

Curvas Padrões de Tratamento do HIV

Rosana Motta Jafelice¹

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

Rodney Carlos Bassanezi²

Centro de Matemática, Computação e Cognição, UFABC,

09.210-170 – Santo André/SP.

Resumo. Neste artigo determinamos curvas padrões para os dados de exames laboratoriais do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral de indivíduos HIV positivos, que recebem tratamento com anti-retrovirais. A ferramenta matemática que fornece uma faixa padrão para os dados de exames laboratoriais é a Teoria dos Conjuntos Fuzzy. Assim, utilizamos um sistema de equações diferenciais ordinárias com condição inicial fuzzy para descrever de forma mais adequada o comportamento destes dados, podendo auxiliar os especialistas da área da saúde para futuras previsões dos exames laboratoriais de seus pacientes.

Palavras-chave: Conjuntos Fuzzy, AIDS, Equações Diferenciais Ordinárias, Curva Padrão.

1. Introdução

A AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) tornou-se um problema mundial de saúde. Países onde o controle da AIDS é pequeno, ou inexistente, como alguns da África, a população HIV-positivo apresenta alta taxa de mortalidade. No Brasil, após o uso da terapia anti-retroviral, a queda da mortalidade foi de aproximadamente 50% segundo o Ministério da Saúde.

O objetivo deste trabalho é estudar curvas padrões para o comportamento dos dados dos exames laboratoriais do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral de indivíduos HIV positivos, que recebem tratamento com anti-retrovirais. Sendo linfócito T, do tipo $CD4+$ o principal linfócito que o retrovírus HIV ataca ao atingir a corrente sangüínea.

¹rmotta@ufu.br

²rodney@ime.unicamp.br

Os especialistas da área da saúde têm dificuldades em fazer previsões para os indivíduos HIV positivos, devido as incertezas da dinâmica do HIV ao receber terapia anti-retroviral. Utilizando a Teoria dos Conjuntos Fuzzy determinamos uma faixa padrão que contém a maioria dos dados dos exames laboratoriais de nível de $CD4+$ e carga viral de indivíduos HIV positivos. A Teoria da Lógica Fuzzy introduzida por Zadeh em 1965 (Zadeh, 1965) é utilizada em sistemas dinâmicos (Hüllermeier, 1997), (Jafelice, 2003), (Jafelice et al., 2002), (Mizukoshi et al., 2003) e (Oberuggenberger e Pittschmann, 1999) fornece condições básicas para modelar fenômenos empregnados de incertezas, como os epidemiológicos. Os resultados de exames laboratoriais de indivíduo que recebem tratamento com anti-retrovirais apresentam uma variabilidade muito grande o que dificulta sua padronização.

Apresentamos a seguir uma primeira aproximação para dados de exames laboratoriais do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral de dez indivíduos HIV positivos, que aderiram regularmente ao tratamento com anti-retrovirais.

2. Regressão - Uma Primeira Aproximação

A partir de dados de exames laboratoriais do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral de dez pacientes do Ambulatório Herbert de Souza em Uberlândia-MG, com quantidades e datas de exames diferentes, realizamos nosso estudo.

Consideramos o primeiro exame do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral, de cada paciente, como sendo o tempo inicial $t = 0$ e em seguida, somamos o número de meses para o próximo exame, e assim sucessivamente. Assim, construímos um vetor para os exames laboratoriais do nível de $CD4+$ e outro vetor, para os exames da carga viral para cada paciente.

Em seguida, construímos novos vetores para os exames da carga viral e do linfócito T, do tipo $CD4+$, um vetor para todos os exames de carga viral e outro vetor para todos os exames do linfócito T, do tipo $CD4+$ dos indivíduos HIV no tempo igual a zero. Em outros vetores, todos os exames do linfócito T, do tipo $CD4+$ e da carga viral, com o mesmo intervalo de tempo do primeiro exame para o segundo exame, e assim, sucessivamente.

Depois construímos, dois vetores com os valores dos exames laboratoriais do nível de $CD4+$, tomando em um destes vetores, os valores mínimos e no outro, os valores

máximos de cada um dos vetores construídos anteriormente. O mesmo procedimento foi realizado para os exames laboratoriais da carga viral.

Utilizamos a Média Móvel, que é um dos indicadores de tendências mais antigos a ser utilizados em análise técnica. A média móvel é calculada por ciclos, no trabalho calculamos a média móvel com ciclos de seis valores de exames laboratoriais, para os valores máximos e para os valores mínimos exames laboratoriais do nível de $CD4+$. Os primeiros dois valores de média móvel foram calculados pelas equações:

$$\bullet \frac{\sum_{i=1}^6 E_i}{6} \qquad \bullet \frac{\sum_{i=2}^7 E_i}{6}$$

O cálculo prossegue até que toda a série seja percorrida. O efeito da média móvel é remover variações sazonais, cíclicas e irregulares e o que restar é considerado tendência. O problema é que na prática é impossível remover completamente as variações cíclicas e irregulares. O ideal é escolher um período bastante longo para a média móvel a fim de permitir a remoção das variações cíclicas e irregulares.

Em seguida, calculamos a média aritmética para a média móvel dos valores de máximo e mínimo dos exames laboratoriais do nível de $CD4+$. O mesmo procedimento foi realizado para os valores dos exames laboratoriais da carga viral.

As Figuras 1 e 2 mostram os valores encontrados para o nível de $CD4+$ e a carga viral após os cálculos anteriores.

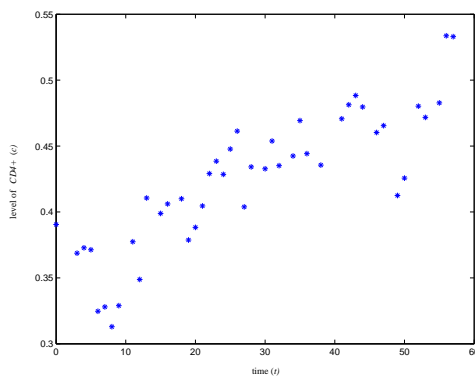


Figura 1: Os valores dos exames laboratoriais do nível de $CD4+$ após o cálculo de médias.

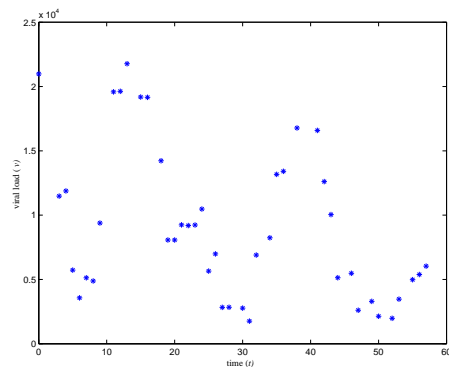


Figura 2: Os valores dos exames laboratoriais da carga viral, após o cálculo de médias.

A partir dos valores obtidos, calculamos um ajuste exponencial, para os exames laboratoriais do nível de $CD4+$ (c) e carga viral (v), devido ao comportamento destes dados. Assim, obtivemos

$$c(t) = 0.618 - 0.2811e^{-0.0141t} \quad (2.1)$$

$$v(t) = 12224.4e^{-9.4111t} \quad (2.2)$$

que são as curvas padrões determinísticas para os exames laboratoriais do nível do $CD4+$ e da carga viral dos indivíduos HIV, Figuras 3 e 4.

Como podemos observar para os dados das Figuras 1 e 2, tal regressão é um pouco grosseira, motivo pelo qual procuramos novas aproximações com comportamento periódico.

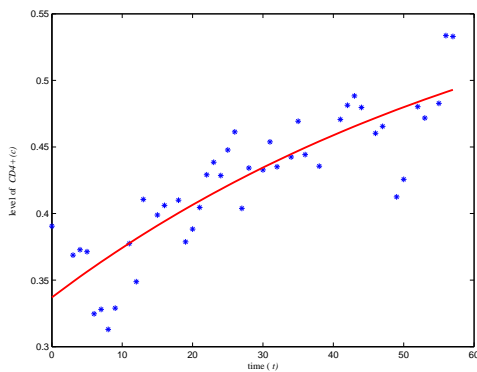


Figura 3: Curva padrão determinística para o nível de $CD4+$.

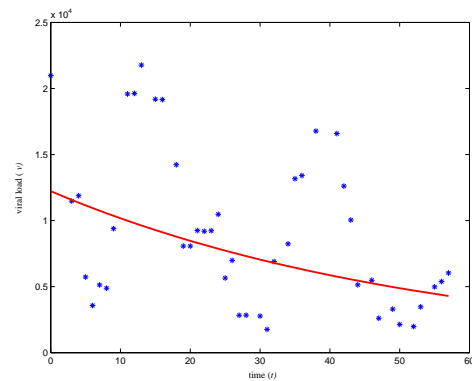


Figura 4: Curva padrão determinística para a carga viral.

Na próxima seção apresentamos o modelo clássico da dinâmica do HIV, segundo Novak e Bangham (1996) e o modelo determinístico periódico que obtivemos a partir dos dados dos exames laboratoriais de pacientes do Ambulatório Herbert de Souza localizado em Uberlândia-MG.

3 Dinâmica do HIV com Tratamento - Modelos Determinísticos

Novak e Bangham apresentam modelos da dinâmica de infecção do HIV, sem tratamento com anti-retrovirais. O modelo 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 . No modelo supõe que células não infectadas são continuamente produzidas pelo organismo a uma taxa constante r . O seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias (Novak e Bangham, 1996), descreve este modelo.

$$\frac{dn}{dt} = r - an - \beta nv \quad (3.3)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta nv - bi \quad (3.4)$$

$$\frac{dv}{dt} = ki - sv \quad (3.5)$$

onde: n células não infectadas; i células infectadas e v carga viral.

Como os exames laboratoriais para os indivíduos HIV positivos são para carga viral e nível de $CD4+$, então consideramos um modelo alternativo onde o nível de $CD4+$ é igual à soma das células não infectadas com as células infectadas do linfócito T, do tipo $CD4+$, isto é, $c = n + i$. Desta forma, obtemos um novo sistema de equações diferenciais ordinárias (3.8), onde a primeira equação deste sistema é obtida pela soma de (3.3) com (3.4). A segunda equação é obtida da morte do vírus e da reprodução do mesmo, que decorre do encontro do linfócito T, do tipo $CD4+$ e do HIV, ou seja,

$$\frac{dc}{dt} = r - k_1c \quad (3.6)$$

$$\frac{dv}{dt} = -sv + k_2cv \quad (3.7)$$

$$(3.8)$$

onde $c_0 = c(0)$ e $v_0 = v(0)$ são as condições iniciais.

Resolvendo a equação (3.6) do sistema (3.8), obtemos:

$$c(t) = \frac{r}{k_1} + c_1 e^{-k_1 t}. \quad (3.9)$$

onde $c_1 = c_0 - \frac{r}{k_1}$.

Substituindo a equação (3.9) na equação (3.7), obtemos:

$$v(t) = e^{\left(-s + \frac{k_2 r}{k_1}\right)t - \frac{k_2 c_1}{k_1} e^{-k_1 t} + A_1} \quad (3.10)$$

O novo passo é determinar os valores dos parâmetros do sistema de equações diferenciais (3.8). Comparando as equações (2.1) e (3.9), obtemos os valores dos parâmetros: $c_1 = -0.2811$, $k_1 = 0.0141$ e $\frac{r}{k_1} = 0.618$. Assim, $r = 0.00871$.

Os pontos de equilíbrio estáveis do sistema de equações diferenciais (3.8) são $(\bar{c}, \bar{v}) = \left(\frac{r}{k_1}, 0\right)$ se $-s + \frac{rk_2}{k_1} < 0$ e $(\bar{c}, \bar{v}) = \left(\frac{s}{k_2}, e^{A_1}\right)$ se $\frac{s}{k_2} = \frac{r}{k_1}$.

Na Figura 2, observamos que quando $t \rightarrow \infty$ os dados se aproximam de 4000 cópias de *RNA/ml*. Assim, $e^{A_1} \cong 4000$, logo $A_1 \cong \ln(4000) \cong 8.29$.

Quando $t = 0$ na equação (3.10), obtemos:

$$v_0 = e^{-\frac{k_2 c_1}{k_1} + A_1} = \bar{v} e^{-\frac{k_2 c_1}{k_1}}. \quad (3.11)$$

Fazendo $t = 0$ na equação (2.2), obtemos: $v_0 = 12224.4$. A partir de $v_0 = 12224.4$ e da equação (3.11), determinamos $k_2 = 0.05603$.

Para determinarmos curvas periódicas para os dados de exames laboratoriais do nível de *CD4+* e da carga viral, observamos os dados do nível de *CD4+* na Figura 1 e concluímos que os períodos ocorrem a aproximadamente cada 13 unidades de tempo. Assim, somamos a equação (3.9) o ruído

$$0.04 \cos\left(\frac{2\pi t}{13}\right). \quad (3.12)$$

e obtemos

$$c(t) = \frac{r}{k_1} + c_1 e^{-k_1 t} + 0.04 \cos\left(\frac{2\pi t}{13}\right). \quad (3.13)$$

Substituindo a equação (3.13) na equação (3.7), obtemos:

$$v(t) = \left(e^{\left(-s + \frac{k_2 r}{k_1}\right)t - \frac{k_2 c_1}{k_1} e^{-k_1 t} + A_1} \right) \left(e^{0.04 k_2 \text{sen} \left(\frac{2\pi t}{13}\right) \frac{13}{2\pi}} \right). \quad (3.14)$$

A equação (3.14) é a solução da equação diferencial (3.7) multiplicada por

$$e^{0.04 k_2 \text{sen} \left(\frac{2\pi t}{13}\right) \frac{13}{2\pi}}.$$

Para que a curva $v(t)$ melhor se adeque aos dados da Figura 1, utilizamos o ruído igual a

$$e^{2.5 k_2 \text{sen} \left(\frac{2\pi t}{13}\right) \frac{13}{2\pi}}. \quad (3.15)$$

Assim,

$$v(t) = \left(e^{\left(-s + \frac{k_2 r}{k_1}\right)t - \frac{k_2 c_1}{k_1} e^{-k_1 t} + A_1 + 2.5 k_2 \text{sen} \left(\frac{2\pi t}{13}\right) \frac{13}{2\pi}} \right). \quad (3.16)$$

As Figuras 5 e 6 mostram as curvas determinísticas periódicas para o nível de $CD4+$ e para a carga viral.

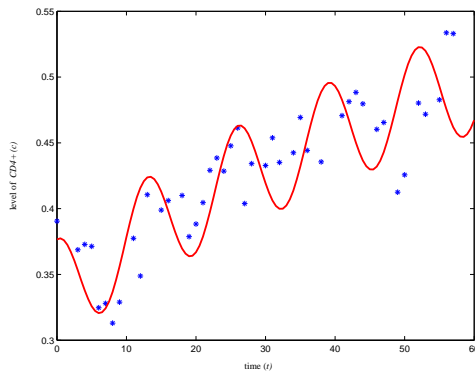


Figura 5: Curva determinística periódica para o nível de $CD4+$.

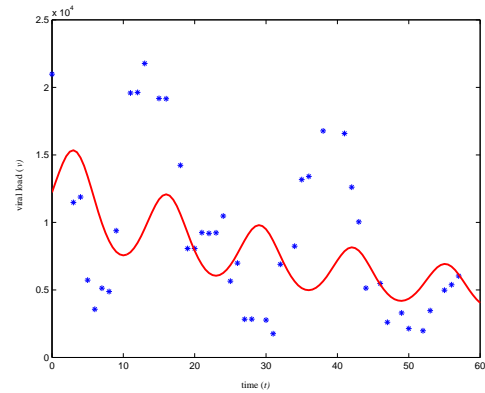


Figura 6: Curva determinística periódica para a carga viral.

Na próxima seção, apresentamos o modelo de equações diferenciais ordinárias periódica, com condição inicial fuzzy triangular.

4 Dinâmica do HIV - Modelo com Condição Inicial Fuzzy

O modelo que vamos propor pressupõe que a condição inicial (nível de $CD4+$ e carga viral no instante inicial) tenha características subjetivas ou sejam difíceis de uma avaliação exata. Por contemplar tal subjetividade usamos o conceito de número fuzzy para avaliar c_0 e v_0 . Um número fuzzy tem a conotação de "em torno de" e é definido por 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 .

Nesta seção, assumimos que o nível de $CD4+$ é inicialmente caracterizado por uma função de pertinência triangular u_{C_0} para C_0 , Figura 7:

$$u_{C_0}(c) = \begin{cases} 0 & \text{se } c \leq \underline{c} - \delta \\ \frac{1}{\delta}(c - \underline{c} + \delta) & \underline{c} - \delta < c \leq \underline{c} \\ \frac{-1}{\delta}(c - \underline{c} - \delta) & \underline{c} < c \leq \underline{c} + \delta \\ 0 & \text{se } c > \underline{c} + \delta \end{cases} \quad (4.17)$$

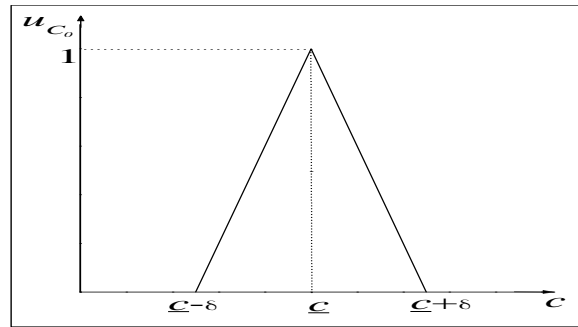


Figura 7: Função de pertinência para C_0 .

O parâmetro \underline{c} é o valor modal e δ a dispersão do número fuzzy C_0 .

Como sugerido em (Hüllermeier, 1997), (Oberuggenberger e Pittschmann, 1999) e (Mizukoshi et al., 2003), resolvemos o sistema de equações diferenciais não-linear (3.8) para cada valor de c_0 no suporte de C_0 , isto é, para cada $c_0 \in \text{supp}(C_0)$. Via Princípio da Extensão de Zadeh podemos assumir que a solução correspondente $c(t)$ tem o mesmo grau de pertinência de c_0 . A Figura 8 ilustra a solução obtida para condição inicial fuzzy C_0 (da Figura 7) com $\underline{c} = 0.3369$ e $\delta = 0.1$. O mesmo

procedimento é realizado para a carga viral tomando como condição inicial o número fuzzy triangular V_0 com $\underline{v} = 12500$ e $\delta = 10500$, como mostra Figura 9.

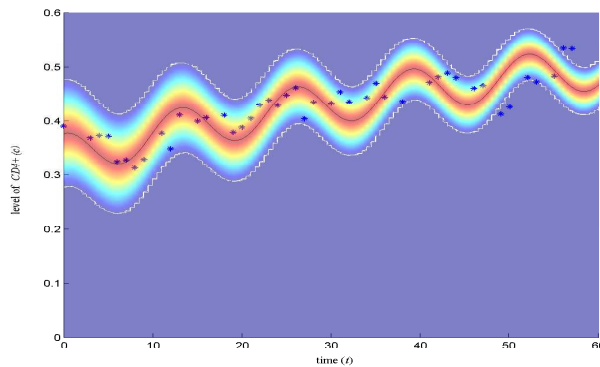


Figura 8: Solução da equação do nível de $CD4+$ (3.6) com condição inicial fuzzy triangular.

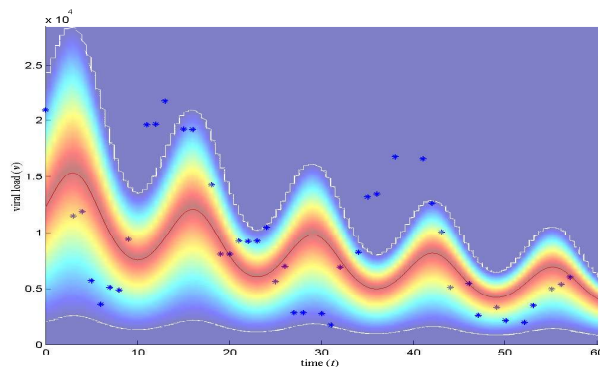


Figura 9: Solução da equação da carga viral (3.7) com condição inicial fuzzy triangular.

Assim, como mostram as Figuras 8 e 9 a solução do sistema de equações de diferenciais (3.8) com condição inicial fuzzy, fornece como solução uma "faixa" que contém a maioria dos dados dos exames laboratoriais do nível de $CD4+$ e de carga viral de indivíduos HIV positivos.

5 Conclusão

Neste trabalho, introduzimos um modelo que apresenta como solução uma faixa para previsão dos exames laboratoriais do nível de $CD4+$ e da carga viral dos indivíduos HIV positivos. Esta faixa pode ajudar o especialista da área médica a verificar se os pacientes estão aderindo regularmente ao tratamento com anti-retrovirais.

A teoria dos conjuntos fuzzy é importante neste contexto devido à incerteza e imprecisão deste fenômeno biológico. Quando introduzimos a condição inicial fuzzy, estamos modelando a condição, que os indivíduos HIV tem diferentes valores de exames laboratoriais no instante inicial, fato que é constatado na realidade.

Referências

- 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*. PhD thesis, FEEC, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil.
- Jafelice, R., Barros, L., Bassanezi, R., e Gomide, F. (2002). Fuzzy rules in asymptomatic HIV virus infected individuals model. In *Frontiers in Artificial Intelligence and Applications*, 85, páginas 208–215. IOS Press Ohmsha.
- Mizukoshi, M., Y.Chaco-Cano, Barros, L., e Bassanezi, R. (2003). Equação diferencial com parâmetro fuzzy. Technical Report 09, IMECC-UNICAMP.
- Novak, M. e Bangham, C. (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.
- Zadeh, L. (1965). Fuzzy sets. *Information and Control*, 8:338–353.