



## Números Fuzzy Correlacionados Aplicado à Dinâmica do HIV com Retardo sob Tratamento Antirretroviral

Kassandra I. Alfaro<sup>\*1</sup>, Ana Maria A. Bertone<sup>†1</sup> e Rosana M. Jafelice<sup>‡1</sup>

<sup>1</sup>FAMAT - Universidade Federal de Uberlândia

**Palavras-chave:** Dinâmica do HIV. Retardo. Números Fuzzy Correlacionados.

### Resumo

Este trabalho apresenta uma solução fuzzy de uma equação diferencial, que simula o declínio da carga viral em indivíduos HIV positivos sob tratamento antirretroviral, proveniente de um sistema de equações diferenciais com retardo. Mittler et al. [4], assume o retardo como o tempo decorrido entre a infecção de uma célula pelo vírus e a produção de novas partículas do vírus. Os parâmetros do sistema são considerados números fuzzy correlacionados por uma função bijetora. Um deles é o retardo ( $\tau$ ), que surge das incertezas dos dados in vitro, e o outro é a taxa de declínio na concentração do vírus ( $u$ ), incerto devido aos fenômenos biológicos estudados. A solução fuzzy é obtida usando o princípio de extensão de Zadeh.

### Introdução

Herz et al. [2] apresentam um modelo do HIV que incorpora um tratamento antirretroviral que contém três variáveis dependentes do tempo, que representam:  $x(t)$ , a população de células não infectadas;  $y(t)$ , a população de células infectadas que produzem o vírus;  $v(t)$  e a carga viral; cujas taxas de mortalidade são respectivamente  $d$ ,  $a$  e  $u$ . O modelo supõe que as células não infectadas são continuamente produzidas pelo corpo humano a um influxo constante  $\lambda$ . Células não infectadas e vírus livres produzem células infectadas a uma taxa de  $\beta(t)$ . As células infectadas produzem partículas de vírus livres a uma taxa de  $k$ .

Para incorporar a fase intracelular do ciclo de vida do vírus, Herz et al. [2] assume que o atraso da produção do vírus é dado por um retardo  $\tau$ , antes da infecção de uma célula. Isto implica que as células produzidas pelo vírus no tempo  $t$  são dadas pela densidade de células que foram recentemente infectadas no tempo  $t - \tau$  e estão ainda vivas no instante  $t$ . Também assume-se a taxa de morte  $\tilde{a}$  para as células infectadas mas que ainda não produzem vírus e a probabilidade de sobrevivência no tempo  $t - \tau$  para o tempo  $t$  é  $e^{-\tilde{a}\tau}$ . Assim, o modelo pode ser escrito da seguinte forma:

$$\frac{dx}{dt} = \lambda - dx - \beta(t)xv \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta(t - \tau)x(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - ay \quad (2)$$

$$\frac{dv}{dt} = ky - uv. \quad (3)$$

A equação (2) é uma equação diferencial com retardo  $\tau$ . Em geral, as soluções analíticas para este tipo de equações são difíceis de ser obtidas. Para o problema em questão, a população de células não infectadas, células produtoras de vírus infectado e vírus livre estão em um estado constante ou estável antes do começo do tratamento. Isto facilita a análise matemática na busca soluções analíticas simples. O estado de equilíbrio não trivial é dado por:

$$x_0 = \frac{au}{\beta k} e^{\tilde{a}\tau}, y_0 = \frac{\lambda}{a} e^{\tilde{a}\tau} - \frac{du}{\beta k}, v_0 = \frac{ky_0}{u} \quad (4)$$

com  $\beta$  e  $k$  são taxas constantes de pré-tratamento.

A seguir, introduzimos no modelo o tratamento com inibidores de protease que, no HIV, bloqueiam a produção de novos vírus infecciosos  $v_I$ , a partir de células infectadas permitindo somente gerar vírus não infectado no modelo.

\*kassandra.alfaro@ufu.br

†amabertone@ufu.br

‡rmotta@ufu.br

Isto significa que  $\beta(t)$  é fortemente reduzido. O vírus infeccioso  $v_I$ , entretanto, não é produzido para  $t > 0$  e decai de acordo com  $\frac{dv_I(t)}{dt} = -uv_I(t)$ . As equações (1) e (2) permanecem válidas se substituirmos  $v$  por  $v_I$ . Assim,  $\frac{dv(t)}{dt} = -uv(t)$ . Para simplificar consideramos que as drogas são 100% eficientes, isto é, que a taxa de infecção das células não infectadas CD4+ pelo vírus  $\beta(t)$  é zero para um tempo  $t > 0$ .

Herz et al. [2] assume que a população de células não infectadas permanecem constante,  $x(t) = x_0$ , com decaimento exponencial  $v_I(t)$ , como consequência a equação (2) tem como solução

$$y(t) = \frac{y_0}{a-u} [ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)}], \text{ para } t > \tau. \quad (5)$$

Da equação (3), a evolução no tempo do vírus livre é dada por  $v(t) = v_0$ , para  $0 < t < \tau$  e

$$v(t) = v_0 e^{-u(t-\tau)} + \frac{uv_0}{a-u} \left\{ \frac{u}{a-u} [e^{-a(t-\tau)} - e^{-u(t-\tau)}] + a(t-\tau)e^{-u(t-\tau)} \right\}, \text{ para } t > \tau. \quad (6)$$

Na fase inicial do tratamento antirretroviral, a carga do vírus do plasma permanece constante. A duração desta fase é a soma do atraso farmacológico (Herz et al. [2]), definido como o tempo necessário para que a droga alcance uma concentração efetiva, e o atraso intracelular definido como o tempo entre a infecção de uma célula e a produção de novas partículas de novos vírus.

O objetivo de este trabalho é mostrar uma solução fuzzy do declínio do HIV em função do tempo, quando o indivíduo soropositivo ao HIV recebe tratamento de terapia com inibidores da protease. Este trabalho explora algum aspectos do estudo Jafelice et al. [3], quando obtemos a taxa de declínio do vírus em função do retardo, utilizando o método de inferência de Takagi-Sugeno. Além disso, o retardo e a taxa de declínio da concentração do vírus são números fuzzy correlacionados, conceito que será definido na próxima secção.

## Preliminares

**Definição 1.** Um conjunto fuzzy  $A$  é denominado número fuzzy se a sua função de pertinência  $\mu_A: \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$  verifica: é normal, ou seja,  $\mu_A(x_0) = 1$  para algum  $x_0 \in \mathbb{R}$ ;  $[A]^\alpha = \{x \in \mathbb{R} : \mu_A(x) \geq \alpha\}$  é um intervalo fechado, para todo  $\alpha \in (0, 1]$  e o conjunto  $\text{supp}(A) = \{x \in \mathbb{R} : \mu_A(x) > 0\}$  é limitado.

**Definição 2.** Sejam  $u: X \rightarrow Y$ ,  $X, Y \subseteq \mathbb{R}$ , uma função monótona injetora e  $A, B$  números fuzzy. Diz-se que  $A$  e  $B$  estão correlacionados via a função  $u$  ou  $u$ -correlacionados, se a distribuição de possibilidade conjunta  $C$  é dada por

$$\mu_C(x, y) = \mu_A(x) \mathcal{X}_{\{y=u(x)\}}(x, y) = \mu_B(y) \mathcal{X}_{\{y=u(x)\}}(x, y), \quad (7)$$

em que  $\mathcal{X}$  é a função característica do conjunto  $\{y = u(x)\}$  [1].

**Definição 3.** Sejam  $A, B$  conjuntos fuzzy com funções de pertinência  $\mu_A: \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$  e  $\mu_B: \mathbb{R} \rightarrow [0, 1]$ , 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 vem dada por

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

**Proposição 4.** Se  $A, B$  são números fuzzy  $u$ -correlacionados e  $F: \mathbb{R} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  uma função, então a extensão de Zadeh de  $(A, B)$  através de  $F$  verifica

$$\mu_{\widehat{F}(A,B)}(z) = \mu_{\widehat{F \circ \phi}(A)}(z), \text{ em que } \phi(x) = (x, u(x)).$$

*Demonstração.* Do fato que  $A$  e  $B$  estão  $u$ -correlacionados, temos que:  $\mu_B(y) = \mu_A(u^{-1}(y))$ , sendo  $y = u(x)$ .

Assim,

$$\begin{aligned}
\mu_{\widehat{F}(A,B)}(z) &= \sup_{(x,y)} [\min(\mu_A(x), \mu_B(y))], \text{ em que } z = F(x, f(x)) \\
&= \sup_{(x,y)} \left[ \frac{\mu_A(x) + \mu_A(u^{-1}(y)) + |\mu_A(x) - \mu_A(u^{-1}(y))|}{2} \right] \\
&= \sup_{(x,y)} \left[ \frac{\mu_A(x) + \mu_A(x) + |\mu_A(x) - \mu_A(x)|}{2} \right] \\
&= \sup_{(x,u(x))} \mu_A(x).
\end{aligned}$$

Sendo função  $\phi: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \times \mathbb{R}$ , definida por  $\phi(x) = (x, u(x))$ , conclui-se que

$$\mu_{\widehat{F}(A,B)}(z) = \mu_{\widehat{F \circ \phi}(A)}(z), \text{ com } F \circ \phi(x) = z.$$

■

Com isto mostramos que a extensão de Zadeh bivariável de dois números fuzzy correlacionados  $(A, B)$ , torna-se a extensão de Zadeh de uma variável do número fuzzy  $A$ .

## Solução Fuzzy para a População do Vírus Livre com Retardo

Assumindo os valores (Herz et al. [2]):  $u = 2/\text{dia}$  com  $\tau = 0.08$  dia;  $u = 3/\text{dia}$  com  $\tau = 0.5$  dia;  $u = 9/\text{dia}$  com  $\tau = 1$  dia. Destas informações foi obtida uma relação matemática entre a taxa de mortalidade do vírus ( $u$ ) e o retardo ( $\tau$ ) via o método de inferência de Takagi-Sugeno (Jafelice et al. [3]). Este método consiste em que a variável de saída (consequente) de cada regra é uma função das variáveis de entrada. Em nosso modelo os consequentes são as funções lineares:  $u_1 = 2.38\tau + 1.8$  e  $u_2 = 12\tau - 3$ . Assim, adotando as seguintes regras: se  $\tau$  é *baixo* então  $u_1 = 2.38\tau + 1.8$  e se  $\tau$  é *alto* então  $u_2 = 12\tau - 3$ , cujas funções de pertinência são trapezoidais, dadas por (8) e (9), em que  $b$  é um parâmetro livre.

$$\mu_1(\tau) = \begin{cases} 1 & \text{se } 0 \leq \tau \leq b \\ \frac{1-\tau}{1-b} & \text{se } b \leq \tau \leq 1, \end{cases} \quad (8)$$

$$\mu_2(\tau) = \begin{cases} 0 & \text{se } 0 < \tau \leq b \\ \frac{b-\tau}{b-1} & \text{se } b \leq \tau \leq 1. \end{cases} \quad (9)$$

Usando o método de inferência de Takagi-Sugeno, temos que a saída é dada da por:  $u = \frac{u_1\mu_1 + u_2\mu_2}{\mu_1 + \mu_2}$ . A partir da monotonia da função  $u$  obtém-se  $b = 0.34$ . Portanto, a taxa de mortalidade do vírus  $u$  é escrita em função do retardo  $\tau$  da seguinte forma

$$u(\tau) = \begin{cases} 2.38\tau + 1.8 & \text{se } 0.08 \leq \tau \leq 0.34 \\ 14.57\tau^2 - 9.86\tau + 4.27 & \text{se } 0.34 < \tau \leq 1. \end{cases} \quad (10)$$

Por outro lado, consideramos o retardo como um número fuzzy triangular  $\Gamma$  cuja função de pertinência é

$$\mu_{\Gamma}(\tau) = \begin{cases} \frac{2.381(\tau - 0.08)}{2(1 - \tau)} & \text{se } 0.08 \leq \tau \leq 0.5 \\ \frac{2.381(\tau - 0.08)}{2(1 - \tau)} & \text{se } 0.5 \leq \tau \leq 1. \end{cases} \quad (11)$$

A taxa de mortalidade do vírus é modelada como um número fuzzy  $U$  cuja função de pertinência está dada por  $\mu_U(y) = \mu_{\Gamma}(u^{-1}(y))$ , em que  $u^{-1}$  é a inversa de  $u$  e  $y = u(\tau)$ , isto é

$$\mu_U(y) = \begin{cases} \frac{y-2}{2.38\left(\sqrt{(y-2.61)/(14.57)} + 0.26\right)} & \text{se } 2 \leq y \leq 2.61 \\ \frac{y-2}{2.38\left(\sqrt{(y-2.61)/(14.57)} + 0.26\right)} & \text{se } 2.61 < y \leq 3 \\ \frac{1.32 - 2\sqrt{(y-2.61)(14.57)}}{2.38\left(\sqrt{(y-2.61)/(14.57)} + 0.26\right)} & \text{se } 3 \leq y \leq 9. \end{cases} \quad (12)$$

Fixando  $t$  na solução determinística (6), defina-se a função  $v_t(\tau, u) = v(t; \tau; u)$ . Para cada instante  $t$ , aplicando o princípio de extensão de Zadeh para a função  $v_t(\tau, u)$ , pela Proposição 4 obtemos que

$$\mu_{\widehat{v}_t(\Gamma, U)}(z) = \mu_{\widehat{v_t \circ \phi}(\Gamma)}(z), \text{ em que } z = v_t \circ \phi(\tau). \quad (13)$$

Assim, uma solução fuzzy da equação diferencial ordinária (3) é dada por:

$$v(t, \tau) = \begin{cases} v_0, & \text{para } 0 < t \leq \tau \\ v_0 e^{-u(\tau)(t-\tau)} + \frac{u(\tau)v_0}{a-u(\tau)} \left\{ \frac{u(\tau)}{a-u(\tau)} \left[ e^{-a(t-\tau)} - e^{-u(\tau)(t-\tau)} \right] + a(t-\tau) e^{-u(\tau)(t-\tau)} \right\}. \end{cases} \quad (14)$$

Na Figura 1 mostra-se os números fuzzy  $\Gamma$  e  $U$   $u$ -correlacionados, tendo como funções de pertinência,  $\mu_\Gamma$  e  $\mu_U$ , respectivamente.

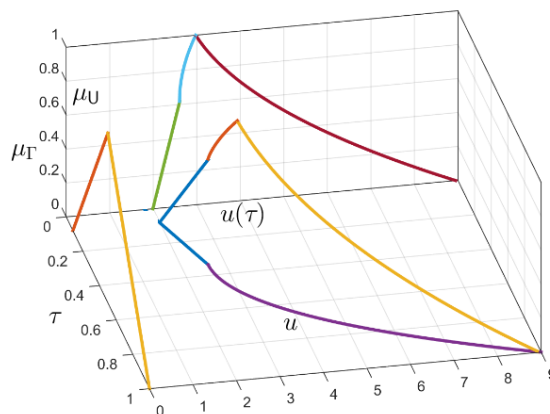


Figura 1:  $\Gamma$  e  $U$  números fuzzy  $u$ -correlacionados.

Na Figura 2 é apresentada a solução fuzzy da carga viral obtida neste trabalho. Pode-se observar que quando o tempo cresce a carga viral diminui. A região amarela é a que melhor representa o fenômeno biológico, por conter os graus de pertinência próximos de 1.

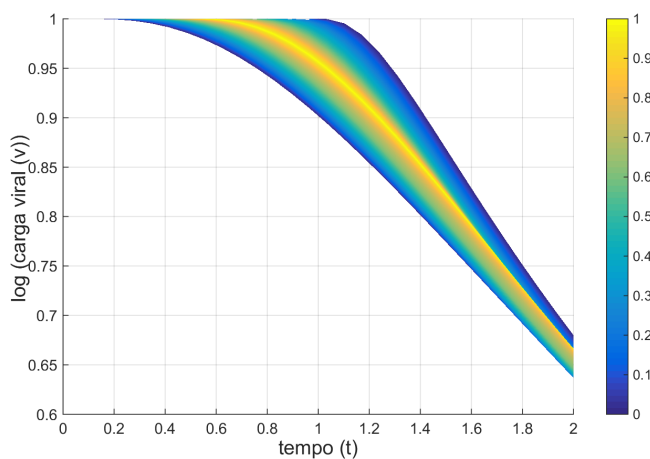


Figura 2: Solução fuzzy da equação (2) para a carga viral com  $\Gamma$  e  $U$  números fuzzy  $u$ -correlacionados.

## Conclusão

Este estudo mostra a capacidade de incorporar incertezas, provenientes de dados in vitro em fenômenos biológicos, com números fuzzy correlacionados. No modelo estudado, estes números fuzzy são o retardo e a taxa de mortalidade do vírus. O comportamento da solução fuzzy do declínio do vírus com terapia antirretroviral é similar ao da solução obtida no trabalho de Jafelice et al. [3]. Como trabalho futuro pretende-se comparar as curvas preferidas, ou seja, curvas de grau de pertinência um, obtidas via o método de inferência de Mamdani por Jafelice et al. [3] e pelo método de Takagi-Sugeno, mostrado neste trabalho, com as curvas determinísticas provenientes dos dados in vitro de Herz et al. [2].

## Agradecimentos

A primeira autora agradece a CAPES pelo auxílio financeiro.

## Referências

- [1] CABRAL, V. M.; PRATA, R. A. C.; BARROS, L.C..  $f$ -correlated fuzzy numbers applied to HIV model with protease inhibitor therapy, **Mathware & Soft Computing**, Espanha, v. 22, n. 1, p. 46-51, 2015.
- [2] HERZ, A. V. M. et. al.. Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay. **In. Proc. Natl. Acad. Sci.**, USA, v.93,n. 14, p. 7247-7251, 1996.
- [3] JAFELICE, R. M.; BARROS, L. C.; BASSANEZI, R. C.. Study of the dynamics of HIV under treatment considering fuzzy delay. **Computational and Applied Mathematics**, v. 33, n. 1, p. 45-61, 2014.
- [4] MITTLER, J. E.; SULZER, B.; NEUMANN, A. U.; PERELSOM, A. S.. Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients. **Mathematical Biosciences**, v. 152, n. 2, p. 143-162, 1998.