
Modelo de Evolução da População HIV Sintomática com Tratamento

Rosana S. M. Jafelice¹,

Faculdade de Matemática, UFU, 38.408-100, Uberlândia/MG.

Laécio C. Barros²; Rodney C. Bassanezi³,

DMA, IMECC – UNICAMP, 13.083-859, Campinas/SP.

Fernando Gomide⁴,

DCA, FEEC – UNICAMP, 13.083-970, Campinas/SP.

Resumo. Neste artigo, estudamos a evolução de uma população com manifestação da AIDS, para uma população assintomática, após receber tratamento com terapia anti-retroviral regularmente. Para este propósito, sugerimos uma metodologia para combinar um modelo de população HIV positiva com um modelo microscópico. O primeiro descreve a evolução da população enquanto o segundo a evolução do HIV em cada indivíduo da população quando recebe tratamento com terapia anti-retroviral. Para relacionar os modelos macroscópico com o microscópico, utilizamos o Princípio de Extensão de Zadeh e obtemos uma curva que representa a proporção da população sintomática em função do tempo.

Palavras-chave: *Epidemiologia; Conjuntos Fuzzy; AIDS; Tratamento.*

1 Introdução

No Brasil, desde o início da década de 90, o Ministério da Saúde vem intensificando sua política de saúde pública, visando melhorar a qualidade de vida dos indivíduos HIV positivos. É sabido (Ministério da Saúde, 2004) que, sem nenhum tipo de tratamento, indivíduos que apresentaram manifestação da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) não passam espontaneamente para a classe dos assintomáticos.

Por outro lado, segundo especialistas da área de saúde, se a adesão ao tratamento,

¹rmotta@ufu.br

²laeciocb@ime.unicamp.br

³rodney@ime.unicamp.br

⁴gomide@dca.fee.unicamp.br

com anti-retroviral, por parte dos indivíduos sintomáticos for regular, em geral de três a seis meses, os indivíduos se tornarão assintomáticos. A terapia com anti-retroviral é composta por dois inibidores, da transcriptase reversa e da protease, proteínas existentes no material genético do HIV.

O objetivo deste trabalho é estudar a evolução de uma população com manifestação da AIDS, para a população assintomática, após receber tratamento com terapia anti-retroviral regularmente. Esta taxa de retorno será tratada como um *parâmetro fuzzy*, através de um sistema baseado em regras fuzzy, que depende da carga viral (v) e do nível de $CD4+(c)$, sendo este o principal linfócito T que o retrovírus HIV ataca ao atingir a corrente sanguínea.

Em linhas gerais, o método consiste dos seguintes passos. A partir do modelo microscópico, que caracteriza cada indivíduo na população HIV positiva, 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, 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. 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. Assim, obtemos uma curva que representa a proporção sintomática em função do tempo.

Devido a possibilidade de lidar com incertezas e ao caráter interdisciplinar, é que temos optado pela teoria dos conjuntos fuzzy no estudo de fenômenos epidemiológicos (Jafelice et al., 2002, 2003a,b).

Na próxima seção, apresentaremos a modelo microscópico da dinâmica do HIV e a diminuição de alguns parâmetros deste sistema quando o indivíduo recebe anti-retrovirais.

2 Modelo Microscópico da Dinâmica do HIV

Em (Novak e C.R.M.Bangham, 1996) apresentam modelos da dinâmica de infecção do HIV, sem tratamento com anti-retrovirais. O modelo que utilizaremos em nosso trabalho, contém quatro variáveis dependentes do tempo: células não infectadas, células infectadas, partículas de vírus livres e anticorpos do HIV, especificamente o linfócito T citotóxico representadas por n , i , v e z 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, partículas de vírus e anticorpo morrem com taxas dadas pelos produtos an , bi , sv e dz , respectivamente. No modelo, foi suposto que células não infectadas são

continuamente produzidas pelo organismo a uma taxa constante r . O seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias, descreve este modelo.

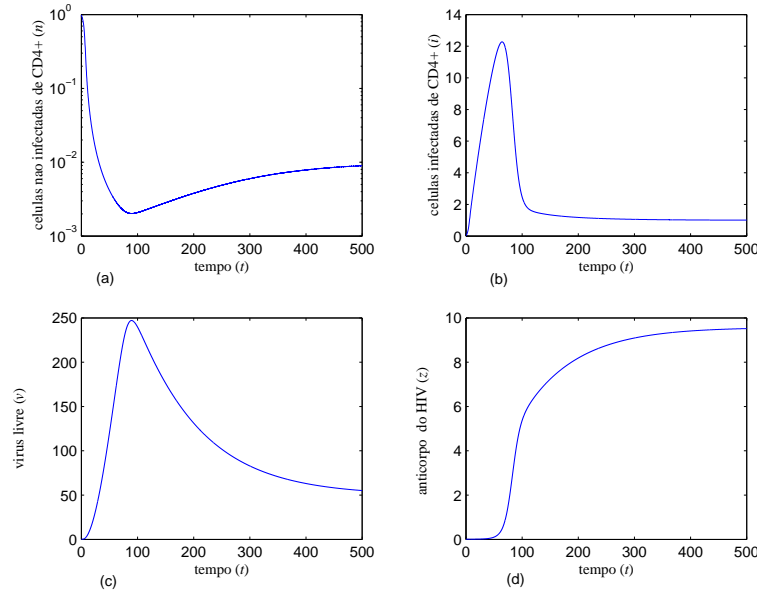


Figura 1: Solução numérica do sistema (1).

$$\begin{aligned}
 \frac{dn}{dt} &= r - an - \beta nv \\
 \frac{di}{dt} &= \beta nv - bi - pi z \\
 \frac{dv}{dt} &= ki - sv \\
 \frac{dz}{dt} &= ci z - dz
 \end{aligned} \tag{1}$$

Para obter uma solução numérica do sistema não linear (1) utilizamos os parâmetros da Tabela 1 (Caetano e T.Yoneyama, 1999) e as condições iniciais da Tabela 2:

Notamos que a solução do sistema (1) mostrada na Figura 1 tem similaridades com o esquema da história natural da infecção do HIV. Observamos que a variação das células não infectadas de $CD4+$ é pequena, então podemos tomar $\frac{dn}{dt} \cong 0$. Assim, introduzimos uma relação entre as células não infectadas de $CD4+$ e o vírus livre v dada por (2).

$$n = n(v) \cong \frac{r}{a + \beta v}. \tag{2}$$

Tabela 1: Parâmetros do modelo (1).

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

Tabela 2: Condições iniciais.

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

Considerando 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. Estes inibidores evitam que as células infectadas produzam vírus infecciosos. A combinação dos dois inibidores tem tido sucesso para os portadores do HIV.

Assim, o modelo (1) se adapta à utilização de terapia anti-retroviral, diminuindo o valor de β (taxa de transferência de células não infectadas para vírus livre), da Tabela 1 e o valor de k (produção de vírus livre), da Tabela 2. A Figura 2 mostra que diminuindo β e k , as células não infectadas de $CD4+$ aumentam e a quantidade de vírus livre diminui, os novos valores $\beta = 0.2$ e $k = 0.1$.

Na próxima seção, apresentaremos a modelagem fuzzy da taxa de retorno da população sintomática para população assintomática com adesão regular ao tratamento.

3 Modelo Macroscópico Fuzzy

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

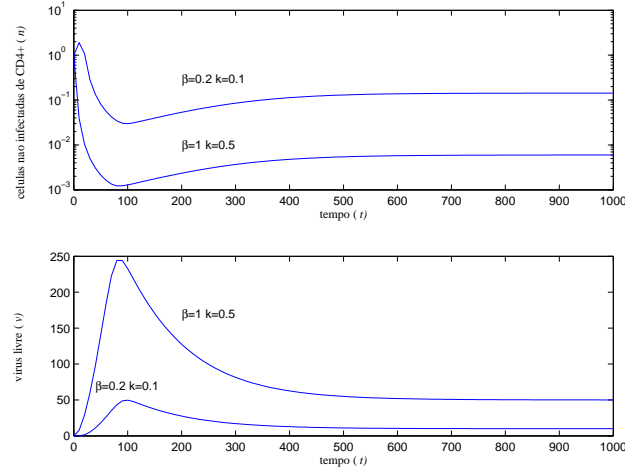


Figura 2: Variando os parâmetros do sistema (1).

população sintomática para a população assintomática com adesão regular ao tratamento:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= \gamma(v, c)y = \gamma(v, c)(1 - x) & x(0) &= 0 \\
 \frac{dy}{dt} &= -\gamma(v, c)y & y(0) &= 1
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

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. A quantificação da carga viral e a contagem de $CD4+$ são utilizadas para iniciar ou alterar terapêutica anti-retroviral. A idéia em (3) foi construir um modelo fuzzy que gradue γ dependendo de v e c . Assim, nos parece razoável que o controle de γ , e conseqüentemente da população y (sintomática), pode ser feito a partir de v e c , pois a taxa de retorno γ depende das condições individuais.

Nas próximas subseções, faremos um estudo considerando o conhecimento do especialista (médicos) para estimar a taxa de retorno γ dependendo da carga viral v e do nível de $CD4+$ (c).

3.1 Variáveis Lingüísticas e Base de Regras

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 método de inferência utilizado é o de Mamdani. Os valores assumidos para γ são traduzidos pelas funções de pertinência como mostram Figuras 3, 4 e 5. A base de regras fuzzy é apresentada na Tabela 3.

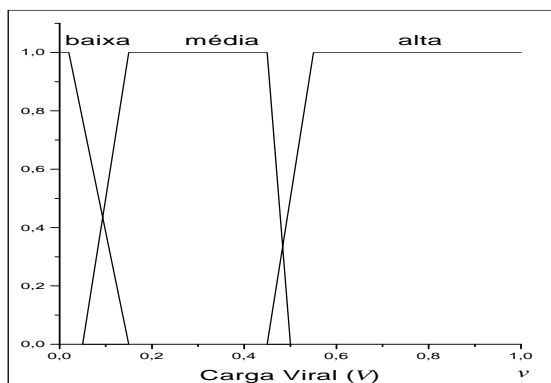


Figura 3: Funções de pertinência da carga viral (V).

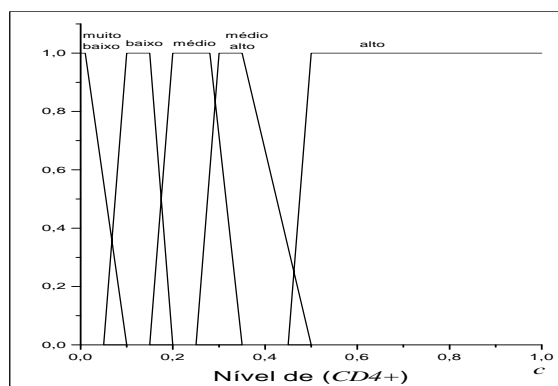


Figura 4: Funções de pertinência do nível de $CD4+$.

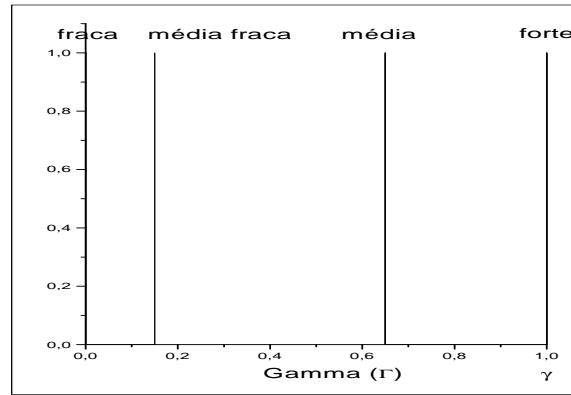


Figura 5: Funções de pertinência de taxa de retorno (Γ).

Tabela 3: Base de Regras Fuzzy.

$CD4+$ \ V	<i>baixa</i>	<i>média</i>	<i>alta</i>
<i>muito baixo</i>	<i>forte</i>	<i>forte</i>	<i>forte</i>
<i>baixo</i>	<i>média</i>	<i>forte</i>	<i>forte</i>
<i>médio</i>	<i>média</i>	<i>média</i>	<i>média</i>
<i>médio alto</i>	<i>fraca média</i>	<i>fraca média</i>	<i>média</i>
<i>alto</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>	<i>fraca</i>

3.2 A Taxa de Retorno γ

Dada a base de regras acima e usando a Método de inferência de Mamdani com defuzzificação o centro de gravidade, podemos calcular os valores de $\gamma = \gamma(v, c)$ para valores da carga viral e os respectivos valores do nível de $CD4+$ (veja a equação (4)), como mostra a Figura 6. A partir da equação (2), identificando a quantidade das células não infectadas de $CD4+$ com o nível de $CD4+$, pois o exame de sangue não diferencia células não infectadas e células infectadas de $CD4+$.

$$c(v) = \frac{r}{a + \beta v} \tag{4}$$

A Figura 6, mostra que projetando a curva de $\gamma(v, c)$ no plano $c \times \gamma$ obtemos a curva dada pela equação (5).

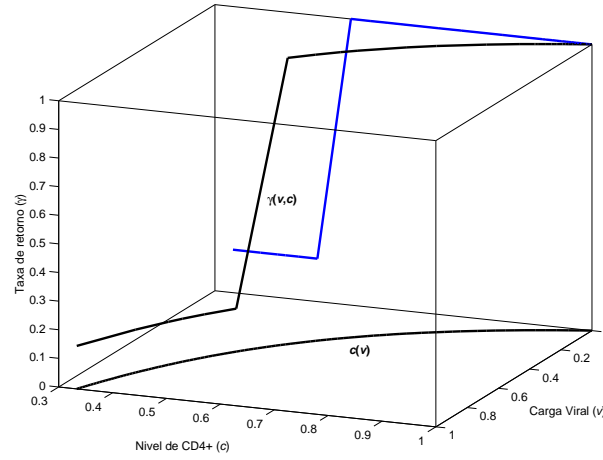


Figura 6: Taxa de retorno para os valores $c(v)$.

$$\gamma(c) = \begin{cases} 0 & \text{se } c < c_{min} \\ \frac{c - c_{min}}{c_M - c_{min}} & \text{se } c_{min} \leq c \leq c_M \\ 1 & \text{se } c_M < c < c_{max} \end{cases} \quad (5)$$

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

A partir de (3) e (5), concluímos:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \gamma(c)y = \gamma(c)(1-x) & x(0) &= 0 \\ \frac{dy}{dt} &= -\gamma(v, c)y & y(0) &= 1 \end{aligned} \quad (6)$$

Resolvendo (3), temos:

$$\begin{aligned} x(t) &= 1 - e^{-\gamma(c)t} \\ y(t) &= e^{-\gamma(c)t}, & t > 0. \end{aligned} \quad (7)$$

Como discutimos previamente, o nível de $CD4+$ é uma informação importante para acompanhar a evolução dos sintomas do HIV. Assumimos que o modelo microscópico (1) descreve o comportamento do nível de $CD4+$ no tempo ($c(t)$) para a população. Se assumirmos (7) e (5) temos $y(t) = e^{-\gamma(c(t))t}$. Entretanto, se $\gamma(c(t))$ é diferenciável, então

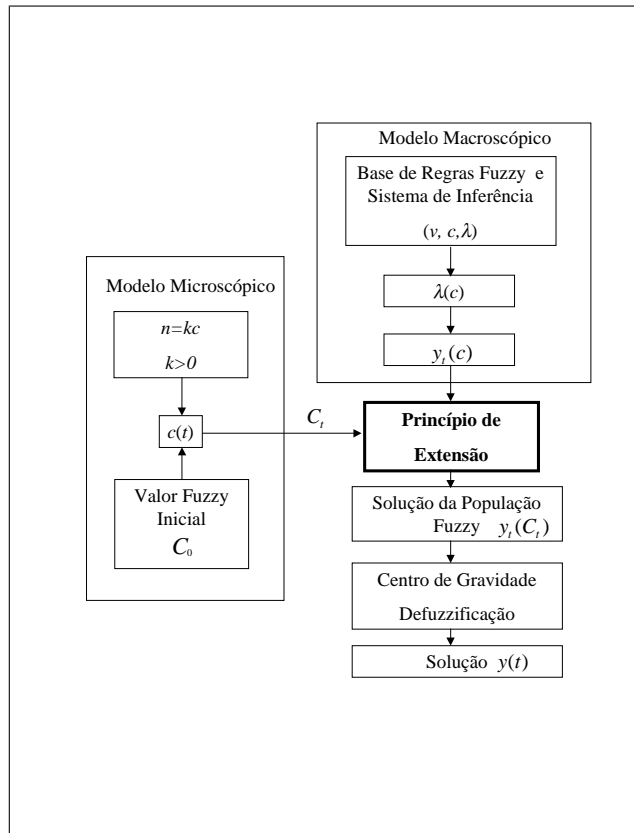


Figura 7: Método para encontrar a solução da população HIV sintomática.

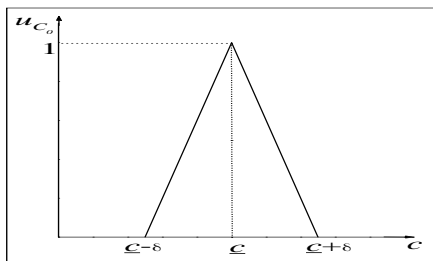


Figura 8: Função de pertinência para C_0 .

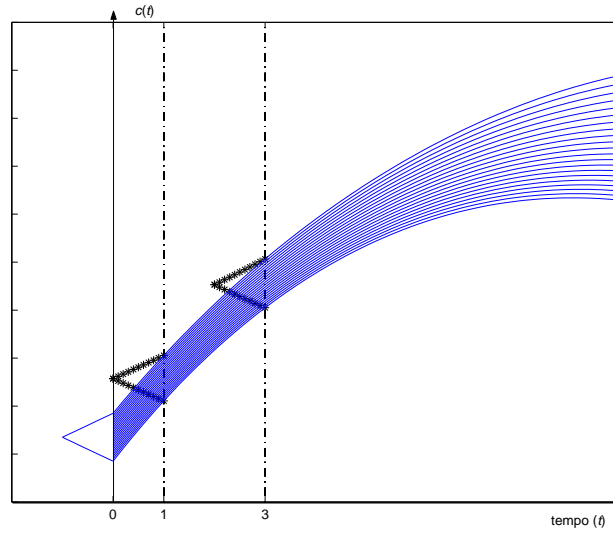


Figura 9: Solução fuzzy C_t em $t = 1$ e $t = 3$.

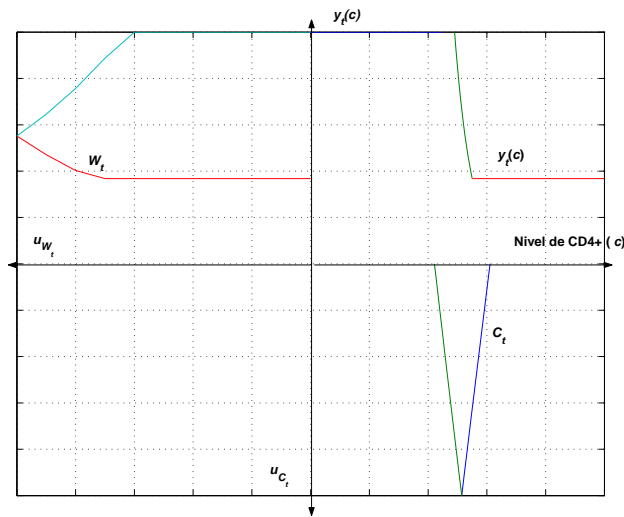


Figura 10: W_t em $t = 1$.

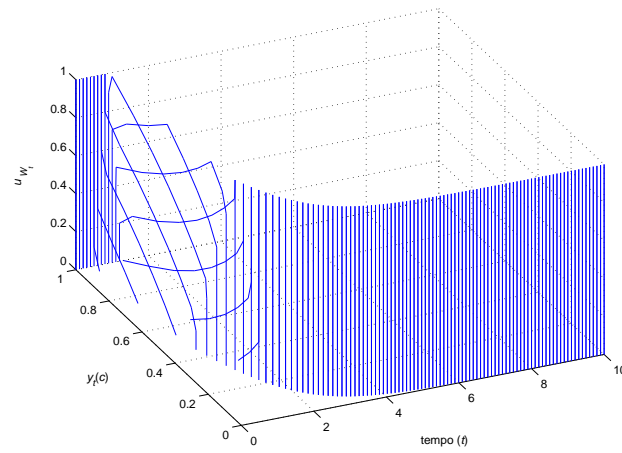


Figura 11: Grau de pertinência da proporção da população sintomática em cada instante de tempo t .

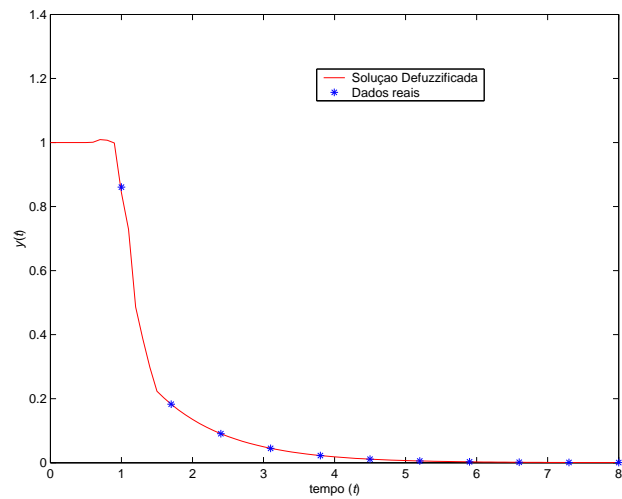


Figura 12: Comparação entre a solução defuzzificada e os dados reais.

$y(t)$ é a solução da seguinte equação diferencial

$$\frac{dy}{dt} = - \left[\gamma(c(t)) + t \frac{d\gamma}{dt}(c(t)) \frac{dc}{dt}(t) \right] y \quad (8)$$

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.

4 Método para Encontrar a Solução do Modelo da População HIV Sintomática

O modelo da população HIV sintomática é um exemplo de equação diferencial fuzzy não-autônoma, uma vez que (8) 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 (8), dando um valor inicial fuzzy para $c(t)$, é sintetizado na Figura 7.

Primeiro, notamos que a partir da base de regras fuzzy e o sistema de inferência determinamos a taxa de transferência $\gamma(v, c)$ do modelo macroscópico, e usando a relação entre o nível de $CD4+$ c e a carga viral v (4) obtemos (5). Assim, a composição de (7) com (5), para t fixo, denota por $x_t(c)$ é

$$y_t(c) = \begin{cases} 1 & \text{se } c < c_{min} \\ e^{-\gamma(c)t} & \text{se } c_{min} \leq c \leq c_M \\ e^{-t} & \text{se } c > c_M \end{cases} \quad (9)$$

em que $\gamma(c) = \frac{c_M - c}{c_M - c_{min}}$. 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 8:

$$u_{C_0}(c) = \begin{cases} 0 & \text{se } c \leq \underline{c} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(c - \underline{c} + \delta) & \underline{c} - \delta < c \leq \underline{c} \\ \frac{-1}{\delta}(c - \underline{c} - \delta) & \underline{c} < c \leq \underline{c} + \delta \\ 0 & \text{se } c > \underline{c} + \delta \end{cases} \quad (10)$$

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} .

4.1 Solução do Modelo Microscópico com Valor Inicial Fuzzy

Como sugerido em (Hüllermeier, 1997), (Oberuggenberger e Pittschmann, 1999), e (Mizukoshi et al., 2003), resolvemos o sistema de equações diferenciais não-linear (1) para cada valor de c_0 no suporte de C_0 , isto é, para cada $c_0 \in \text{supp}(C_0)$. Assumimos que a solução correspondente $c(t)$ tem o mesmo grau de pertinência de c_0 . Entretanto a solução de (1), dado o valor inicial fuzzy C_0 , é um conjunto fuzzy C_t cuja função de pertinência é u_{C_t} . A Figura 9 ilustram a solução obtida para C_0 (da Figura 8) com $\underline{c} = 0.27$ e $\delta = 0.1$.

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 (9). Mais especificamente, a partir do princípio de extensão temos, para cada instante de tempo t :

$$u_{W_t}(y_t(c)) = \sup_c u_{C_t}(c) \quad (11)$$

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 10 ilustra W_t em $t = 1$. As Figuras 11 mostram a solução $y_t(C_t)$, assumindo C_t evoluindo como na Figura 9.

4.3 Defuzzificação da Solução

No último passo do método, como indicado na Figura 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 $y_t(C_t)$. Denotando $y_t(c)$ por y_t para simplificar a notação, a saída real, $y(t)$, é escolhida, em cada instante de tempo t , como segue:

$$y(t) = \frac{\int_{\text{supp}(W_t)} y_t u_{W_t}(y_t) dx_t}{\int_{\text{supp}(W_t)} u_{W_t}(y_t) dx_t} \quad (12)$$

Por exemplo, para a solução fuzzy dada na Figura 11 obtemos, usando o centro de gravidade, a solução defuzzificada ilustrada na Figura 12. Em (Jafelice, 2003), mostramos que (12) é solução da equação diferencial não-autônoma (8).

5 Comparando a Solução Fuzzy com os Dados Reais

Assim, a partir de exames de carga viral e nível $CD4+$ de um paciente do Hospital das Clínicas da UNICAMP com adesão regular, dados na Tabela 4, podemos obter as taxas de retorno deste paciente 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. A taxa de retorno de sintomático para assintomático, deste paciente para os valores da Tabela 4, é de 0.15 no primeiro exame e 1 para todos os outros exames. Como notamos na Figura 12, a solução defuzzificada está próxima dos dados reais, utilizamos $c_{min} = 0.49$ e $c_M = 0.55$. A solução é obtida utilizando as informações do especialista e combina um modelo microscópico com um modelo macroscópico.

Tabela 4: Resultados dos exames de carga viral (cópias/ml) e nível de $CD4+$ (celúlas/ mm^3) não estão normalizados.

<i>Carga viral</i>	4660	400	400	400	80	0	480	0	0	270	0
<i>CD4+</i>	654	822	680	627	918	734	950	820	694	743	591

6 Conclusões

Neste artigo sugerimos uma metodologia para estudar a evolução da população sintomática para assintomática quando recebe tratamento com terapia anti-retroviral, onde taxa de retorno é um conjunto fuzzy nos valores do nível de $CD4+$.

O artigo combina o modelo microscópico com o modelo macroscópico para estudar a dinâmica da população e utilizamos o Princípio da Extensão de Zadeh. A metodologia é baseada nos conjuntos fuzzy e fornece uma caracterização clara e significativa do comportamento da população sintomática uma vez que é compatível com o conhecimento médico e percepção desta dinâmica. A solução tem mostrado estar próxima dos dados reais.

Referências

- Caetano, M. e T.Yoneyama (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.
- 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. (2003). *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*. Tese de Doutorado, FEEC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.
- Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2002). Fuzzy rules in asymptomatic HIV virus infected individuals model. In *Frontiers in Artificial Intelligence and Applications*, 85, páginas 208–215. IOS Press Ohmsha.
- Jafelice, R., L.C.Barros, R.C.Bassanezi, e F.Gomide (2003a). Fuzzy modeling in asymptomatic HIV virus infected population (a ser publicado). *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).
- Ministério da Saúde (2004). *www.aids.gov.br*.
- Mizukoshi, M., Chaco-Cano, Y., Barros, L., e Bassanezi, R. (2003). Equação diferencial com parâmetro fuzzy. Technical Report 09, IMECC-UNICAMP.
- Novak, M. e C.R.M.Bangham (1996). Population dynamics of immune responses to persistens viruses. *Science*, 272.
- Oberguggenberger, M. e Pittschmann, S. (1999). Differential equations with fuzzy parameters. *Math. and Computer Modelling of Dynamical Systems*, 5:181–202.

