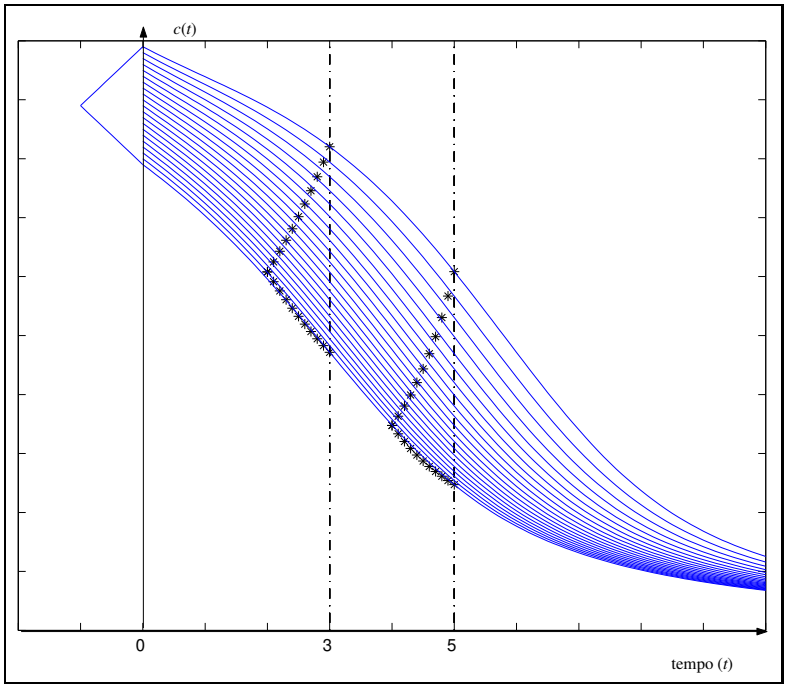

Figura 6.10: Solução fuzzy C_t em $t = 3$ e $t = 5$.

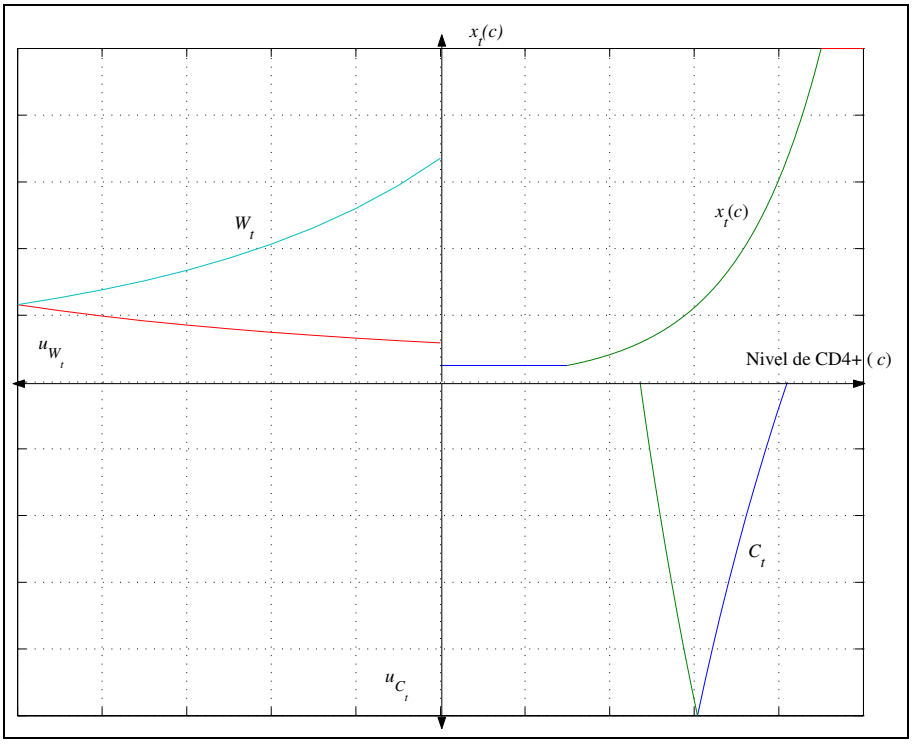

Figura 6.11: W_t em $t = 3$.

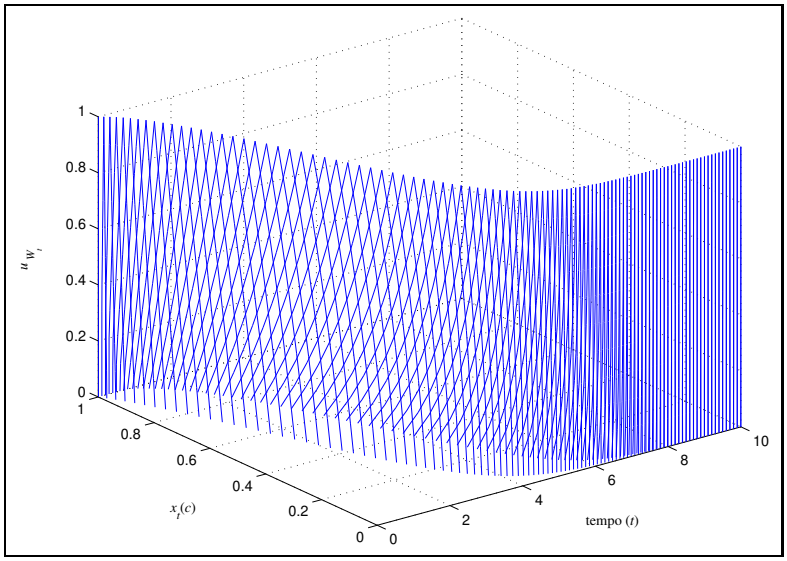

Figura 6.12: Grau de pertinência da proporção da população assintomática em cada instante de tempo t.

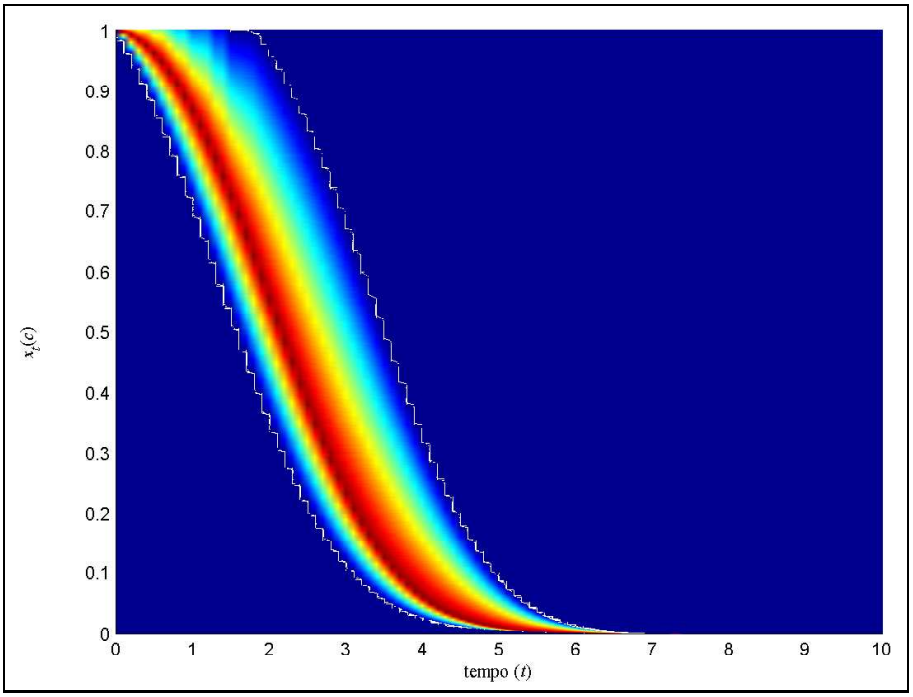

Figura 6.13: Solução da população fuzzy $x_t(C_t)$.

6.4.3 Defuzzificação da Solução

No último passo do método, como indicado na Figura 6.7, encontramos uma solução representativa. Uma forma de defuzzificação é o método do centro de gravidade. Seja u_{W_t} a função de pertinência de $x_t(C_t)$. Denotando $x_t(c)$ por x_t para simplificar a notação, a saída real, $x(t)$, é escolhida, em cada instante de tempo t, como segue:

$$x(t) = \frac{\int\limits_{supp(W_t)} x_t u_{W_t}(x_t) dx_t}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t) dx_t} \tag{6.23}$$

Por exemplo, para a solução fuzzy dada na Figura 6.12 obtemos, usando o centro de gravidade, a solução defuzzificada ilustrada na Figura 6.14.

6.5 Justificativa do Método

A seguir, se $x(t)$ é uma função diferenciável, mostramos que a defuzzificação pelo centro de gravidade de (6.22) é uma solução de (6.19). Seja

$$x(t) = \frac{\int\limits_{supp(W_t)} x_t u_{W_t}(x_t)dx_t}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)dx_t} \tag{6.24}$$

Como $\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)dx_t$ é constante e $\int\limits_{supp(W_t)} \frac{u_{W_t}(x_t)}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)dx_t}dx_t = 1$, temos

$$x(t) = \int\limits_{supp(W_t)} x_t \frac{u_{W_t}(x_t)}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)}dx_t = E(x_t) \tag{6.25}$$

em que $E(x_t)$ pode ser visto como o valor esperado de x_t. Como $x_t = e^{-\lambda(c)t}$ nós obtemos

$$x(t) = E(e^{-\lambda(c)t}) = \int\limits_{supp(C_t)} e^{-\lambda(c)t} \frac{u_{C_t}(c)}{\int\limits_{supp(C_t)} u_{C_t}(c)}dc \tag{6.26}$$

onde a segunda igualdade pode ser vista em (Mood et al., 1974). A partir do teorema do valor médio para integrais ((Lima, 1976) página 260), do fato de $f(c) = e^{-\lambda(c)t}$ ser contínua e $p(c) = \frac{u_{C_t}(c)}{\int\limits_{supp(C_t)} u_{C_t}(c)dc}$ integrável e positiva, nós temos $x(t) = e^{-\lambda(c(t))t}$ para algum $c(t) \in supp(C_t)$.
Note que

$$e^{-\lambda(c(t))t} = \frac{\int\limits_{supp(W_t)} x_t u_{W_t}(x_t)dx_t}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)dx_t} \tag{6.27}$$

ou

$$\lambda(c(t)) = -\frac{ln\left(\frac{\int\limits_{supp(W_t)} x_t u_{W_t}(x_t)dx_t}{\int\limits_{supp(W_t)} u_{W_t}(x_t)dx_t}\right)}{t}, t \neq 0 \tag{6.28}$$

Veja Figura 6.15. Se $\lambda(c(t))$ é diferenciável em t, então $x(t)$ (6.24) é uma solução da equação diferencial não-autônoma correspondente (6.19). Isto é, a partir de uma equação diferencial autônoma, o método gera uma solução representativa (defuzzificada) $x(t)$ que realmente é uma solução da equação diferencial não-autônoma (equação (6.19)).

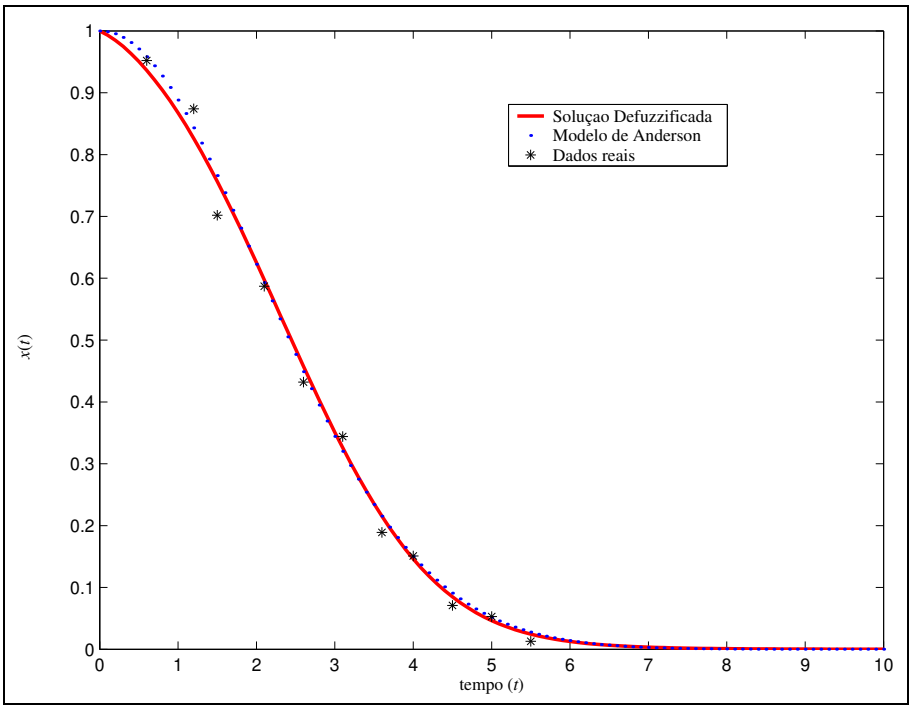

Figura 6.14: Comparação entre a solução defuzzificada e os dados reais.

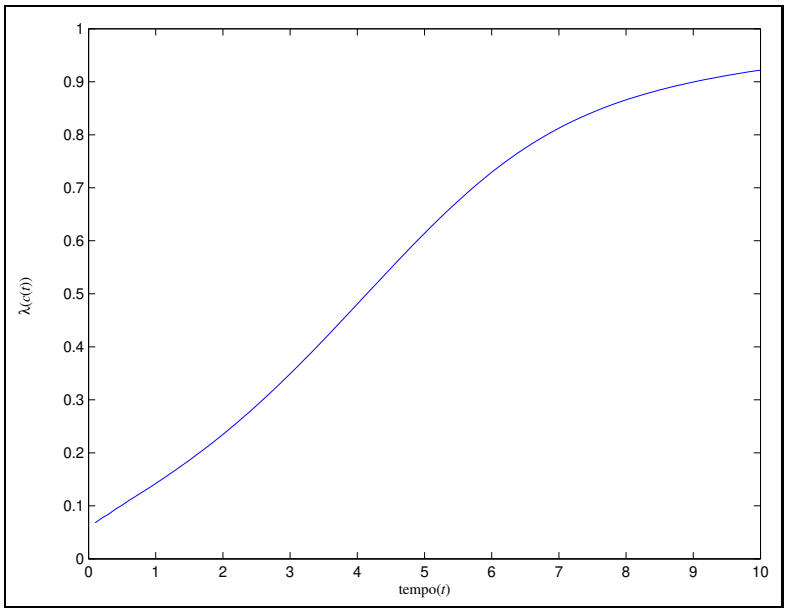

Figura 6.15: $\lambda(c(t))$.

6.6 Comparando a Solução Fuzzy com os Dados Reais

Como discutimos no capítulo 3, (Murray, 1990) apresenta o modelo de Anderson (3.1) com ajuste da melhor curva para encontrar o parâmetro a a partir dos dados de (Peterman et al., 1985). Usamos os dados de (Murray, 1990), mostrado na Figura 3.1, para encontrar a solução da população assintomática proveniente do modelo fuzzy (3.1), com $c_{min} = 0.01$ e $c_M = 0.95$. Como notamos na Figura 6.14, a solução defuzzificada está próxima dos dados, como faz o modelo de Anderson. Entretanto, ao contrário do modelo de Anderson, uma solução obtida via metodologia baseada nos conjuntos fuzzy é fundamentada no conhecimento do especialista e princípios biológicos.

6.7 Resumo

Neste capítulo sugerimos uma metodologia para estudar a evolução da população HIV-positiva para manifestação da AIDS, focalizando a taxa de transferência de assintomática para sintomática, e com características fuzzy nos valores do nível de $CD4+$. A principal diferença entre o modelo clássico (3.1) e o modelo fuzzy (4.3) é que o modelo fuzzy incorpora o conhecimento do especialista, e os valores imprecisos inerentes aos parâmetros biológicos, enquanto o modelo clássico não explora. O modelo Anderson é originado do melhor ajuste dos dados enquanto a metodologia fuzzy é construída a partir de princípios e informações biológicas. A metodologia baseada nos conjuntos fuzzy fornece uma caracterização clara e significativa do comportamento da população assintomática uma vez que é compátivel com o conhecimento médico e percepção desta dinâmica. A solução tem mostrado estar próxima dos dados relatados na literatura.

No próximo capítulo apresentaremos as conclusões e algumas idéias de trabalhos que poderemos desenvolver futuramente. Iniciaremos o estudo da taxa de retorno γ da população sintomática para assintomática, dependendo da carga viral e do nível de $CD4+$, quando a população recebe tratamento com terapia anti-retroviral.

Capítulo 7

Conclusão e Trabalhos Futuros

7.1 Conclusão

Neste trabalho, apresentamos um modelo matemático da evolução da população HIV positiva para manifestação da AIDS. Este modelo é dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias, cuja taxa de transferência da população assintomática para população sintomática é considerada como um conjunto fuzzy que depende da carga viral e do nível de $CD4+$ dos HIV positivos. Inicialmente, esta taxa de transferência é calculada dependendo da carga viral e determinamos a esperança fuzzy da população assintomática para determinados grupos da população. A medida fuzzy utilizada é conservadora, no sentido que está sendo levado em conta o maior grau de infecção do grupo, porém o modelo fuzzy é mais otimista que o modelo determinístico (Jafelice et al., 2002b).

Posteriomente, com as informações do especialista calculamos a proporção da população assintomática com a taxa de transferência dependendo do nível de $CD4+$. A esperança fuzzy da população assintomática é calculada utilizando uma medida fuzzy otimista, no sentido que consideramos o indivíduo com maior nível de $CD4+$. Quando a dispersão do grupo aproxima-se de zero, a esperança fuzzy aproxima-se da solução determinística (Jafelice et al., 2002a).

Nestes modelos, não consideramos terapia anti-retroviral. A esperança fuzzy é calculada para população sintomática, analisando a taxa de transferência dependendo do $CD4+$ como função da carga viral. Concluímos que a esperança fuzzy de uma equação diferencial

autônoma é uma solução de uma correspondente equação diferencial não-autônoma (Jafelice et al., 2003a).

Sugerimos um método para encontrar uma solução de uma equação diferencial não-autônoma a partir de uma equação autônoma, um valor inicial fuzzy, o princípio de extensão, e a defuzzificação com o centro de gravidade. Experimentos computacionais mostram que a solução dada pela metodologia sugerida neste capítulo se aproxima dos dados (Jafelice et al., 2003b).

O esquema 7.1 mostra um resumo das contribuições do trabalho. Inclusive, apresenta o modelo fuzzy de evolução da manifestação da AIDS com tratamento de terapia anti-retroviral que trataremos nos trabalhos futuros.

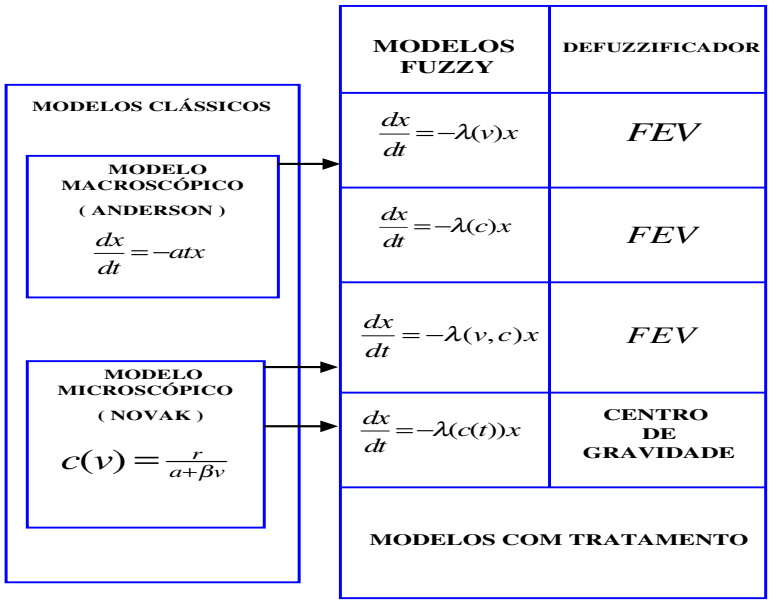

Figura 7.1: Contribuições do trabalho.

7.2 Trabalhos Futuros

Nas próximas subsecções mostraremos algumas idéias que iniciamos e que futuramente poderão ser mais desenvolvidas, dando continuidade à pesquisa.

7.2.1 Modelo Fuzzy de Evolução da Manifestação da AIDS com Tratamento

Desde o ínicio da década de 90, o Ministério da Saúde vem intensificando sua política de saúde pública em HIV/AIDS, visando melhorar a qualidade da assistência aos pacientes, por meio da introdução de serviços de diagnósticos, treinamento e capacitação de profissionais de saúde nesta área. Ressaltamos, dentre as diversas ações, o oferecimento do diagnóstico aos pacientes e terapia anti-retroviral para pacientes portadores do HIV, disponibilização de profissionais capacitados para a abordagem efetiva dos pacientes infectados. Dos países em desenvolvimento, o Brasil destaca-se pela política de controle à AIDS (www.aids.gov.br). Apesar dos avanços ocorridos com a terapia anti-retroviral, o uso de novas drogas e estratégias de tratamento necessitam de maiores estudos para permitir o seu uso mais amplo na prática clínica com eficácia e segurança. As Figuras 3.9 e 3.11, ilustram como os inibidores da transcriptase reversa e os inibidores da protease agem no organismo humano para combater o virus HIV.

A política do Ministério da Saúde de garantir acesso à terapia com anti-retrovirais para os indivíduos HIV+ e pacientes contaminados, demandou a criação de uma rede de laboratórios de saúde pública capacitada para realizar exames complementares que permitissem avaliar tanto a necessidade de iniciar um tratamento como monitorar a eficácia do esquema terapêutico utilizado. A decisão quanto ao esquema a ser utilizado na terapia inicial deverá ser feita de forma individualizada, baseando-se nos parâmetros clínicos, laboratoriais e farmacológicos das drogas anti-retrovirais disponíveis. A terapia inicial deve ser composta por, pelo menos, dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo, podendo-se associar um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo ou um inibidor da protease viral em situações específicas. A terapia com três inibidores da transcriptase reversa, devido à pouca experiência com seu uso e o risco de menor eficácia em pacientes com carga viral elevada, deve ter o seu uso restrito a situações especiais. A monoterapia é considerada um tratamento inadequado e não deve ser utilizada. As drogas anti-retrovirais devem ser todas iniciadas ao mesmo tempo e em doses completas.

A não-adesão é a causa mais freqüente de falha do tratamento. Entre os fatores que podem levar 'a baixa adesão ao tratamento estão: a ocorrência de efeitos colaterais, número elevado de comprimidos, restrição alimentar, hábitos de vida, não-compreensão da prescrição, a falta de informação sobre riscos da não-adesão e esquemas de doses incompatíveis com as atividades diárias do paciente. O uso de medicamentos em doses irregulares acelera o processo seleção de cepas virais resistentes.

Nesta subseção, trataremos dois modelos, um sistema de equações diferenciais ordinárias com parâmetro fuzzy para modelar a adesão regular ao tratamento da AIDS. Este parâmetro fuzzy, representa a taxa de retorno da proporção da população sintomática para assintomática, dos pacientes que aderem regularmente ao tratamento, que inclusive é de grande interesse na área médica. E utilizaremos um sistema de equações diferenciais ordinárias com parâmetro fuzzy para modelar a evolução da AIDS com tratamento, sem adesão regular ao tratamento.

Modelo de Evolução da AIDS com Adesão Regular ao Tratamento

Segundo o especialista Dr. Francisco Hideo Aoki, professor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, se aos primeiros sintomas da AIDS, os indivíduos sintomáticos aderirem ao tratamento de forma adequada, isto é, se a adesão ao tratamento for de 95% a 100%, em geral de três a seis meses, os indivíduos poderão ter grande recuperação do ponto de vista clínico, a ponto de se tornarem assintomáticos. Para avaliar a eficiência do tratamento, os especialistas da área médica têm grande interesse em quantificar a taxa de retorno à classe dos indivíduos assintomáticos. Desta forma, sugerimos as seguintes equações diferenciais para modelar a evolução da população sintomática para a população assintomática com adesão regular ao tratamento:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \gamma(v,c)y = \gamma(v,c)(1-x) & x(0) &= 0 \\ \frac{dy}{dt} &= -\gamma(v,c)y & y(0) &= 1 \end{aligned} \tag{7.1}$$

em que x é a proporção da população assintomática e y é a proporção da população sintomática e γ é a taxa de retorno da população sintomática para assintomática. Como já vimos no

capítulo 4, a quantificação da carga viral e a contagem de $CD4+$ são utilizadas para iniciar ou alterar terapêutica anti-retroviral. A idéia em (7.1) foi construir um modelo fuzzy que gradue γ dependendo de v e c. Assim, nos parece razoável que o controle de γ, e consequentemente da população y (sintomática), pode ser feito a partir de v e c. No capítulo 4 vimos que cada paciente possui uma taxa de transferência λ depende das condições individuais, o mesmo acontece com a taxa de retorno γ.

Resolvendo a primeira equação de (7.1), temos:

$$y(t) = y_0 e^{-\gamma(v,c)t}. \tag{7.2}$$

Com a condição inicial $y_0 = y(0) = 1$, temos:

$$\begin{aligned} x(t) &= 1 - e^{-\gamma(v,c)t} \\ y(t) &= e^{-\gamma(v,c)t}, \qquad\qquad t > 0. \end{aligned} \tag{7.3}$$

De maneira análoga ao que foi visto no capítulo 5, faremos um estudo considerando o conhecimento do especialista (médicos) e a taxa de retorno γ dependendo da carga viral v e do nível de $CD4+$ (c).

Variáveis Lingüísticas e Base de Regras

Como fizemos anteriormente, vamos estimar a taxa de retorno $\gamma = \gamma(v, c)$ baseada nas informações médicas. Adotando a base de regras fuzzy assumindo antecedentes a carga viral V e o nível de $CD4+$ e, e a taxa de retorno Γ como conseqüente. As funções de pertinência são do tipo trapezoidal. Os termos lingüísticos para V são *baixa, média* e *alta* e para $CD4+$ *muito baixo, baixo, médio, médio alto* e *alto*. Para a taxa de retorno γ são *fraca, média fraca, média e forte*. O nível de $CD4+$ entre 0.2 e 0.5 cels/ml é dividido em duas faixas porque a Tabela 4.1 relata uma fase importante da transferência de assintomático para sintomático, quando divide a contagem de $CD4+$ de 0.35 a 0.5 cels/ml não tratar e de 0.2 a 0.35 cels/ml

considerar tratamento.

O método de inferência utilizado é o de Mamdani. Os valores assumidos para γ são traduzidos pelas funções de pertinência como mostram Figuras 7.3, 7.4 e 7.5. Observando que os valores da carga são divididos por 200000 cópias de RNA/ml e levando em conta as informações médicas, construímos a Figura 7.2, com a base de regras:

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*fraca*	*fraca*	*fraca*
baixo	*média fraca*	*fraca*	*fraca*
médio	*média fraca*	*média fraca*	*média fraca*
médio alto	*média*	*média*	*média fraca*
alto	*forte*	*forte*	*média fraca*

Figura 7.2: Base de Regras Fuzzy.

Apartir do Sistema Baseado em Regras Fuzzy, obtivemos as Figuras 7.6 e 7.7. No capítulo 4, modelamos a taxa de transferência λ de assintomático para sintomático, obtivemos λ em função da carga viral (v) com comportamento similar a Figura 7.7. Quando modelamos a taxa de transferência λ de assintomático para sintomático, obtivemos λ em função do nível do $CD4+$ (c) com comportamento similar a Figura 7.6. Desta forma, as Figuras 7.6 e 7.7 estão de acordo com o esperado porque γ é a taxa de retorno de sintomático para assintomático, isto é, γ tem um comportamento simétrico a λ.

Assim, a partir de exames de carga viral e nível $CD4+$ de quatro pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP, dados na Tabela 7.1, podemos obter as taxas de retorno destes pacientes utilizando o SBRF. Quando os valores da carga viral estão abaixo do valor mínimo que o teste laboratorial pode detectar, o resultado do exame será computado por 0 cópias/ml.

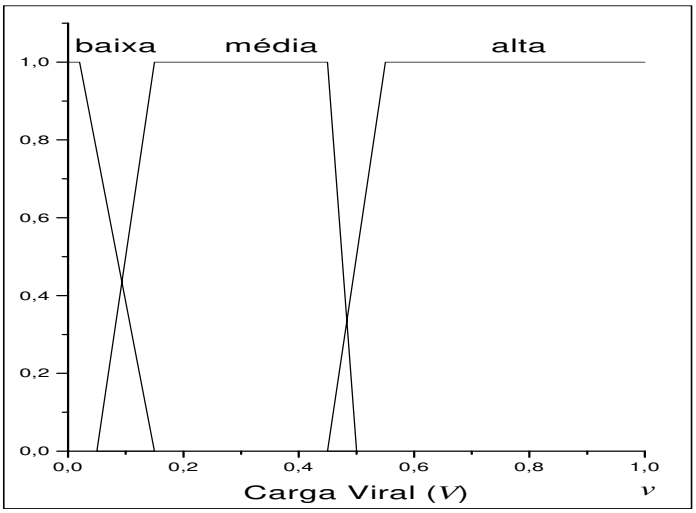

Figura 7.3: Funções de pertinência da carga viral (V).

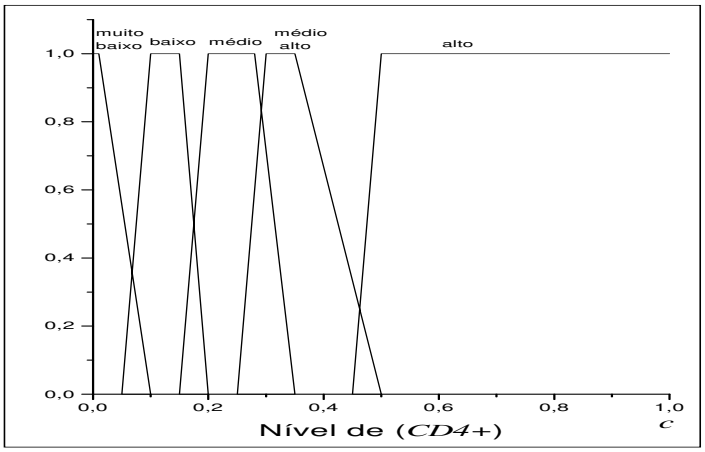

Figura 7.4: Funções de pertinência do nível de $CD4+$.

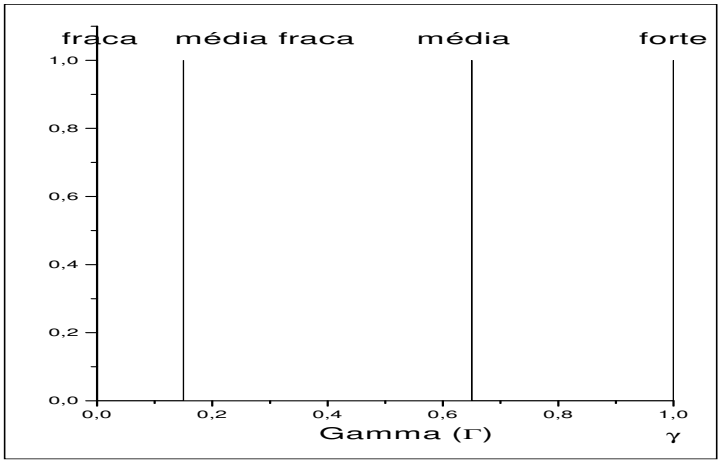

Figura 7.5: Funções de pertinência de taxa de retorno (Γ).

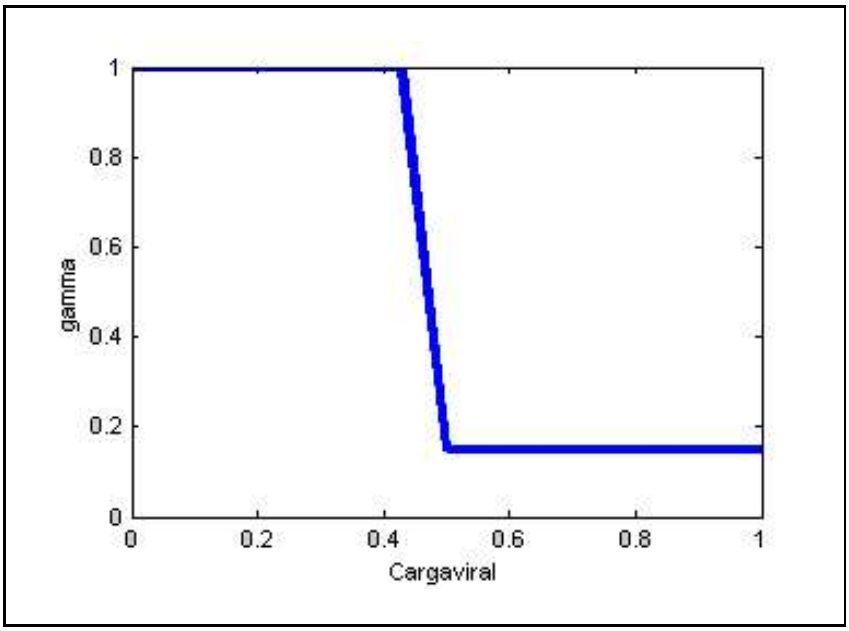

Figura 7.6: A taxa de retorno γ em função da carga viral (v).

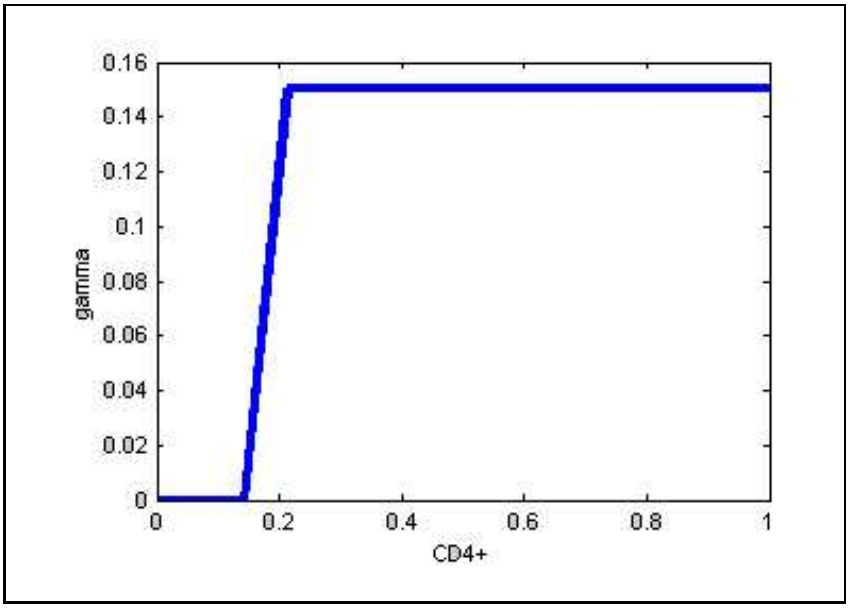

Figura 7.7: A taxa de retorno γ em função do nível de $CD4+$ (c).

A Tabela 7.2 representa as taxas de retorno γ de sintomático para assintomático de quatro pacientes.

Na Figura 7.8, podemos observar que os pacientes têm variações na taxa de retorno de sintomático para assintomático. Isto pode ocorrer devido a vários fatores como já citamos anteriormente: não-adesão adequada ao tratamento, falha clínica, isto é, aparecimento de doenças oportunistas; falha virológica caracterizada por resistência viral ao tratamento ou falha imunológica que seria a queda significativa na contagem de células $CD4+$.

Apresentaremos um modelo para uma população de HIV-positivos com adesão não regular ao tratamento, este comportamento é muito comum na população HIV-positivo.

	Paciente 1	**Paciente 2**	**Paciente 3**	**Paciente 4**
$Cargaviral_1$	950	400	190	4660
$CD4+_1$	72	318	194	654
$Cargaviral_2$	120	400	0	400
$CD4+_2$	98	280	321	822
$Cargaviral_3$	210	400	0	400
$CD4+_3$	113	439	299	680
$Cargaviral_4$	0	400	0	400
$CD4+_4$	117	417	320	627
$Cargaviral_5$		3100	0	80
$CD4+_5$		355	240	918
$Cargaviral_6$		0	0	0
$CD4+_6$		354	235	734
$Cargaviral_7$		0		480
$CD4+_7$		421		905
$Cargaviral_8$				0
$CD4+_8$				820
$Cargaviral_9$				0
$CD4+_9$				694
$Cargaviral_{10}$				270
$CD4+_{10}$				743
$Cargaviral_{11}$				0
$CD4+_{11}$				591

Tabela 7.1: Resultados dos exames de carga viral (cópias/ml) e nível de $CD4+$ (celúlas/mm^3) não estão normalizados.

Modelo Clássico de Evolução da AIDS com Tratamento

O modelo da evolução da AIDS para uma população que adere algum tratamento pode ser descrito pelo sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda x + \gamma y & x(0) &= h \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda x - \gamma y & y(0) &= 1 - h, \end{aligned} \tag{7.4}$$

em que $x + y = 1$ e $0 < h < 1$.

Resolvendo a primeira equação de (7.4) com a condição inicial $x(0) = h$, temos:

$$x(t) = \frac{\gamma - \gamma e^{-(\lambda+\gamma)t}}{\lambda + \gamma} + he^{-(\lambda+\gamma)t} \tag{7.5}$$

	Paciente 1	**Paciente 2**	**Paciente 3**	**Paciente 4**
γ_1	0	0.62	0.15	0.15
γ_2	0.15	0.45	0.64	1
γ_3	0.15	0.92	0.52	1
γ_4	0.15	0.72	0.64	1
γ_5		0.15	0.24	1
γ_6		0.65	0.2	1
γ_7		0.78		1
γ_8				1
γ_9				1
γ_{10}				1
γ_{11}				1

Tabela 7.2: Valores da taxa de retorno γ de sintomático para assintomático.

Como $x + y = 1$, temos:

$$y(t) = \frac{\lambda + \gamma e^{-(\lambda+\gamma)t}}{\lambda + \gamma} - he^{-(\lambda+\gamma)t} \tag{7.6}$$

Quando $t \to \infty$ as expressões (7.5) e (7.6) convergem para $x \to \frac{\gamma}{\lambda+\gamma}$ e $y \to \frac{\lambda}{\lambda+\gamma}$, Figura 7.9.

Para que a proporção da população sintomática seja pequena e a proporção da população assintomática seja grande, isto é, quando $t \to \infty$ devemos ter $y \to 0$ e $x \to 1$. Assim, a taxa de retorno de sintomático para assintomático deve ser maior que a taxa de transferência de assintomático para sintomático, isto é, $\gamma > \lambda$, Figura 7.10.

A trajetórias das Figuras 7.9 e 7.10, mostram o comportamento das populações sintomáticas e assintomáticas quando $t \to \infty$. Observe que na Figura 7.10, $\gamma > \lambda$, assim temos que a proporção da população assintomática tende a um valor maior que a proporção da população sintomática, o que é muito desejável.

Na próxima subseção trabalharemos o modelo (7.4) com os parâmetros fuzzy λ e γ dependendo da carga viral V, do nível de $CD4+$ e da adesão ao tratamento A, pois os especialistas afirmam que estas três variáveis, que influenciam a taxa de transferência λ e a taxa de retorno γ quando os indivíduos HIV-positivos recebem tratamento.

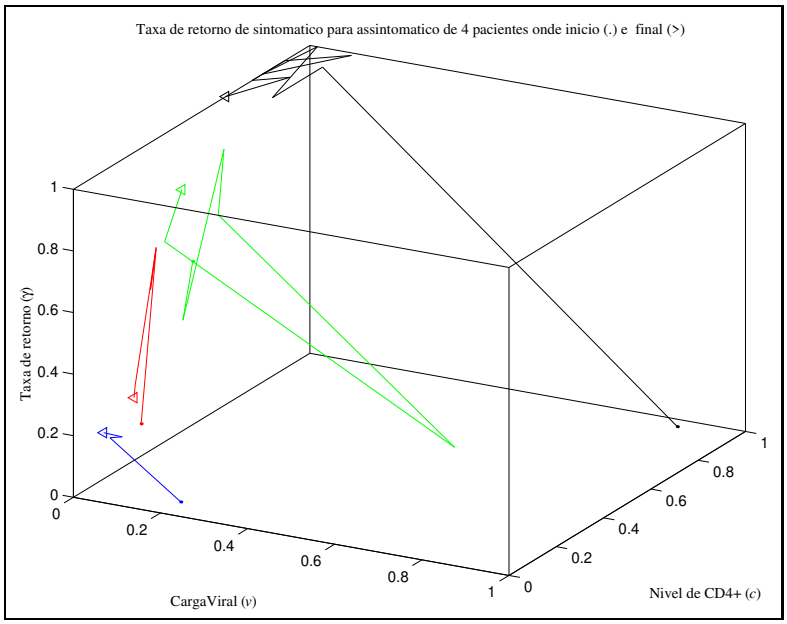

Figura 7.8: Taxa de retorno γ de quatro pacientes.

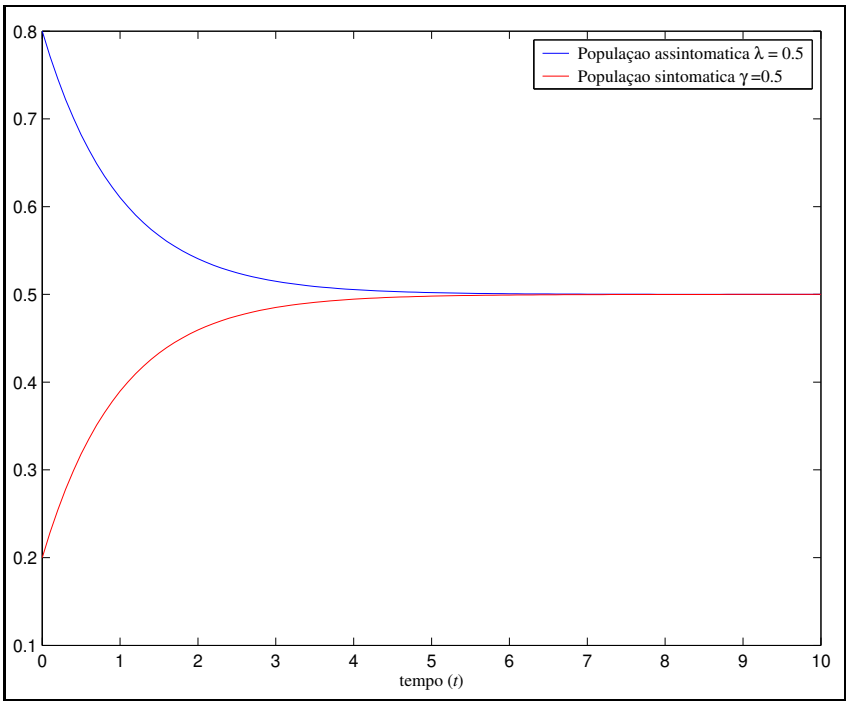

Figura 7.9: Trajetórias de $x(t)$ e $y(t)$.

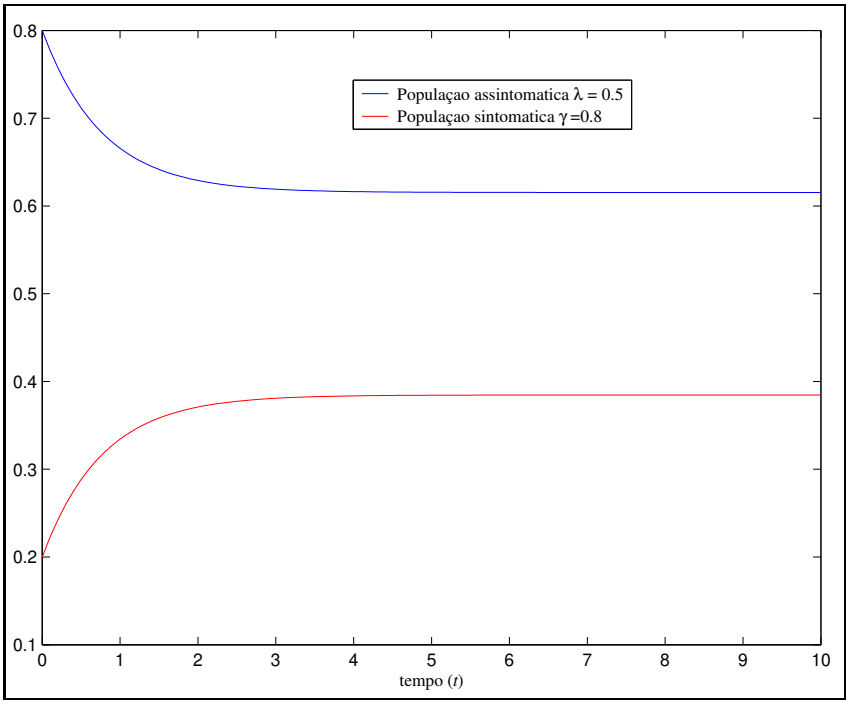

Figura 7.10: Trajetórias de $x(t)$ e $y(t)$ com $\gamma > \lambda$.

Modelo Fuzzy da Evolução da AIDS com Tratamento

Trataremos do modelo (7.4) com parâmetros fuzzy, isto é, a taxa de transferência λ e a taxa de retorno γ dependam da carga viral V, do nível de $CD4+$ e da adesão ao tratamento A. Assim, a evolução da AIDS pode ser descrito pelas equações

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(v,c,a)x + \gamma(v,c,a)y & x(0) &= h \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(v,c,a)x - \gamma(v,c,a)y & y(0) &= 1-h \end{aligned} \tag{7.7}$$

em que $x + y = 1$ e $0 < h < 1$.

De acordo com especialistas, a carga viral v, o nível de $CD4+$ e a adesão ao tratamento a estão influenciando as taxas de transferência e retorno da população dos HIV-positivos.

Nesta seção, utilizamos os termos lingüísticos para carga viral V, nível de $CD4+$ e a para taxa de retorno Γ da seção 7.2.1. A adesão ao tratamento A tem os termos lingüísticos *inadequada* e *adequada*, conforme informações do Dr. Francisco Hideo Aoki dadas na seção 7.2. Para a taxa de transferência Λ os termos lingüísticos são $fraca$, *média* $fraca$, *média* e

forte. As funções de pertinência utilizadas para carga viral V, nível de $CD4+$ e a para taxa de retorno Γ são as Figuras 7.3, 7.4 e 7.5. As Figuras 7.11 e 7.12, indicam as funções de pertinências para a adesão ao tratamento A e taxa de transferência Λ.

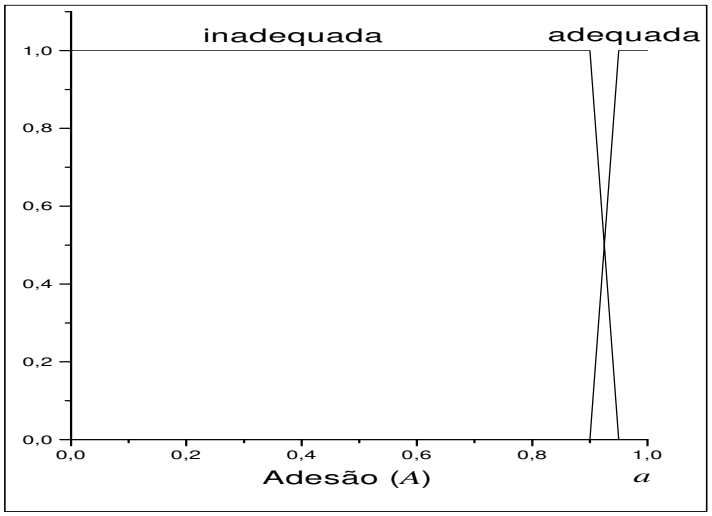

Figura 7.11: Funções de pertinência da adesão ao tratamento A .

As regras fuzzy utilizadas foram feitas com as informações do especialista e o método de inferência utilizado é o de Mamdani. Para adesão inadequada ao tratamento com anti-retrovirais, obtivemos as Figuras 7.13 e 7.14, para a taxa de transferência Λ e para taxa de retorno Γ, respectivamente.

Para adesão adequada ao tratamento com anti-retrovirais, obtivemos as Tabelas 7.15 e 7.16, para a taxa de transferência Λ e para taxa de retorno Γ, respectivamente.

A partir do Sistema Baseado em Regras Fuzzy obtivemos as Figuras 7.17, 7.18 com comportamento similar aos estudos anteriores para λ. As Figuras 7.20, 7.21 tem comportamento simétrico as Figuras 7.17, 7.18, pois estamos tratando da taxa de retorno γ dos sintomáticos para assintomáticos. As Figuras 7.19 e 7.22 mostram o comportamento da taxa de transferência λ e da taxa de retorno γ, respectivamente em função da adesão a.

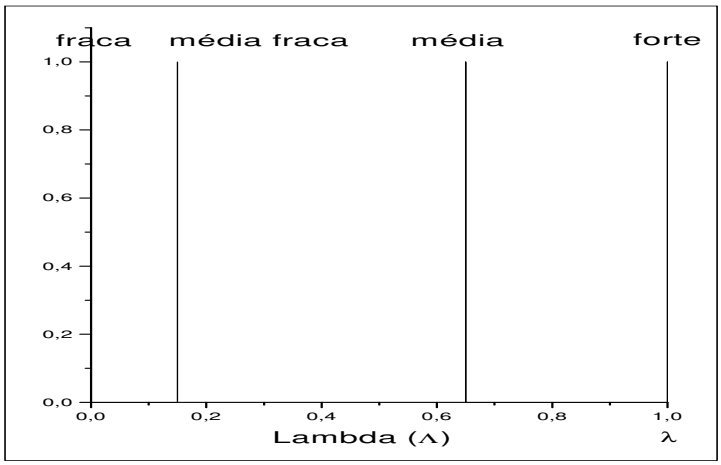

Figura 7.12: Funções de pertinência de taxa de transferência (Λ).

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*forte*	*forte*	*forte*
baixo	*média*	*forte*	*forte*
médio	*média*	*média*	*média*
médio alto	*média fraca*	*média fraca*	*média*
alto	*fraca*	*fraca*	*média*

Figura 7.13: Base de regras fuzzy para Λ com adesão inadequada.

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*fraca*	*fraca*	*fraca*
baixo	*fraca*	*fraca*	*fraca*
médio	*fraca*	*fraca*	*fraca*
médio alto	*média fraca*	*média fraca*	*fraca*
alto	*média*	*média*	*fraca*

Figura 7.14: Base de regras fuzzy para Γ.

V / *CD4+*	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*média*	*média*	*média*
baixo	*média fraca*	*média*	*média*
médio	*média fraca*	*média fraca*	*média fraca*
médio alto	*fraca*	*fraca*	*média fraca*
alto	*fraca*	*fraca*	*média fraca*

Figura 7.15: Base de regras fuzzy para Λ.

V / $CD4+$	*baixa*	*média*	*alta*
muito baixo	*fraca*	*fraca*	*fraca*
baixo	*média fraca*	*fraca*	*fraca*
médio	*média fraca*	*média fraca*	*média fraca*
médio alto	*média*	*média*	*média fraca*
alto	*forte*	*forte*	*média fraca*

Figura 7.16: Base de regras fuzzy para Γ.

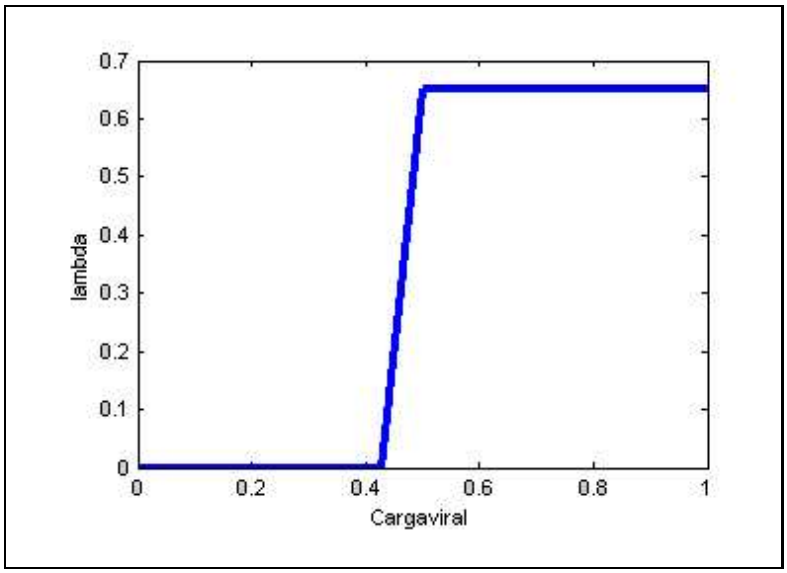

Figura 7.17: A taxa de transferência λ em função da carga viral (v) .

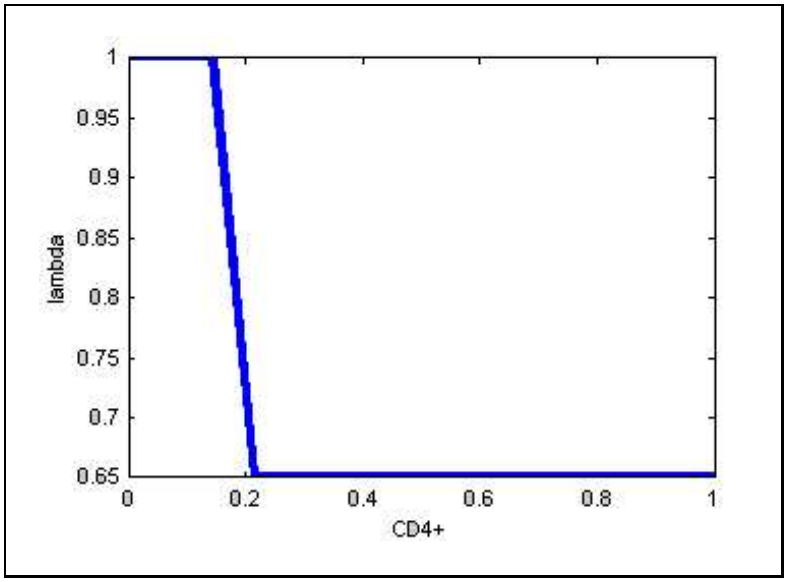

Figura 7.18: A taxa de transferência λ em função do nível de $CD4+$ (c) .

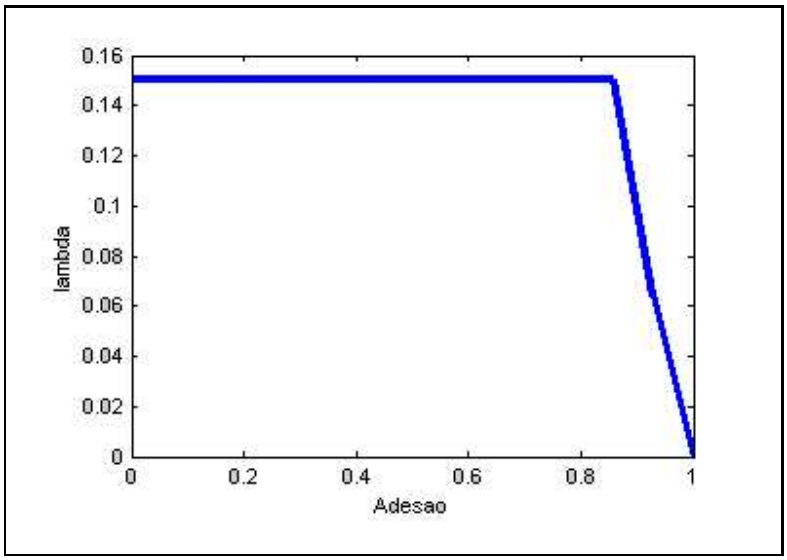

Figura 7.19: A taxa de transferência λ em função da adesão ao tratamento (a) .

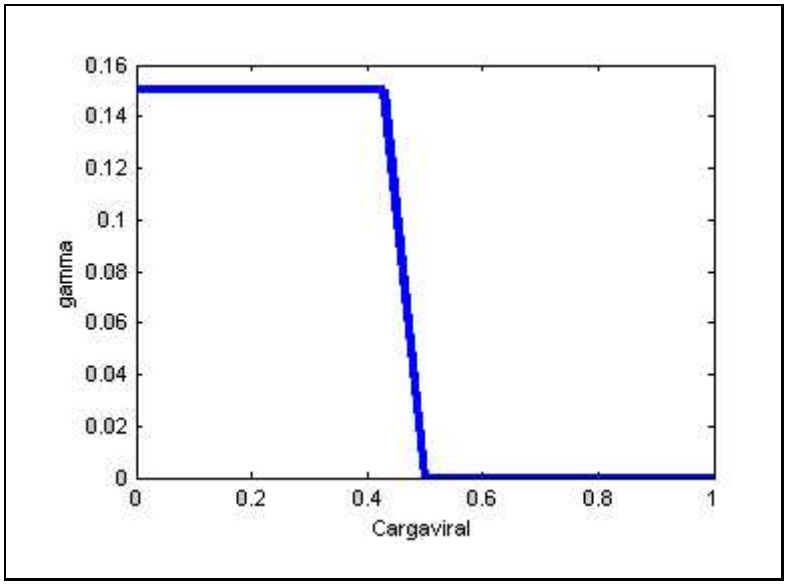

Figura 7.20: A taxa de retorno γ em função da carga viral (v).

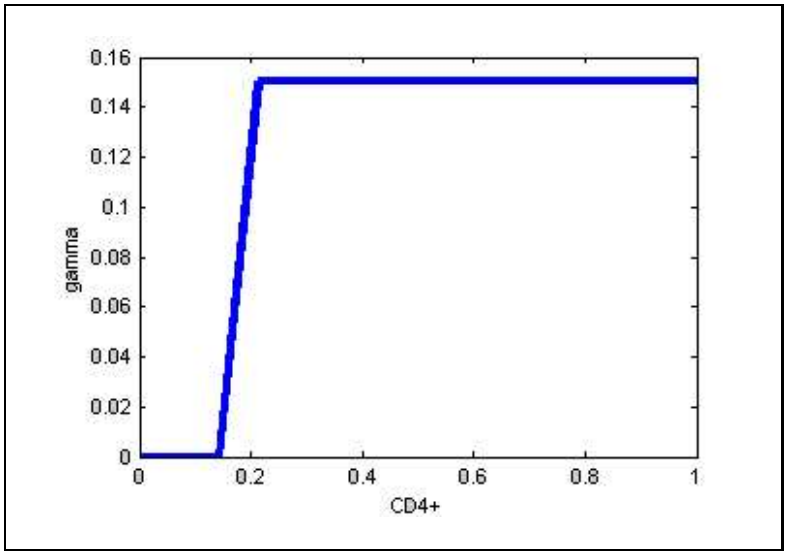

Figura 7.21: A taxa de retorno γ em função do nível de $CD4+$ (c).

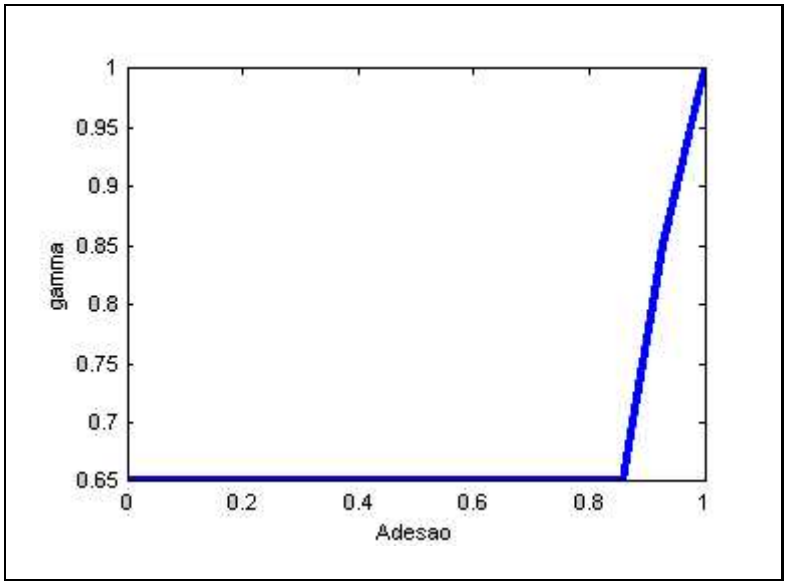

Figura 7.22: A taxa de retorno γ em função da adesão ao tratamento (a).

Resumindo iniciamos nesta subseção um estudo sobre o modelo fuzzy utilizando tratamento com terapia anti-retroviral, que será muito importante para continuarmos nossos estudos posteriormente. O comportamento de $\lambda(v)$ é simétrico ao comportamento de $\gamma(v)$ e $\lambda(c)$ é simétrico ao comportamento de $\gamma(c)$, isto tem sentido porque λ é a taxa de assintomático para sintomático e γ é a taxa de sintomático para assintomático. O comportamento ilustrado nas Figuras 7.19 e 7.22 estão de acordo com o esperado, pois na Figura 7.19 quando a adesão ao tratamento aumenta λ decresce, isto é, a taxa de transferência de assintomático para sintomático diminui e na Figura 7.22 quando a adesão ao tratamento aumenta γ cresce, isto é, a taxa de transferência de sintomático para assintomático aumenta. Utilizamos dados de exames de carga viral e nível de $CD4+$ de quatro pacientes, com adesão regular ao tratamento, para observar a taxa de retorno de sintomático para assintomático de cada um. Obtemos as trajetórias da proporção da população assintomática e da proporção da população sintomática quando $t \to \infty$, podendo a partir das condições iniciais da taxa de transferência e da taxa de retorno, dar à ciência médica uma estimativa da eficiência de sua metodologia no controle da evolução da AIDS.

7.2.2 Extensão de Zadeh para uma Faixa

No capítulo 3, apresentamos o modelo microscópico (3.7) dado por um sistema de equações diferenciais. Se considerarmos a primeira equação deste sistema de equações diferenciais igual a zero, obteremos a seguinte expressão $n(v) = \frac{r}{a+\beta v}$, isto é, as células não infectadas em função de vírus livre. No capítulo 5, utilizamos a extensão de Zadeh para, a partir da distribuição da carga viral na população, determinarmos a distribuição do $CD4+$ na população. Os parâmetros lá utilizados foram $r = 0.3$, $a = 0.1$ e $\beta = 1$, em que r é a produção diária de $CD4+$ no organismo. Especialistas afirmam que esta produção diária de $CD4+$ no organismo nos HIV positivos aumenta, isto é, o organismo tenta reagir quando o HIV começa seu ataque às células de $CD4+$. Assim, um trabalho interessante seria variar os valores de r e utilizar a extensão de Zadeh para, a partir da distribuição triangular da carga viral da população, determinarmos a distribuição do $CD4+$ na população. Simulamos curvas com $r = 0.2$, $r = 0.3$ e $r = 0.4$ e utilizando a extensão de Zadeh no domínio da distribuição da carga viral para uma relação binária, determinamos o conjunto fuzzy do nível de $CD4+$, Figura 7.23.

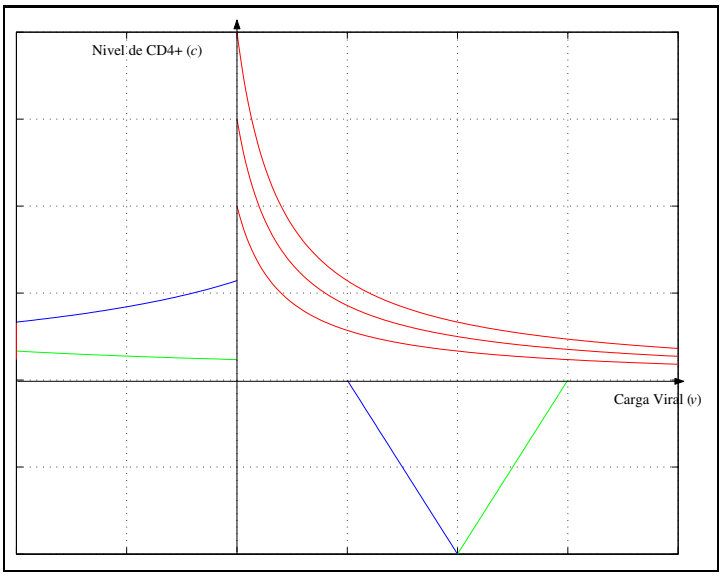

Figura 7.23: Extensão de Zadeh para uma faixa.

Acreditamos que se trabalharmos com uma faixa, nossos modelos poderão tornar-se mais realistas. Ou ainda, como na próxima subseção, as curvas que compõem faixa terão graus de

pertinência diferentes, o conjunto fuzzy da carga viral é triangular. Utilizaremos a extensão cilíndrica para encontrarmos a distribuição do $CD4+$ na população.

7.2.3 Extensão Cilíndrica para Determinar o Conjunto Fuzzy para $CD4+$

A teoria que utilizamos nesta subseção está no capítulo 2. Nesta subseção, mostraremos algumas simulações, para visualizarmos a distribuição do $CD4+$ na população. A Figura 7.24 mostra a extensão cilíndrica V_c com base na distribuição da carga viral na população.

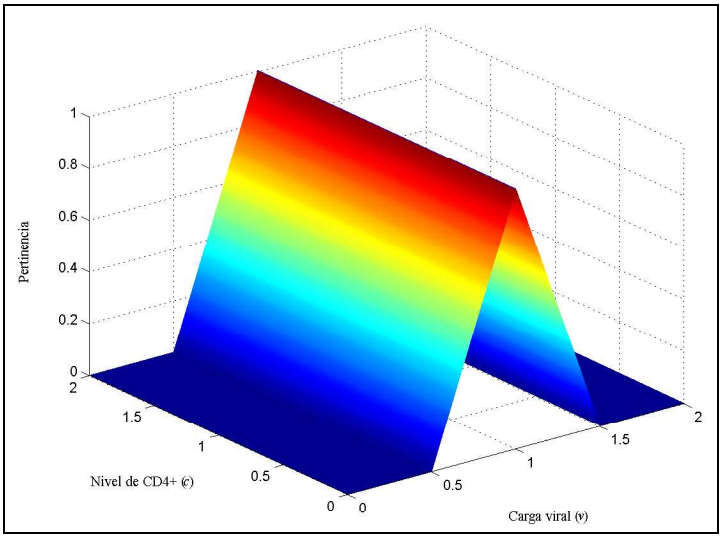

Figura 7.24: Extensão cilíndrica V_c com base na distribuição da carga viral na população.

A Figura 7.25 mostra a superfície da faixa do nível de $CD4+$ em função da carga viral com os seus respectivos graus de pertinência F^*.

A Figura 7.26 mostra V_c e F^*, em que V_c é a extensão cilíndrica com base na distribuição da carga viral da população e F^* é a relação fuzzy.

A Figura 7.27 mostra a intersecção I, intersecção entre V_c e F^*, de projetada no eixo $CD4+$, que fornece a distribuição do nível de $CD4+$ na população, isto é, o conjunto fuzzy do nível de $CD4+$.

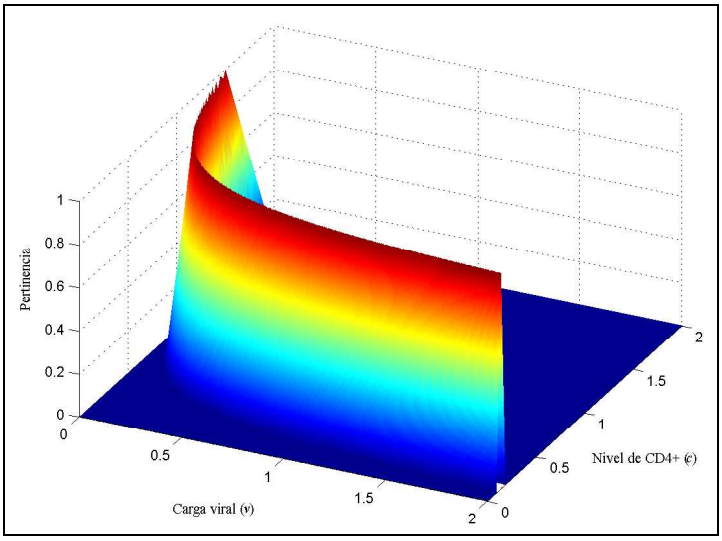

Figura 7.25: Faixa com os graus de pertinência F^*.

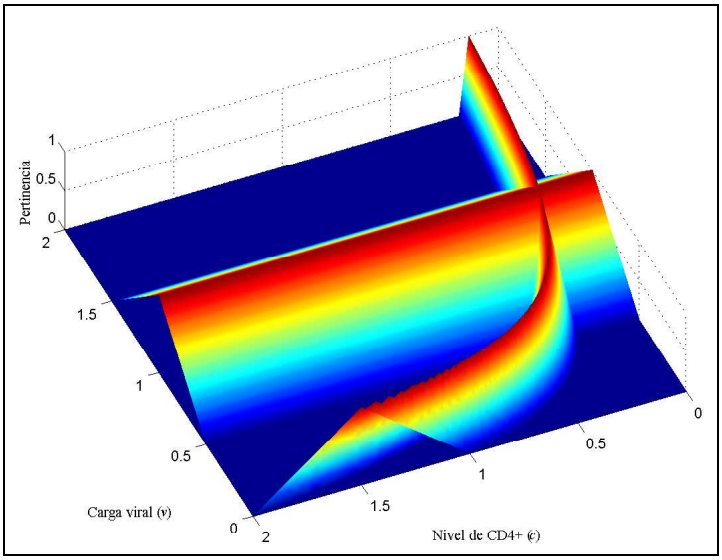

Figura 7.26: Superfícies V_c e F^*.

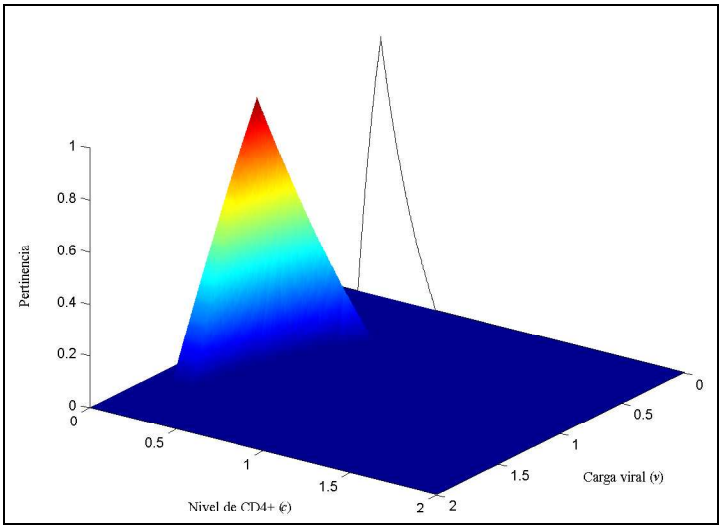

Figura 7.27: Intersecção I projetada no eixo $CD4+$.

Acreditamos que muitos estudos poderão ser feitos neste sentido a fim de obtermos resultados que interessem à saúde pública.

7.2.4 Influência da AIDS na Expectativa de Vida de uma População

Nesta subseção iniciamos um estudo da influência da AIDS na esperança de vida de uma população. Na Seção Pergunte ao Especialista (www.aids.gov.br) é afirmado, que: 'No Brasil, após o uso da terapia anti-retroviral a queda da mortalidade foi de aproximadamente 50%, além da diminuição das internações hospitalares causadas pelas infecções oportunistas e melhor qualidade de vida para o paciente'. Em reportagem de Vida e Saúde de 04/07/2002, afirma-se que: 'Os coquetéis de medicamentos reduzem a carga viral do HIV a níveis indetectáveis, permitindo que as vítimas retomem sua vida normal. Mas apenas uma minoria dos HIV positivos tem acesso aos remédios. Sem tratamento, muitas das milhões de pessoas infectadas com o vírus vão morrer. Apenas na África, vivem 28,5 milhões de pessoas com HIV/AIDS e as conseqüências podem ser catastróficas'. Assim, seria muito importante ter uma visão matemática desta situação.

No Modelo, estamos supondo que num grupo de pessoas cuja 'causa mortis' seja natural e também influenciada pelo estágio da AIDS, e que não entrem pessoas no grupo, isto é: nem nascimentos ou migrações. O número de indivíduos, $n(t)$, vivos no instante t satisfaz à equação diferencial

$$\frac{dn}{dt} = -(\lambda_1 + \phi(v,c)\lambda_2)n \tag{7.8}$$

em que λ_1 é a taxa de mortalidade natural, sendo que $\phi(v,c)$ indica o grau de influência da AIDS na mortalidade e λ_2 uma constante oportuna de cada grupo que depende do comportamento social e ambiental do grupo.

(Novak e Bangham, 1996) fazem um estudo sobre a dinâmica do retrovírus HIV e do linfócito T $CD4+$, obtendo o $CD4+$ (c) em função da carga viral (v). A partir daí, e das informações de especialistas, chegamos que $\phi(v)$, que indica o grau de influência no aumento da taxa de mortalidade do grupo, tem a forma mostrada na Figura 7.28.

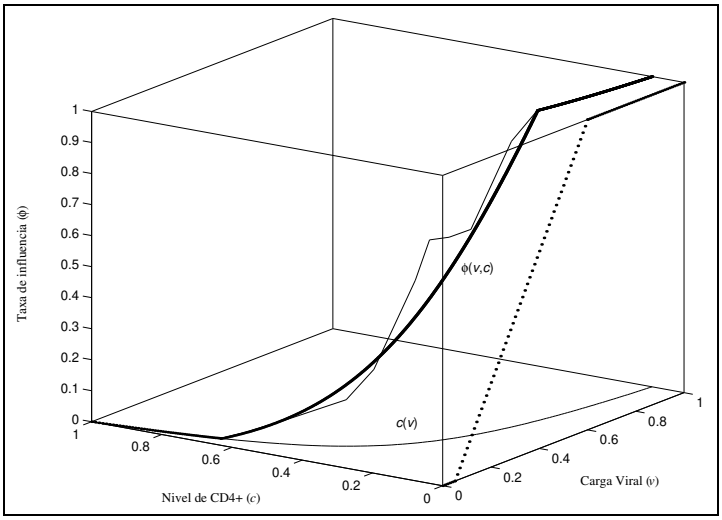

Figura 7.28: Grau de influência da AIDS, $\phi(v)$ e a curva $c(v)$ obtida do modelo (3.7), no plano $v \times c$.

Assim, em cada instante t, o número de indivíduos e o número médio são:

$$n(t) = n(0)e^{-(\lambda_1+\phi(v)\lambda_2)t} \tag{7.9}$$

$$\langle n(t)\rangle = n(0)\int_R e^{-(\lambda_1+\phi(v)\lambda_2)t}\frac{\rho(v)}{\delta}dv \tag{7.10}$$

A expectativa(E) de vida do grupo é dada por

$$E = \int_R \frac{1}{\lambda_1+\phi(v)\lambda_2}\frac{\rho(v)}{\delta}dv \tag{7.11}$$

em que $\frac{\rho(v)}{\delta}$ é a densidade de distribuição da carga viral.

Este é um estudo que faremos com mais detalhes no futuro, podendo trazer resultados importantes para melhorar e enriquecer nosso trabalho.

Apêndice A

Funções $H(\alpha)$ e $H_1(\alpha)$

Neste apêndice apresentamos as manipulações algébricas realizadas na obtenção das funções $H(\alpha)$ e $H_1(\alpha)$ introduzidas no capítulo 4. Explanamos na seção A.1 os cálculos de $H(\alpha)$ e na seção A.2 os de $H_1(\alpha)$.

A.1 Cálculo de $H(\alpha)$

No cálculo da esperança fuzzy para a proporção da população assintomática, no caso da carga viral *média*, foi utilizada a expressão (4.9) para a função $H(\alpha)$. As manipulações algébricas para a obtenção de (4.9) são mostradas a seguir.

Considerando $H(\alpha) = \mu\{v \mid x(v) \geq \alpha\}$, para cada $t > 0$. Para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, temos: $H(0) = \mu\{v \mid x(v) \geq 0\} = \mu[0,1] = 1$ e $H(1) = \mu\{v \mid x(v) \geq 1\} = \mu[0, v_{min}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H(\alpha) = \mu\{v \mid x(v) \geq \alpha\} = \mu\{v \mid e^{-\lambda(v)t} \geq \alpha\} = \mu\{v \mid \lambda(v) \leq -\frac{\ln \alpha}{t}\} =$$

$$= \begin{cases} \mu[0, v_{min}] & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} \leq 0 \\ \mu[0, a] & \text{se } 0 < -\frac{ln\alpha}{t} \leq 1 \\ 1 & \text{se } -\frac{ln\alpha}{t} > 1 \end{cases}$$

$$= \begin{cases} \mu[0, v_{min}] & \text{se } \alpha = 1 \\ \mu[0, a] & \text{se } e^{-t} \leq \alpha < 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases} \tag{A.1}$$

em que

$$a = v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) \tag{A.2}$$

desta forma $v_{min} < a \leq v_M$. Para obter $\mu[0, a]$, vamos definir uma medida fuzzy, adequada para o caso estudado.

Para qualquer subconjunto A de números reais, sua medida fuzzy é dada por

$$\mu(A) = \begin{cases} \sup_{v \in A} \rho(v) & \text{se } A \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } A = \emptyset. \end{cases}$$

A Figura A.1, mostra o conjunto fuzzy triangular com carga viral *média*, tomando $\underline{v} - \delta > v_{min}$ e $\underline{v} + \delta < v_M$ e $H(1) = \mu[0, v_{min}] = 0$.

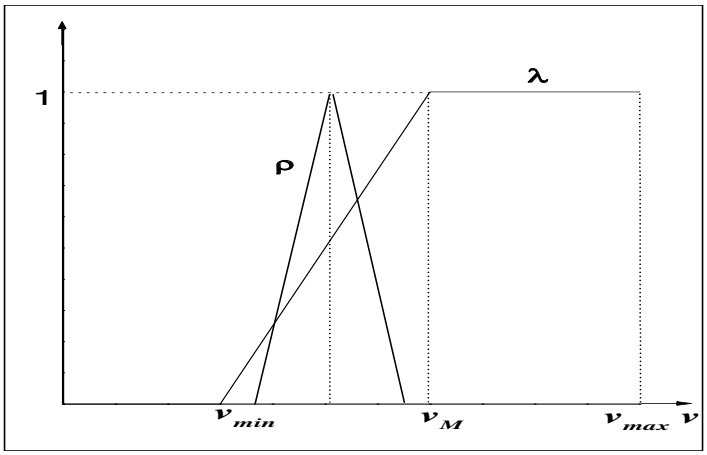

Figura A.1: Carga viral *média*.

Para calcularmos $\mu[0, a]$, levamos em conta a posição do ponto a (A.2), pois $v_{min} < a \leq v_M$. A análise é feita em três casos; (A.3), (A.6) e (A.9).

1. Para

$$v_{min} < a \leq \underline{v} - \delta \tag{A.3}$$

temos que $\mu[0,a]=0$. Para (A.3) determinamos o intervalo de definição de α. Substituímos (A.2) em (A.3), obtemos:

$$v_{min} < v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) \leq \underline{v} - \delta \tag{A.4}$$

Portanto,

$$e^{-\left(\frac{\underline{v}-\delta-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} \leq \alpha < 1. \tag{A.5}$$

2. No caso de

$$\underline{v} - \delta < a < \underline{v} \tag{A.6}$$

temos que $\mu[0,a]=\rho(a)=\frac{1}{\delta}[v_{min}+(v_M-v_{min})(-\frac{\ln\alpha}{t})-\underline{v}+\delta]$. Substituindo (A.2) em (A.6), obtemos:

$$\underline{v} - \delta < v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) < \underline{v} \tag{A.7}$$

Portanto,

$$e^{-\left(\frac{\underline{v}-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} < \alpha < e^{-\left(\frac{\underline{v}-\delta-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} \tag{A.8}$$

o que fornece o intervalo de definição de α.

3. Para

$$\underline{v} \leq a \leq v_M \tag{A.9}$$

temos que $\mu[0,a]=1$ com procedimento análogo ao anterior obtemos

$$\underline{v} \leq v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) \leq v_M. \tag{A.10}$$

Portanto,

$$e^{-t} \leq \alpha \leq e^{-\left(\frac{\underline{v}-\delta-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t}. \tag{A.11}$$

Observamos que não é necessário dividir o intervalo $[\underline{v}, v_{min}]$, pois $\mu[0,a]$ assume o valor 1 em todo intervalo.

De (A.1) e considerando (A.6), (A.8) e (A.11), obtemos:

$$H(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq e^{-\left(\frac{\underline{v}-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} \\ \rho(a) & \text{se } e^{-\left(\frac{\underline{v}-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} < \alpha \leq e^{-\left(\frac{\underline{v}-\delta-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } e^{-\left(\frac{\underline{v}-\delta-v_{min}}{v_M-v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 \end{cases}$$

em que $\rho(a) = \frac{1}{\delta}[v_{min} + (v_M - v_{min})(-\frac{\ln \alpha}{t}) - \underline{v} + \delta]$, que define a função H para todos os pontos α entre 0 e 1.

A.2 Cálculo de $H_1(\alpha)$

Quando calcularmos a esperança fuzzy da taxa de transferência, para a carga viral *média* utilizamos a expressão (4.15) para a função $H_1(\alpha)$. As manipulações algébricas são analógas aquelas apresentadas na seção A.1, mostradas a seguir.

Considerando $H_1(\alpha) = \mu\{v \mid \lambda(v) \geq \alpha\}$, é fácil ver que para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, então $H_1(0) = 1$ e $H_1(1) = \mu[v_M, v_{max}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_1(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ \mu[a_1, v_{max}] & \text{se } 0 < \alpha < 1 \\ \mu[v_M, v_{max}] & \text{se } \alpha = 1 \end{cases} \tag{A.12}$$

A medida fuzzy é a mesma utilizada na seção A.1. Para calcularmos $\mu[a_1, v_{max}]$, levamos em conta a posição do ponto a_1, $a_1 = v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha$, pois $v_{min} < a_1 \leq v_M$. Vamos analisar três casos (A.13), (A.16) e (A.19).

1. Para

$$v_{min} < a_1 \leq \underline{v} \tag{A.13}$$

temos que $\mu[a_1, v_{max}] = 1$. Para (A.13) determinamos o intervalo de definição de α. Substituímos a_1 em (A.13), obtemos:

$$v_{min} < v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha \leq \underline{v} \tag{A.14}$$

Portanto,

$$0 < \alpha \leq \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}}. \tag{A.15}$$

Observamos que na seção A.1 o limitante superior de a é $\underline{v} - \delta$, neste caso é $\underline{v}$, pois $\mu[a_1, v_{max}]$ assume o mesmo valor em $v_{min} < a_1 \leq \underline{v}$.

2. Se

$$\underline{v} < a_1 \leq \underline{v} + \delta \tag{A.16}$$

temos que $\mu[a_1, v_{max}] = \rho(a_1) = \frac{-1}{\delta}[v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha - \underline{v} - \delta]$, analogamente, obtemos

$$\underline{v} < v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha \leq \underline{v} + \delta. \tag{A.17}$$

Portanto,

$$\frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq \frac{\underline{v} + \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}}. \tag{A.18}$$

3. No caso

$$\underline{v} + \delta < a_1 \leq v_M \tag{A.19}$$

temos que $\mu[a_1, v_{max}] = 0$, analogamente, concluímos que

$$\frac{\underline{v} + \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq 1, \tag{A.20}$$

fornecendo o intervalo de definição de α.

De (A.12) e considerando (A.15), (A.18) e (A.20), obtemos

$$H_1(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} \\ \rho(a_1) = -\frac{1}{\delta}[v_{min} + (v_M - v_{min})\alpha - \underline{v} - \delta] & \text{se } \frac{\underline{v} - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq \frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}} \\ 0 & \text{se } \frac{\underline{v} - \delta - v_{min}}{v_M - v_{min}} < \alpha \leq 1 \end{cases},$$

deduzindo a função $H_1(\alpha)$.

Apêndice B

Funções $H_2(\alpha)$, $H_3(\alpha)$ e $H_4(\alpha)$

Neste apêndice apresentamos os cálculos para obter as funções $H_2(\alpha)$, $H_3(\alpha)$ e $H_4(\alpha)$ introduzidas no capítulo 5. Exporemos as manipulações algébricas de $H_2(\alpha)$ na seção B.1, de $H_3(\alpha)$ na seção B.2 e de $H_4(\alpha)$ na seção B.3.

B.1 Cálculo de $H_2(\alpha)$

No cálculo da esperança fuzzy para a proporção da população assintomática, no caso do nível de $CD4+$ *médio*, foi utilizada a expressão (5.5) para a função $H_2(\alpha)$. As manipulações algébricas para a obtenção de (5.5) são mostradas a seguir.

Como vimos no Capítulo 2, o ponto fixo da função $H_2(\alpha) = \mu\{c \mid x(c) \geq \alpha\}$, para cada $t > 0$ fornece a $FEV[x]$. Para $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, temos:

$$H_2(0) = \mu\{c \mid x(c) \geq\ 0\} = \mu[0,1] = 1 \text{ e } H_2(1) = \mu\{c \mid x(c) \geq\ 1\} = \mu[c_M, c_{max}].$$

Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_2(\alpha) = \mu\{c \mid x(c) \geq \alpha\} = \mu\{c \mid e^{-\lambda(c)t} \geq \alpha\} = \mu\{c \mid \lambda(c) \leq -\frac{\ln \alpha}{t}\} =$$

$$= \begin{cases} \mu[c_M, c_{max}] & \text{se } \alpha = 1 \\ \mu[a_2, c_{max}] & \text{se } e^{-t} \leq \alpha < 1 \\ 1 & \text{se } \alpha < e^{-t} \end{cases} \tag{B.1}$$

em que

$$a_2 = c_M + (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}), \tag{B.2}$$

desta forma $c_{min} < a_2$. Para determinar $\mu[a_2, c_{max}]$, analógo ao Apêndice A, vamos definir a medida fuzzy por

$$\mu(A) = \begin{cases} \sup_{c \in A} \rho(c) & \text{se } A \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } A = \emptyset \end{cases}$$

para $A \subset \mathbb{R}$.

A Figura B.1, mostra o conjunto fuzzy triangular com nível de $CD4+$ *médio* tomando $\underline{c} - \delta > c_{min}$ e $\underline{c} + \delta < c_M$ e $\mu[c_M, c_{max}] = 0$. Para calcularmos $\mu[a_2, c_{max}]$, levamos em conta a

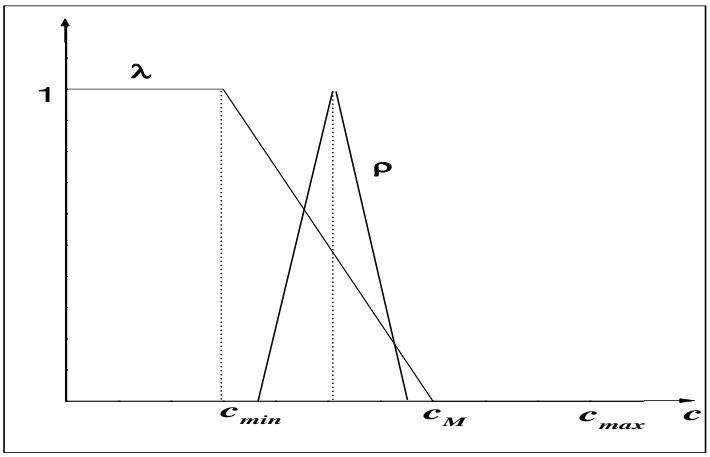

Figura B.1: Nível de $CD4+$ *médio*.

posição do ponto a_2 (B.2), pois $v_{min} < a_2 \leq v_M$. A análise é feita em três casos; (B.3), (B.6) e (B.9).

1. Para

$$c_{min} < a_2 \leq \underline{c} \tag{B.3}$$

temos que $\mu[a_2, c_{max}] = 1$. Para (B.3) determinamos o intervalo de definição de α. Substituímos (B.2) em (B.3), obtemos:

$$c_{min} < c_M + (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}) \leq \underline{c} \tag{B.4}$$

Portanto,

$$e^{-t} \leq \alpha < e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t}. \tag{B.5}$$

Observamos que não é necessário dividir o intervalo $[c_{min}, \underline{c}]$, pois $\mu[a_2, c_{max}]$ assume o valor 1 em todo intervalo.

2. No caso de

$$\underline{c} < a_2 < \underline{c} + \delta \tag{B.6}$$

temos que $\mu[a_2, c_{max}] = \rho(a_2) = \frac{1}{\delta}[-c_M - (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}) + \underline{c} + \delta]$. Substituindo (B.2) em (B.6), obtemos:

$$\underline{c} < c_M + (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}) < \underline{c} + \delta \tag{B.7}$$

Portanto,

$$e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} < \alpha < e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} \tag{B.8}$$

o que fornece o intervalo de definição de α.

3. Para

$$\underline{c} + \delta \leq a_2 \leq c_M \tag{B.9}$$

temos que $\mu[a_2, c_{max}] = 0$ com procedimento análogo ao anterior obtemos

$$\underline{c} \leq c_M + (c_M - c_{min})(\frac{\ln \alpha}{t}) \leq c_M. \tag{B.10}$$

Portanto,

$$e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 \tag{B.11}$$

De (B.1) e considerando (B.5), (B.8) e (B.11), obtemos:

$$H_2(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 < \alpha \leq e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} \\ \psi(a_2) & \text{se } e^{-\left(\frac{-\underline{c}+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} < \alpha < e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } e^{-\left(\frac{-\underline{c}-\delta+c_M}{c_M-c_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1, \end{cases} \tag{B.12}$$

definindo a função H_2 para todos os pontos α entre 0 e 1.

B.2 Cálculo de $H_3(\alpha)$

Quando calcularmos a esperança fuzzy da taxa de transferência, para o nível de $CD4+$ *médio* foi utilizada a expressão (5.11) para a função $H_3(\alpha)$. As manipulações algébricas são analógas aquelas apresentadas na seção B.1, mostradas a seguir.

Considerando $H_3(\alpha) = \mu\{c \mid \lambda(v) \geq \alpha\}$. É fácil ver que, se $\alpha = 0$ e $\alpha = 1$, então $H_3(0) = 1$ e $H_3(1) = \mu[0, c_{min}]$. Para $0 < \alpha < 1$, temos

$$H_3(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ \mu[0, a_3] & \text{se } 0 < \alpha < 1 \\ \mu[0, c_{min}] & \text{se } \alpha = 1 \end{cases} \tag{B.13}$$

onde $a_3 = c_M - (c_M - c_{min})\alpha$.

A medida fuzzy é a mesma utilizada na seção B.1. Para calcularmos $\mu[0, a_3]$, levamos em conta a posição do ponto a_3; $a_3 = c_M - (c_M - c_{min})\alpha$, pois $c_{min} < a_3 \leq c_M$. Vamos analisar três casos (B.14), (B.17) e (B.20).

1. Para

$$c_{min} < a_3 \leq \underline{c} - \delta \tag{B.14}$$

temos que $\mu[0, a_3] = 0$. Para (B.14) determinamos o intervalo de definição de α. Substituímos a_3 em (B.14), obtemos:

$$c_{min} < c_M - (c_M - c_{min})\alpha \leq \underline{c} - \delta \tag{B.15}$$

Portanto,

$$\frac{-\underline{c} + \delta + c_M}{c_M - c_{min}} < \alpha < 1 \tag{B.16}$$

2. Se

$$\underline{c} - \delta < a_3 \leq \underline{c} \tag{B.17}$$

temos que $\mu[0, a_3] = \rho(a_3) = \frac{1}{\delta}[c_M - (c_M - c_{min})\alpha - \underline{c} + \delta]$, analogamente, obtemos

$$\underline{c} - \delta < c_M - (c_M - c_{min})\alpha \leq \underline{c}. \tag{B.18}$$

Portanto,

$$\frac{-\underline{c} + c_M}{c_M - c_{min}} < \alpha \leq \frac{-\underline{c} + \delta + c_M}{c_M - c_{min}}. \tag{B.19}$$

3. No caso

$$\underline{c} < a_3 \leq c_M \tag{B.20}$$

temos que $\mu[0, a_3] = 1$, analogamente, concluímos que

$$\frac{-\underline{c} + \delta + c_M}{c_M - c_{min}} < \alpha < 1 \tag{B.21}$$

fornecendo o intervalo de definição de α.

De (B.13) e considerando (B.16), (B.19) e (B.21), obtemos

$$H_3(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha \leq \frac{-\underline{c}+c_M}{c_M - c_{min}} \\ \psi_1(a_3) = \frac{1}{\delta}[c_M - (c_M - c_{min})\alpha - \underline{c} + \delta] & \text{se } \frac{-\underline{c}+c_M}{c_M-c_{min}} < \alpha \leq \frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M-c_{min}} \\ 0 & \text{se } \frac{-\underline{c}+\delta+c_M}{c_M-c_{min}} < \alpha < 1 \end{cases}, \tag{B.22}$$

deduzindo a função $H_3(\alpha)$.

B.3 Cálculo de $H_4(\alpha)$

No cálculo da esperança fuzzy para a proporção da população sintomática, no caso da carga viral *média*, foi utilizada a expressão (5.28) para a função $H_4(\alpha)$. As manipulações algébricas para a obtenção de (5.28) são mostradas a seguir.

Considerando

$$H_4(\alpha) = \mu\{(v, c) : y(t, v, c) \geq \alpha\} = \mu\{(v, c) : \lambda(v, c) \geq -\frac{ln(1-\alpha)}{t}\} \tag{B.23}$$

para cada $t > 0$, em que c é dado por $c(v) = \frac{r}{a+\beta v}$.

A medida fuzzy utilizada é dada por:

$$\mu(B) = \begin{cases} \frac{1}{\delta}\int_B \rho(v)dv & \text{se } B \neq \emptyset \\ 0 & \text{se } B = \emptyset \end{cases} \tag{B.24}$$

com $B = [v(t), v_{max}]$. Para $0 \leq \alpha < 1$ e para cada $t > 0$, temos

$$H_4(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } -\frac{ln(1-\alpha)}{t} \leq 0 \\ \mu[v(t), v_{max}] & \text{se } 0 < -\frac{ln(1-\alpha)}{t} \leq 1 \\ 0 & \text{se } -\frac{ln(1-\alpha)}{t} > 1 \end{cases} \tag{B.25}$$

sendo

$$v(t) = v_{min} - \frac{ln(1-\alpha)}{t}(v_M - v_{min}). \tag{B.26}$$

Assim,

$$H_4(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } \alpha = 0 \\ \mu[v(t), v_{max}] & \text{se } 0 < \alpha \leq 1 - e^{-t} \\ 0 & \text{se } \alpha > 1 - e^{-t} \end{cases} . \tag{B.27}$$

Para calcularmos $\mu[v(t), v_{max}]$, levamos em conta a posição do ponto $v(t)$ (B.27), pois $v_{min} < v(t) \leq v_M$. A análise é feita em quatro casos; (B.28), (B.31), (B.34) e (B.37).

1. Para

$$v_{min} < v(t) \leq \underline{v} - \delta \tag{B.28}$$

temos que $\mu[v(t), v_{max}] = 1$, pois $\frac{1}{\delta}\int_B \rho(v)dv = 1$. Para (B.28) determinamos o intervalo de definição de α. Substituímos (B.26) em (B.28), obtemos:

$$v_{min} < v_{min} - \frac{ln(1-\alpha)}{t}(v_M - v_{min}) \leq \underline{v} - \delta \tag{B.29}$$

Portanto,

$$0 \leq \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \tag{B.30}$$

2. No caso de

$$\underline{v} - \delta < v(t) < \underline{v} \tag{B.31}$$

temos que $\mu[v(t), v_{max}] = \frac{1}{\delta}\left(\delta - \frac{(v(t)-\underline{v}+\delta)(v(t)-\underline{v}+\delta)}{2\delta}\right) = 1 - \frac{1}{2}(\frac{v(t)-\underline{v}}{\delta} + 1)^2$. Substituindo (B.26) em (B.31), obtemos:

$$\underline{v} - \delta < v_{min} - \frac{ln(1-\alpha)}{t}(v_M - v_{min}) < \underline{v} \tag{B.32}$$

Portanto,

$$1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \tag{B.33}$$

o que fornece o intervalo de definição de α.

3. Para

$$\underline{v} \leq v(t) \leq \underline{v} + \delta \tag{B.34}$$

temos que $\mu[v(t), v_{max}] = \frac{1}{\delta}\left(-\frac{(\underline{v}+\delta-v(t))(v(t)-\underline{v}-\delta)}{2\delta}\right) = \frac{1}{2}(\frac{\underline{v}-v(t)}{\delta}+1)^2$ com procedimento análogo ao anterior obtemos

$$\underline{v} \leq v_{min} - \frac{ln(1-\alpha)}{t}(v_M - v_{min}) \leq \underline{v} + \delta. \tag{B.35}$$

Portanto,

$$1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \tag{B.36}$$

4. No último caso

$$\underline{v} + \delta < v(t) < v_M. \tag{B.37}$$

Concluímos que $[v(t), v_{max}] = 0$. Analogamente,

$$1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \leq \alpha < 1 - e^{-t} \tag{B.38}$$

De (B.27) e considerando (B.30), (B.33), (B.36) e (B.38), obtemos:

$$H_4(\alpha) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ 1 - \frac{1}{2}(\frac{v(t)-\underline{v}}{\delta}+1)^2 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ \frac{1}{2}(\frac{\underline{v}-v(t)}{\delta}+1)^2 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} < \alpha \leq 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \\ 0 & \text{se } 1 - e^{\left(\frac{-\underline{v}-\delta+v_{min}}{v_M - v_{min}}\right)t} \leq \alpha < 1 - e^{-t} \\ 0 & \text{se } \alpha > 1 - e^{-t}, \end{cases} \tag{B.39}$$

definindo desta forma $H_4(\alpha)$.

Bibliografia

Bando, F. M. (2002). Sistemas fuzzy e aproximação universal. Tese de Mestrado, IMECC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

Barros, L. (1992). *Modelos Determinísticos com Parâmetros Subjetivos*. Tese de Doutorado, IMECC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas,Brasil.

Barros, L. e Bassanezi, R. (2001). Introdução à teoria fuzzy aplicações em biomatemática. In *Minicurso*, páginas 1–46, Campinas, Brasil. Congresso Latino Americano de Biomatemática.

Barros, L., R.C.Bassanezi, e M.B.Leite (2003). The epidemiological models SI with fuzzy parameter of transmission. *Computers and Mathematics with Applications*, 45:1619–1628.

Bassanezi, R. (2002). *Ensino-Aprendizagem com Modelagem Matemática*. Editora Contexto, Brasil.

Caetano, M. e Yoneyama, T. (1999). A comparative evaluation of open loop and closed loop drug administration strategies in the treatment of AIDS. *Academia Brasileira de Ciências*, **71**:589–597.

Castro, L. e Timmis, J. (2002). *Artificial Immune Systems: A New Computational Intelligence Approach*. Springer-Verlag, EUA.

Coutinho, F., Lopez, L., Burattini, M., e Massad, E. (2001). Modelling the natural history of HIV infection in individuals and its epidemiological implications. *Bulletin of Mathematical Biology*, **63**:1041–1062.

Dubois, D. e Prade, H. (1980). *Fuzzy sets and systems - Theory and applications*. Academic press, New York, EUA.

Hüllermeier, E. (1997). An approach to modelling and simulation of uncertain dynamical systems. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*, 5(2):117–137.

Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2002a). Fuzzy rules in asymptomatic HIV virus infected individuals model. In *Frontiers in Artificial Intelligence and Applications*, **85**, páginas 208–215. IOS Press Ohmsha, Amsterdam,Holanda.

Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2002b). Modelos epidemiológicos com parâmetros subjetivos. Technical report, Departamento de Engenharia de Computação e Automação Industrial , FEEC, Universidade Estadual de Campinas.

Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2003a). Fuzzy modeling in asymptomatic HIV virus infected population (aceito). *Bulletin of Mathematical Biology*.

Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2003b). Methodology to determine the evolution of asymptomatic HIV population using fuzzy set theory (submetido).

Kandel, A. (1986). *Fuzzy Mathematical Techniques with Applications*. Addilson-Wesley Publishing Company.

Klir, G. e Yuan, B. (1995). *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic Theory and Applications*. Prentice-Hall PTR, New Jersey, EUA.

Leite, M. (1999). *Heterogeneidade populacional e fatores abióticos na dinâmica de uma epidemia*. Tese de Doutorado, IMECC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

Lima, E. (1976). *Curso de Análise*, volume 1. IMPA - CNPq, 6rd edition.

Mizukoshi, M., Y.Chaco-Cano, Barros, L., e Bassanezi, R. (2003). Equação diferencial com parâmetro fuzzy. Relatório Técnico 09, IMECC-UNICAMP.

Mood, A., A.Grayoill, F., e C.Bives, D. (1974). *Introduction to the Theory of Statistics*. Mc Graw-Hill, EUA, 3rd edition.

Morio, S., Soda, K., HashimotoÝ, S., Fukutomiý, K., Ichikawa, S., Kamakura, M., e Nakayama, H. (1996). Simulation of the heterosexual HIV/AIDS epidemic in Japan by a fuzzy mathematical model. *Yonago Acta Medica*, **39**:83–98.

Murray, J. (1990). *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, EUA.

Nguyen, H. e Walker, E. (2000). *A First Course in Fuzzy Logic*. Chapman e Hall/CRC.

Novak, M. (1999). The mathematical biology of human infections. *Conservation Ecology*, **3**.

Novak, M. e Bangham, C. (1996). Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, **272**:74–79.

Oberguggenberger, M. e Pittschmann, S. (1999). Differential equations with fuzzy parameters. *Math. and Computer Modelling of Dynamical Systems*, 5:181–202.

Ortega, N. (2001). *Aplicação da Teoria de Lógica Fuzzy a Problemas da Biomedicina*. Tese de Doutorado, Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Palma, L. (2000). Modelo para AIDS entre a infecção e a manifestação da doença, com parâmetro subjetivo. Trabalho de iniciação científica do IMECC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas,Brasil.

Pedrycz, W. e Gomide, F. (1998). *An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design*. MIT Press, Cambridge,EUA.

Perelson, A. e Nelson, P. (1999). Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, **41**:3–44.

Peterman, T., Drotman, D., e Curran, J. (1985). Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome AIDS. *Epidemiology Reviews*, **7**:7–21.

Raimundo, S. (1996). *Uma Abordagem Determinística da Interação de Doenças AIDS e TB num Presídio*. Tese de Doutorado, IMECC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.

Ralescu, D., Ogura, Y., e Li, S. (2001). Set defuzzification e Choquet integral. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness e Knowledge-Based Systems*, **9**:1–12.

Rouvray, D. (1997). The treatment of uncertainty in the sciences. *Endeavour*, **21(4)**:154–158.

Saag, M. (1995). Diagnóstico laboratorial da AIDS presente e futuro. In Sande, M. e P.A.Volberding, editors, *Tratamento Clínico da AIDS*, páginas 27–43. Revinter, 3rd edition.

Sanchez, E. (1977). Solutions in composite fuzzy relation equations: application to medical diagnosis in brouwerian logic. In *Fuzzy Automata and Decision Processes*, páginas 221–234. M.M. Gupta, North-Holland, Amsterdam.

Sanchez, E. e Bartolin, R. (1990). Fuzzy inference and medical diagnosis, a case study. *Int. J. Biom. Fuzzy Systems Ass.*, 1:4–21.

Sugeno, M. (1974). *Theory of Fuzzy Integrals and Its Applications*. Tese de Doutorado, Tokyo Institute of Technology, Japan.

Tan, W. e Wu, H. (1998). Stochastic modeling of the dynamics of $CD4+$ T-Cell infection by HIV and some Monte Carlo studies. *Mathematical Biosciences*, **147**:173–205.

Zadeh, L. (1965). Fuzzy sets. *Information and Control*, **8**:338–353.

Índice de Autores

Bando, 2002, 20

Barros e Bassanezi, 2001, 15

Barros et al., 2003, 3, 32, 50

Barros, 1992, 17

Bassanezi, 2002, 49, 50, 105

Caetano e Yoneyama, 1999, 41

Castro e Timmis, 2002, 7

Coutinho et al., 2001, 9

Dubois e Prade, 1980, 49

Hüllermeier, 1997, 118

Jafelice et al., 2002a, 3, 50, 78, 98, 125

Jafelice et al., 2002b, 58, 98, 125

Jafelice et al., 2003a, 93, 126

Jafelice et al., 2003b, 3, 50, 106, 113, 126

Kandel, 1986, 32, 99

Klir e Yuan, 1995, 18, 19

Leite, 1999, 56

Lima, 1976, 122

Mizukoshi et al., 2003, 118

Mood et al., 1974, 122

Morio et al., 1996, 3, 50

Murray, 1990, 37, 38, 100, 101, 124

Nguyen e Walker, 2000, 14, 32, 107

Novak e Bangham, 1996, 40, 149

Novak, 1999, 43

Oberguggenberger e Pittschmann, 1999, 118

Ortega, 2001, 50

Ortega, 2001, 3

Palma, 2000, 52

Pedrycz e Gomide, 1998, 24

Perelson e Nelson, 1999, 9

Peterman et al., 1985, 35, 36, 100, 124

Raimundo, 1996, 33

Ralescu et al., 2001, 32

Rouvray, 1997, 15

Saag, 1995, 6, 7, 9

Sanchez e Bartolin, 1990, 3

Sanchez, 1977, 3, 50

Sugeno, 1974, 31, 67

Tan e Wu, 1998, 33

Zadeh, 1965, 4