

Dinâmica do HIV com Retardo sob Tratamento Antirretroviral com Dois Parâmetros Fuzzy

Kassandra Elena Inoñan Alfaro ¹

Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo, SP.

Rosana Sueli da Motta Jafelice ²

Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, MG.

Ana Maria Amarillo Bertone ³

Faculdade de Matemática, Universidade Federal de Uberlândia, MG.

Resumo. A partir de um modelo matemático que simula a ação do Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) na corrente sanguínea sob tratamento antirretroviral em indivíduos soropositivos com retardo, uma análise qualitativa dos parâmetros é desenvolvida por meio da teoria dos conjuntos fuzzy. O retardo e a taxa de mortalidade do vírus são considerados como números fuzzy com a finalidade de incluir de forma mais precisa a incerteza encontrada nesses parâmetros. A metodologia inclui a construção de um algoritmo baseado em informações provenientes de um autômato celular e a obtenção de uma aproximação numérica da solução do sistema que simula a dinâmica do HIV, seguido da fuzzificação através do princípio de extensão de Zadeh bidimensional.

Palavras-chave. HIV, Equação diferencial com retardo, Princípio de extensão de Zadeh bidimensional.

1 Introdução

A capacidade de incorporar incertezas provenientes de dados in vitro em fenômenos biológicos é um objetivo comum na área de modelagem biomatemática. A teoria dos conjuntos fuzzy constitui uma abordagem apropriada uma vez que transforma a incerteza em um número fuzzy. Em particular, o princípio de extensão de Zadeh bidimensional [4] é a ferramenta utilizada neste estudo com a finalidade de incluir dois parâmetros incertos provenientes da modelagem da dinâmica do HIV com retardo.

O HIV é um retrovírus esférico, isto é, um vírus contendo ácido ribonucleico (RNA) que se replica em uma célula hospedeira que ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças. As células mais atingidas são os linfócitos T do tipo CD4+, que são células que fazem parte do sistema imunológico. A Figura 1 mostra um esquema do tempo de percurso da infecção do HIV em um adulto infectado, em que podemos observar que o tempo médio de infecção da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é 10 anos, sem tratamento com antirretrovirais.

¹lickarz.kiara@outlook.com.

²rmotta@ufu.br.

³amabertone@ufu.br.

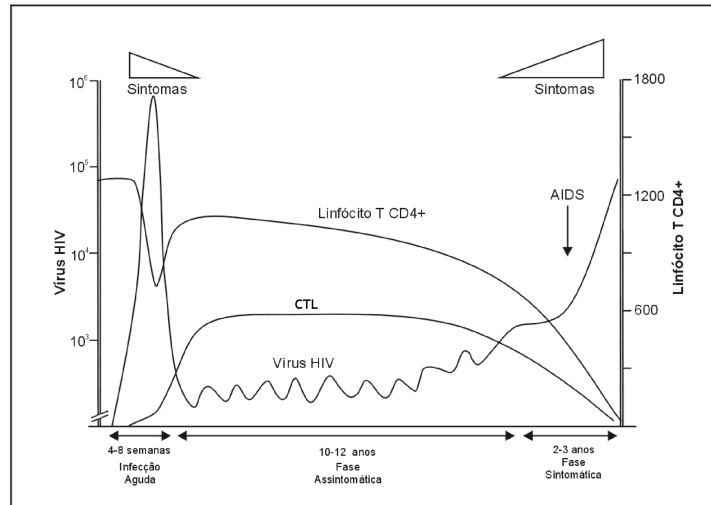


Figura 1: Esquema da história natural da infecção do HIV [3].

Em Jafelice et al. [3], a taxa de infecção do linfócito T do tipo CD4+ pelo vírus HIV, que é um parâmetro difícil de ser obtido nas ciências médicas assim como outros parâmetros do sistema, são obtidos por meio de um Autômato Celular (AC). Com o objetivo de encontrar aproximação numérica de uma fuzzificação do modelo desta dinâmica, os parâmetros de retardo e taxa de mortalidade do vírus são considerados como dois números fuzzy.

2 Fundamentação Teórica

Um conjunto fuzzy A do universo \mathcal{U} é caracterizado por uma função de pertinência $\mu_A : \mathcal{U} \rightarrow [0, 1]$. Definimos como α -nível de A ao conjunto $[A]^\alpha = \{x \in \mathcal{U} | \mu_A(x) \geq \alpha\}$ para $0 < \alpha \leq 1$. O nível zero de um conjunto fuzzy A é o fecho topológico do conjunto $supp(A) = \{x \in \mathcal{U} | \mu_A(x) > 0\}$, denominado suporte de A , ou seja, $[A]^0 = supp(A)$. Um conjunto fuzzy A é denominado número fuzzy quando $\mathcal{U} = \mathbb{R}$, existir x tal que $\mu_A(x) = 1$, $[A]^\alpha$ é um intervalo fechado para todo $\alpha \in [0, 1]$ e o suporte de A é limitado.

Dados dois números fuzzy A e B de universos \mathcal{U} e \mathcal{Z} , respectivamente, o produto cartesiano fuzzy é dado por $\mu_{A \times B}(x, y) = \min\{\mu_A(x), \mu_B(y)\}$. Sendo $\mu_A : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ e $\mu_B : \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ as funções de pertinência de A e B , respectivamente, e $F : \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ uma função, a extensão de Zadeh de (A, B) através de F é o conjunto fuzzy cuja função de pertinência é dada por

$$\mu_{\widehat{F}(A,B)}(z) = \sup_{(x,y)} [\min(\mu_A(x), \mu_B(y))], \text{ em que } z = F(x, y).$$

Teorema 2.1 ([4]). *Seja $\mathcal{F} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ uma função contínua e A, B números fuzzy. Então*

$$[\widehat{\mathcal{F}}(A, B)]^\alpha = \mathcal{F}([A]^\alpha \times [B]^\alpha), \text{ para todo } \alpha \in [0, 1]$$

em que $[A]^\alpha$ e $[B]^\alpha$ representam os α -níveis dos números fuzzy A e B , respectivamente.

3 Modelo da Dinâmica do HIV com Retardo

Nowak e Bangham apresentam em [5] um modelo da dinâmica do HIV que contém quatro variáveis dependendo do tempo t dadas por: $x(t)$ é a população de células não infectadas do linfócito T do tipo CD4+; $y(t)$ é a população de células infectadas do linfócito T do tipo CD4+ que produzem o vírus; $v(t)$ é a carga viral ou partículas do vírus livre e $z(t)$ é a magnitude do linfócitos T citotóxico (CTL), cujas taxas de mortalidade são d , a , u e b , respectivamente. O valor p é a taxa de mortalidade das células infectadas causadas por CTL e c é a taxa de proliferação do CTL em resposta do antígeno. O modelo supõe que as células não infectadas são continuamente produzidas pelo corpo humano sob um influxo constante λ . Células não infectadas e vírus livres produzem células infectadas a uma taxa $\beta(t)$ e células infectadas produzem partículas de vírus livres a uma taxa $k(t)$. O modelo proposto não contém um retardo intracelular de tempo entre a infecção da célula e a produção de novas partículas de vírus. Com o objetivo de incorporar um retardo à modelagem [2], assume-se que a taxa de mortalidade, \tilde{a} , para as células infectadas mas que ainda não produzem vírus é $e^{-\tilde{a}\tau}$, interpretando assim a probabilidade de sobrevivência no tempo $t - \tau$ para o tempo t . Assim, o modelo obtido tem a seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(t)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(t - \tau)x(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= k(t)y - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz. \end{aligned} \tag{1}$$

O AC construído em Jafelice et al. [3] representa computacionalmente a corrente sanguínea de um indivíduo soropositivo, sob tratamento antirretroviral, onde vivem artificialmente células não infectadas e infectadas do linfócito T do tipo CD4+, partículas de vírus livres e os CTL. O linfócito T do tipo CD4+ é o principal linfócito que o vírus ataca ao atingir a corrente sanguínea. Os parâmetros e os valores da taxa de infecção do sistema (1) são obtidas a partir deste AC, que utiliza a saída do Sistema Baseado em Regras Fuzzy (SBRF) [6] para a simulação. As variáveis de entrada do SBRF são a adesão ao tratamento e a potência do medicamento. O SBRF é construído com as informações provenientes do especialista da área, utilizando o método de inferência Mamdani e centro de gravidade como método de defuzzificação [3].

A simulação é realizada utilizando os valores de adesão ao tratamento e potência do medicamento de três indivíduos soropositivos ao HIV mostrados na Tabela 1. Nesta tabela, os parâmetros da primeira, segunda e terceira colunas correspondem a indivíduos soropositivos submetidos a três níveis de potência e adesão ao medicamento [3]. A primeira linha da Tabela 2 mostra a porcentagem dos linfócitos T do tipo CD4+ infectados e a segunda linha mostra o período de replicação do vírus para os valores de entrada.

Tabela 1: Entradas para o SBRF usado na simulação.

	Primeira entrada	Segunda entrada	Terceira entrada
Adesão ao tratamento	0.8	0.85	0.9
Potência da medicamento	0.1	0.6	1

Tabela 2: Saídas do SBRF e entradas do AC usadas na simulação.

	Primeira saída - entrada	Segunda saída - entrada	Terceira saída - entrada
Porcentagem de linfócitos CD4+ infectados	0.85	0.55	0.1
Período de replicação do vírus	6.35	10.4	16

A taxa de infecção $\beta(t)$ do sistema (1) é um parâmetro importante para o controle da AIDS em indivíduos soropositivos ao HIV. Esta taxa de infecção é calculada usando o quociente do número de linfócitos T do tipo CD4+ infectados pelo produto do número de linfócitos T do tipo CD4+ não infectados e a variação do tempo Δt , isto é,

$$\beta(t) = \frac{\text{linfócitos CD4+ infectados}}{\text{linfócitos CD4+ não infectados} \cdot \Delta t}. \quad (2)$$

Neste estudo, este cálculo é realizado para $\Delta t = 1$ e $t = 1, \dots, 100$. A Figura 2 contém o diagrama de dispersão da taxa de infecção em função do tempo e o ajuste de curva para os três valores de entrada $\beta(t)$. Assim, as expressões obtidas são:

$$\begin{aligned} \beta(t) &= 0.2703e^{-0.005t} + 0.2499 \text{ (1ª entrada);} \\ \beta(t) &= 0.333e^{-0.005527t} \text{ (2ª entrada);} \\ \beta(t) &= 0.335e^{-0.008937t} \text{ (3ª entrada).} \end{aligned}$$

Em Jafelice et al. [3], as taxas do sistema (1) são consideradas como valores inversos do tempo que no AC é o número de iterações. Os valores das taxas são:

- $\lambda = 20$ que é o influxo constante de células não infectadas produzidas no corpo humano, colocadas aleatoriamente em cada iteração na AC.
- $d = 1/4$ que é a taxa de mortalidade de células não infectadas, pois no AC o número de iterações para morte de células não infectadas é 4.
- $a = 1/5$ que é a taxa de mortalidade de células infectadas, pois o número de iterações para morte de células infectadas é 5.
- $p = 0.4$ que é a taxa de mortalidade de células infectadas devido ao encontro com os CTL, porque nem todo encontro resulta em sucesso.
- $u = 1/2$ que é a taxa de mortalidade das células do HIV, pois o número de iterações para a morte por HIV é 2.

- $c = 1/14$ que é a taxa de proliferação dos CTL, uma vez que o número de iterações para a proliferação do CTL é 14.
- $b = 1/15$ que é a taxa de mortalidade do CTL, pois o número de iterações para morte dos CTL é 15.

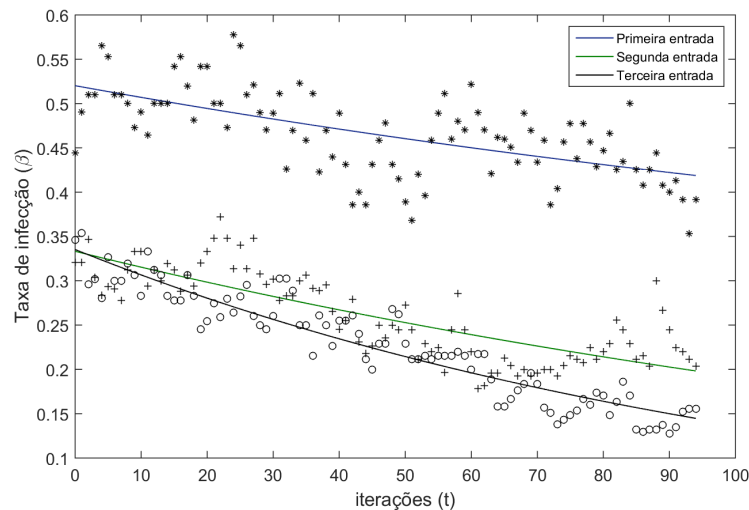


Figura 2: Diagrama de dispersão das taxas de infecção ajustados em função do tempo para as três entradas [3].

Além desses valores para os parâmetros, é encontrado o valor $\tilde{a} = 0.0825$. No AC são contadas todas as células infectadas que morreram e não produziram vírus em cada iteração e depois calcula-se a média dos valores encontrados. O vetor $k(t)$, que representa a reprodução das células infectadas, é obtido a partir do AC, contando o número de células infectadas recentemente reproduzidas em cada iteração t .

4 Fuzzificação da Solução Numérica do Modelo da Dinâmica do HIV com Retardo

Com base no princípio de extensão de Zadeh bidimensional (Teorema 2.1) é desenvolvido um algoritmo utilizando o software Matlab baseado no trabalho de Almeida et al. [1]. Neste trabalho constrói-se uma fuzzificação de uma solução numérica para um modelo de equações diferenciais parciais através do princípio de extensão de Zadeh unidimensional.

O primeiro passo do algoritmo é a obtenção de uma solução numérica, ϕ , do sistema (1), por meio do software Matlab e seu aplicativo *dde23*. A construção numérica desta solução está baseada nas informações do indivíduo soropositivo que recebe a potência do medicamento e adesão média ao tratamento, ou seja, $\beta(t) = 0.333e^{-0.005527t}$ e retardo $\tau = 0.5$. As condições iniciais são $x_0 = 0.99, y_0 = 0.01, v_0 = 0.1$ e $z_0 = 0.01$. A solução ϕ é exibida na Figura 3.

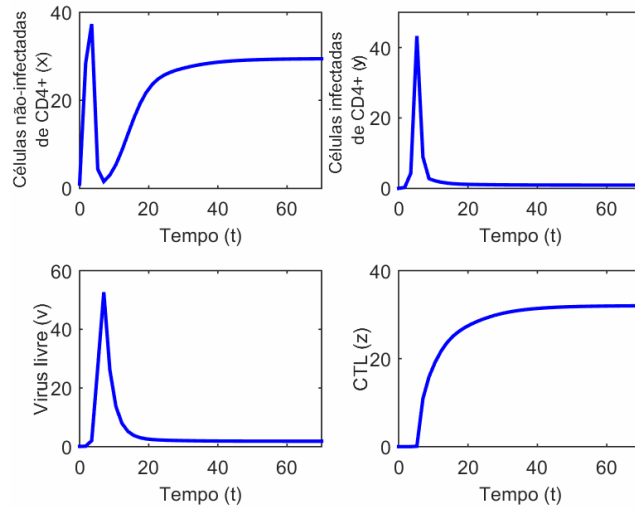


Figura 3: Solução numérica ϕ do sistema (1).

O segundo passo do algoritmo define os números fuzzy triangulares $\Gamma = (0.08, 0.5, 1)$ (baseado nas informações de [2]) e $U = (0.25, 0.5, 0.75)$, que representam a incerteza do retardo τ e a taxa de mortalidade do vírus u , respectivamente. As funções de pertinência estão dadas por

$$\mu_{\Gamma}(\tau) = \frac{1}{0.42}(\tau - 0.08) \text{ se } 0.08 \leq \tau \leq 0.5 \text{ e } \mu_{\Gamma}(\tau) = 2(1 - \tau) \text{ se } 0.5 < \tau \leq 1,$$

$$\mu_U(u) = \frac{1}{0.25}(u - 0.25) \text{ se } 0.25 \leq u \leq 0.5 \text{ e } \mu_U(u) = \frac{1}{0.25}(0.75 - u) \text{ se } 0.5 < u \leq 0.75.$$

A seguir, com o objetivo de utilizar a extensão de Zadeh bidimensional de (Γ, U) via a função $S_t(\tau, u) = \phi(t, \tau, u)$, fixa-se t e define-se a função de pertinência da extensão como $\mu_{\hat{S}_t(\Gamma, U)}(z) = \sup_{(\tau, u)} [\mu_{\Gamma \times U}(\tau, u)]$, em que $z = S_t(\tau, u)$.

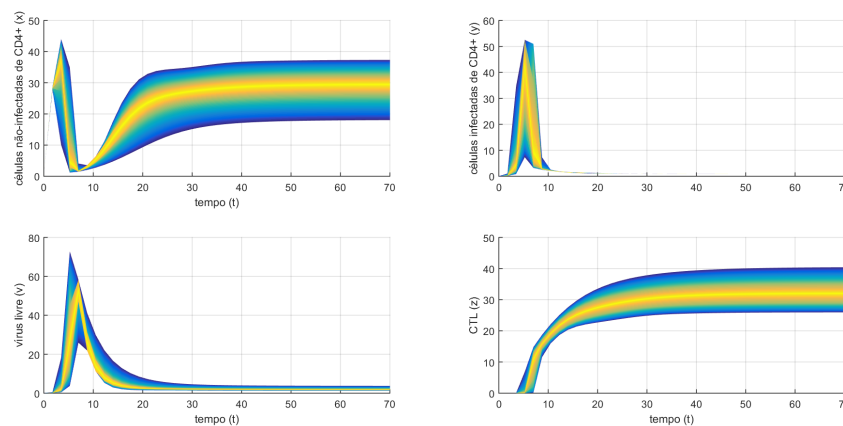


Figura 4: Fuzzificação da solução numérica ϕ do sistema (1) via extensão de Zadeh bidimensional.

Na Figura 4 mostra-se o resultado da fuzzificação através do tempo, contendo suas quatro componentes. Pode-se observar que, à medida que o tempo passa, as células não infectadas e os CTL aumentam até estabilizar em torno de um número. Notamos também que a carga viral e as células infectadas diminuem drasticamente com o tempo e este comportamento está de acordo com a literatura. A região amarela é a que melhor representa o fenômeno biológico, por ter grau de pertinência próximo de 1.

5 Conclusões

O comportamento do resultado da fuzzificação através da extensão de Zadeh bidimensional que relaciona dois parâmetros incertos da dinâmica do sistema com retardo (1), é qualitativamente similar à história natural da infecção do HIV (ver Figura 1), com a diferença que o modelo inclui o tratamento antirretroviral. De fato, a diferença é que, neste modelo (1), as células não infectadas do linfócito T do tipo CD4+ tendem a se estabilizar à medida que o tempo passa, enquanto na história natural decresce; o HIV nos modelos (1) também se estabiliza com o tempo, contudo no histórico natural, aumenta quando o tempo passa.

Agradecimentos

A primeira autora agradece à CAPES pelo auxílio financeiro.

Referências

- [1] C. G. Almeida, A. M. A. Bertone, and R. M. Jafelice. Fuzzification of the miscible displacement model in heterogeneous porous media, *Jour. Math. Anal. Appl.*, 463(1): 242-267, 2018. DOI: 10.1016/j.jmaa.2018.03.015.
- [2] A. V. M. Herz, S. Bonhoeffer, R. M. Anderson, R. M. May, and M. A. Nowak. Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, volume 93, issue 14, pages 7247-7251, 1996. DOI: 10.1073/pnas.93.14.7247.
- [3] R. M. Jafelice, C. A. F. Silva, L. C. Barros, and R. C. A. Bassanezi. Fuzzy delay approach for HIV dynamics using a cellular automaton, *Jour. Appl. Math.*, 2015. DOI: 10.1155/2015/378753.
- [4] H. T. Nguyen, A note on the extension principle for fuzzy sets, *Jour. Math. Anal. Appl.*, 64(2):369-380, 1978. DOI: 10.1016/0022-247X(78)90045-8.
- [5] M. A. Nowak, C. R. M. Bangham, Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, 272(5258):74-79, 1996. DOI: 10.1126/science.272.5258.74.
- [6] W. Pedrycz, F. Gomide, *An introduction to fuzzy sets: analysis and design*. MIT Press, Cambridge, 1998. ISSN: 0-262-16171-0.