

Sobre Sistemas Dinâmicos Fuzzy com Retardo: Uma Aplicação na Dinâmica do HIV com Tratamento

Rosana S. Motta Jafelice¹,
FAMAT – UFU, 38.408-100, Uberlândia/MG.

Laécio C. Barros²,
DMA, IMECC – UNICAMP, 13.083-859, Campinas/SP.

Rodney C. Bassanezi³,
Centro de Matemática, Computação e Cognição – UFABC,
09.210-170, Santo André/SP.

Resumo. O objetivo deste trabalho é apresentar um processo para obter a solução (fluxo) de um sistema fuzzy (Mizukoshi, 2004) e determinar a trajetória média fuzzy para o HIV (vírus de imunodeficiência humana) com um grupo de indivíduos tratados. Uma solução do sistema fuzzy pode ser interpretada como uma faixa de graduações do declínio do HIV em função do tempo, quando o indivíduo HIV positivo recebe tratamento com terapia anti-retroviral, levando em conta o retardo intracelular do ciclo de vida viral. O retardo intracelular é definido como o tempo entre a infecção de uma célula do linfócito T, do tipo $CD4+$, pelo vírus e a produção de novas partículas de vírus. O linfócito T, do tipo $CD4+$ é o principal linfócito que o HIV ataca ao atingir a corrente sanguínea. O retardo intracelular é um parâmetro incerto, dependente das características individuais dos HIV positivos. Um modelo determinístico da dinâmica do vírus com retardamento foi introduzido em Herz et al. (1996). Neste trabalho estamos considerando o retardo como um parâmetro fuzzy e apresentamos duas técnicas para determinar a solução de uma equação diferencial com retardo fuzzy.

Palavras-chave: Modelagem epidemiológica; Sistemas fuzzy com retardamento; HIV; Teoria dos conjuntos fuzzy.

¹rmotta@ufu.br

²laeciocb@ime.unicamp.br

³rodney@ime.unicamp.br

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). No Brasil, desde o início 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, terapia anti-retroviral para pacientes portadores do HIV e a disponibilização de profissionais capacitados para a abordagem efetiva dos pacientes infectados. Entre os países em desenvolvimento, o Brasil destaca-se pela política de controle à AIDS. Na infecção HIV-1, tratamentos com inibidores da transcriptase reversa ou da protease resultam no declínio dos vírus livres em fases distintas. A Figura 1 sintetiza os resultados de estudos clínicos. Uma ilustração esquemática das diferentes fases do declínio viral após o tratamento *in vivo* (Herz et al., 1996).

Inicialmente, a carga viral do plasma permanece aproximadamente em níveis de pré-tratamento os quais são quase-estacionários na escala de tempo de semanas no estágio assintomático da infecção, denominada fase quase-estacionária inicial (dias 0-1). Em seguida, observa-se a fase de transição (dias 1-2) que é explicada pela combinação de efeitos de retardos farmacológicos e intracelular, o desaparecimento das partículas livres do vírus, e o declínio das células infectadas. As fases de rápido declínio no vírus do plasma (dias 2-7) permitem estimativas precisas para a taxa de renovação de células infectadas. Finalmente, o declínio se nivela e os níveis de vírus podem até mesmo subir de novo.

Neste trabalho apresentamos um processo para obter o fluxo fuzzy do declínio do HIV em função do tempo, quando o indivíduo HIV positivo recebe tratamento com terapia anti-retroviral, considerando o retardamento intracelular do ciclo de vida viral. A partir da solução de um sistema de equações diferenciais com retardamento (Herz et al., 1996), considerando que a terapia anti-retroviral é 100% efetiva, introduzimos o retardo τ como um número fuzzy, onde o grau de pertinência 1 é atingido em $\tau = 12h$. Com o retardo fuzzy triangular, determinamos o fluxo fuzzy para a taxa de mortalidade do vírus $u = 3$. A solução fuzzy foi defuzzificada através

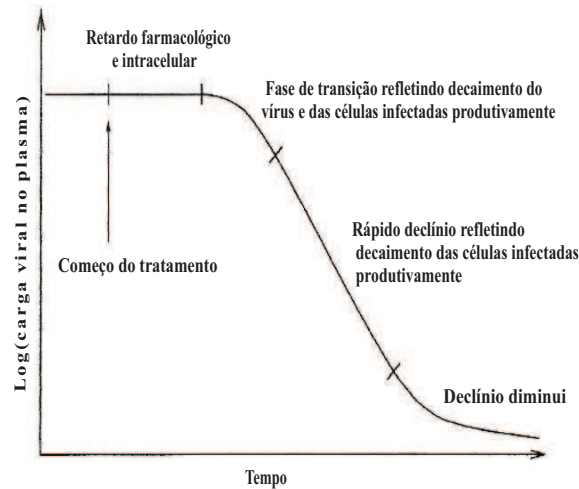


Figura 1: Ilustração esquemática das diferentes fases do decínio do vírus no plasma após tratamento com anti-retrovirais (Herz et al., 1996).

do método de defuzzificação do Centro de Gravidade e observamos que a média fuzzy ao longo do tempo coincide com as soluções determinísticas obtidas em (Herz et al., 1996). Inclusive, a solução defuzzificada do sistema obtida para o referido sistema mostra perfil semelhante à curva dos dados clínicos quando recebem os tratamento com anti-retrovirais, como ilustrado na Figura 1.

2. Modelo Determinístico

Modelos básicos de dinâmica viral contém três variáveis em função de tempo t : as populações de células não infectadas, $x(t)$, células infectadas que produzem vírus, $y(t)$, e vírus do plasma, $v(t)$ (Herz et al., 1996). Numa primeira aproximação de uma dinâmica mais real, um influxo constante λ e taxa de morte d são geralmente assumidas para células não infectadas. Células não infectadas e vírus livres produzem células infectadas numa taxa $\beta(t)x(t)v(t)$. Células infectadas produzem partículas de vírus livres numa taxa $k(t)$ e morrem numa taxa a . Partículas de vírus livres desaparecem numa taxa u . Para descrever os efeitos de várias terapias com drogas, o parâmetro $\beta(t)$ e $k(t)$ são considerados dependentes do tempo, como es-

pecificado mais tarde em detalhes. Com estas suposições, temos o seguinte sistema de equações diferenciais como modelo matemático:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t) \quad (2.1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t)x(t)v(t) - ay(t) \quad (2.2)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t) \quad (2.3)$$

Para incorporar a fase intracelular do ciclo de vida dos vírus, (Herz et al., 1996) assume que a produção de vírus apresenta um atraso τ , antes da infecção celular. Isto implica que o recrutamento de células produzindo vírus no tempo t é dado pela densidade de células que foram recentemente infectadas no tempo $t - \tau$ e estão ainda vivas no tempo t . Herz et al. (1996) assume uma constante taxa de morte \tilde{a} para as células infectadas mas não ainda produzindo vírus. A probabilidade de sobrevivência do tempo $t - \tau$ para o tempo t é apenas $e^{-\tilde{a}\tau}$. Geralmente, a probabilidade de sobrevivência é dada por alguma função não-crescente $f(\tau)$ com $0 \leq f(\tau) \leq 1$. Assim, obtemos o seguinte sistema de equações diferenciais com retardamento:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t - \tau)x(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - ay(t) \quad (2.5)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t) \quad (2.6)$$

Em (2.5) tem-se uma equação diferencial com retardamento τ . Em geral, soluções analíticas para esse tipo de equações são difíceis. Entretanto, neste problema específico, as populações de células não infectadas, células infectadas produzindo vírus infectados e vírus livres estão num nível de estado estável antes do começo do tratamento. Isto facilita a análise matemática e nos capacita a encontrar soluções analíticas simples. O estado estável não trivial do sistema é dado por:

$$\begin{aligned} x_0 &= \frac{au}{\beta k} e^{\tilde{a}\tau} \\ y_0 &= \frac{\lambda}{a} e^{\tilde{a}\tau} - \frac{du}{\beta k} \\ v_0 &= \frac{ky_0}{u} \end{aligned} \quad (2.7)$$

onde β e k são taxas constantes 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. Somente vírus não infeccioso é gerado, como mostra a Figura 2. Vírus infecciosos previamente liberados decaem mas continuam a infectar células. Dentro desta presente estrutura de trabalho, eq. (2.6) ainda descreve a dinâmica da totalidade do vírus livre. Vírus infeccioso v_I , entretanto, não é produzido para $t > 0$ e decai de acordo com $\frac{dv_I(t)}{dt} = -uv_I(t)$. Eqs. (2.4) e (2.5) permanecem válidas se substituirmos v por v_I .

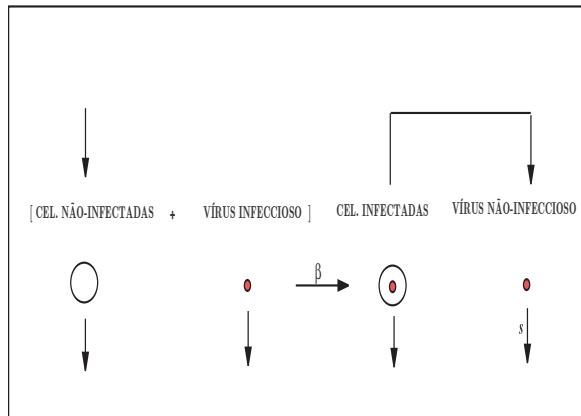


Figura 2: Esquema para o inibidor da protease do HIV (Nowak, 1999).

Herz et al. (1996) escolhe uma descrição reduzida e assume que a população de células não infectadas permanece constante, $x(t) = x_0$ para a escala tempo considerada. Para $x(t) = x_0$ com decaimento exponencial de $v_I(t)$, a eq. (2.5) é resolvida por:

$$y(t) = \frac{y_0}{a - u} [ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)}] \text{ para } t > \tau. \quad (2.8)$$

Da eq. (2.6), a evolução do tempo do vírus livre é dada então por $v(t) = v_0$ para $0 < t \leq \tau$ e

$$v(t) = v_0 e^{-u(t-\tau)} + \frac{uv_0}{a - u} \left\{ \frac{u}{a - u} [e^{-a(t-\tau)} - e^{-u(t-\tau)}] \right\}$$

$$+ \frac{uv_0}{a-u} \left\{ a(t-\tau)e^{-u(t-\tau)} \right\} \quad \text{para } t > \tau. \quad (2.9)$$

O tratamento combinado dos inibidores de transcriptase reversa e protease pode atrasar, a longo prazo, a evolução de linhagens do vírus resistentes às drogas.

Depois da aplicação de qualquer droga antiviral existe um pequeno atraso nos efeitos farmacológicos devido ao tempo requerido para a absorção da droga, distribuição, e penetração dentro das células alvos. Na fase inicial, a carga do vírus do plasma permanece constante. A duração desta fase é a soma do atraso farmacológico (Herz et al., 1996), definido como o tempo necessário que a droga precisa para alcançar 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.

Diferenças no declínio dos vírus no plasma para uma meia vida fixa das células infectadas ($a = 0.5/\text{dia}$), mas com diferentes taxas de desaparecimento viral são mostradas na Figura 3 para inibidores de protease. Atrasos intracelulares foram escolhidos tal que as curvas de declínio a longo prazo sejam idênticas em todos os casos. As curvas diferem na maioria no final da fase da plataforma, mas mesmo para fortes variação de parâmetros, as diferenças são pequenas, Figura 4.

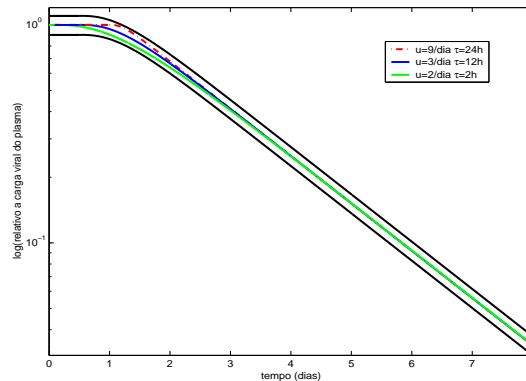


Figura 3: Parâmetro de sensibilidade do modelo do inibidor da protease (2.9). O parâmetro a é fixo ($a = 0.5/\text{dia}$), por um outro lado u e τ variam. As duas linhas estreitas representam 10% de desvio da solução média, para ilustrar medidas de erros esperadas.

É importante observar que a Figura 4 apresenta comportamento similar às primeiras fases do início do tratamento com anti-retrovirais, como mostra a Figura 1,

que sintetiza os dados clínicos.

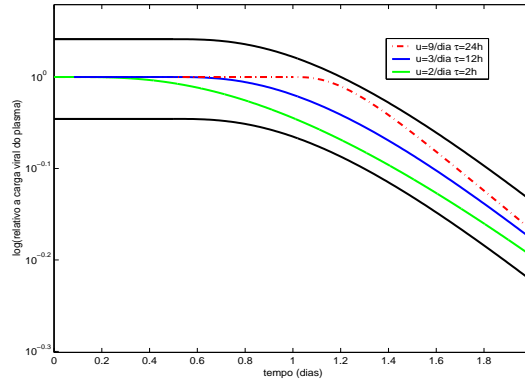


Figura 4: Faixa de declínio do HIV com tratamento de inibidor de protease.

3. Modelo Fuzzy

Via de regra, modelos matemáticos para fenômenos biológicos são carregados de incertezas. Tanto nas variáveis de estado como nos parâmetros presentes nas equações do modelo. No nosso caso específico, por razões já comentadas na introdução, vamos considerar que o tempo de retardo (τ) é incerto e modelado por meio da teoria dos conjuntos fuzzy. Dessa forma, para estudar o declínio do HIV, desenvolveremos um modelo que é uma combinação de equações diferenciais com retardamento e lógica 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 . Para cada subconjunto fuzzy F é caracterizado seus α -níveis

$$[F]^\alpha = \{x \in \mathcal{U} | u_F(x) \geq \alpha, \alpha \in (0, 1]\}, e$$

$$[F]^0 = \overline{\{x \in \mathcal{U} | u_F(x) > 0, \alpha \in (0, 1]\}}$$

é o suporte de F .

A partir da solução (2.9) do sistema de equações diferenciais com retardamento, definido em eq. (2.4) a (2.6), consideramos o retardamento τ como um parâmetro fuzzy, ilustrado na Figura 5; e utilizamos o Princípio da Extensão de Zadeh para a solução determinística e obtemos a solução da equação diferencial fuzzy estudada por Mizukoshi et al. (2007). No caso, escolhemos como número fuzzy triangular (Barros e Bassanezi, 2006) que varia de 2/24 por dia até 24/24 por dia, tendo pertinência máxima em 12/24 por dia.

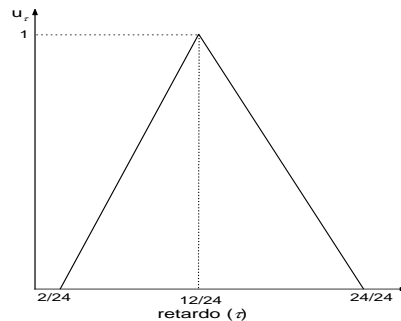


Figura 5: Parâmetro fuzzy (τ).

Para obter a região do declínio do vírus em função do tempo, quando o parâmetro é fuzzy, o Princípio da Extensão de Zadeh é empregado, Fig. 6. Essencialmente, o princípio da extensão é utilizado para obter a imagem de conjuntos fuzzy a partir de uma função clássica. A seguir apresentamos o princípio de extensão para função de uma variável.

Sejam X e Y conjuntos e f uma aplicação de X em Y : $f : X \rightarrow Y$. 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

$$u_B(y) = \sup_{\{x: f(x)=y\}} u_A(x) \quad (3.10)$$

como é ilustrado na Figura 6.

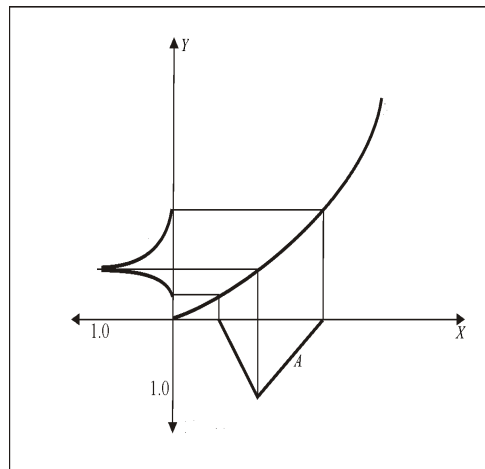


Figura 6: Princípio de extensão de Zadeh (Pedrycz e Gomide, 1998).

O princípio de extensão pode ser descrito da seguinte forma (Jafelice, 2003):

- O grau de pertinência de um valor do contradomínio 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.

A equação (2.9) é simulada para o parâmetro $u = 3/\text{dia}$, sendo que cada equação recebe o grau de pertinência do número fuzzy, respectivamente (Mizukoshi et al., 2007), como mostra Figura 5.

A Figura 7 mostra a evolução do declínio da carga viral quando o tempo varia de 0 a 8 dias. Inclusive, os gráficos da Figura 4 estão contidos no fluxo fuzzy.

A Figura 8 apresenta a solução gráfica do modelo fuzzy, aproximando-se do grau de pertinência 1 na região escura central, onde ocorre maior possibilidade de representar o fenômeno.

A Figura 9 ilustra a evolução do declínio da carga viral com o grau de pertinência para cada instante t .

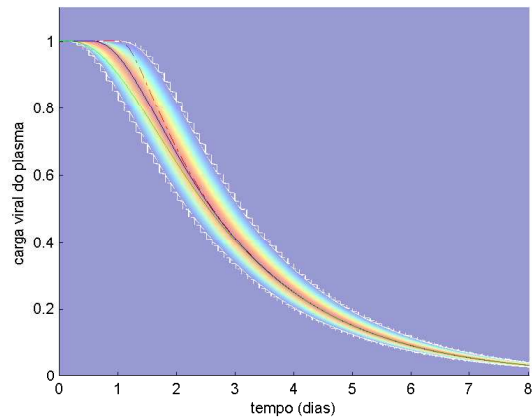


Figura 7: Solução da carga viral fuzzy para t variando de 0 a 8 dias.

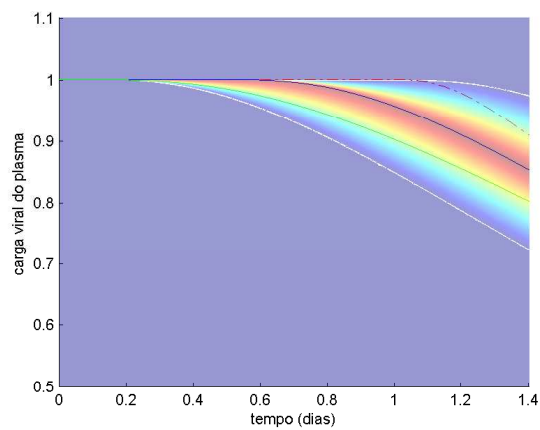


Figura 8: Solução da carga viral fuzzy para t variando de 0 a 1.4 dias.

3.1. Defuzzificação

A método comum de defuzzificação é o centro de gravidade. Seja μ_{v_t} a função de pertinência de $v_t(t)$ e denotamos $v_t(t)$ por v_t uma notação simplificada. Então

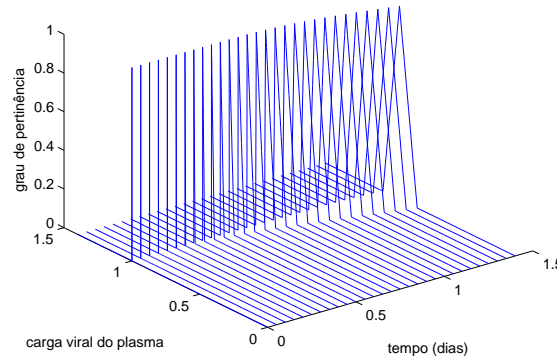


Figura 9: Grau de pertinência da carga viral para cada instante t .

uma saída real $v(t)$ é escolhida, em cada instante t , como segue:

$$v(t) = \frac{\int_{supp(v_t)} v_t \mu_{v_t}(v_t) dv_t}{\int_{supp(v_t)} \mu_{v_t}(v_t) dv_t} \quad (3.11)$$

Por exemplo, dada a solução fuzzy mostrada na Figura 9 obtemos, usando o centro de gravidade, a solução defuzzificada mostrada na Figura 10.

Jafelice et al. (2005) mostram que $v(t)$ (3.11) pode ser visto como o valor esperado de v_t . A solução $v(t)$ é obtida a partir de uma família de equações diferenciais clássicas, mas não coincide com qualquer solução para um τ fixo. Entretanto, o que difere da solução original com a sugerida aqui a partir de soluções determinísticas é que nas soluções determinísticas todas incertezas são excluídas no começo (defuzzificada em $t = 0$ e resolve) entretanto neste trabalho as incertezas evoluem e a defuzzificação ocorre no instante de interesse (defuzzifica quando necessário) (Jafelice et al., 2005; Massad et al., 2008).

Na próxima seção apresentamos um estudo inicial de inclusão diferencial fuzzy para o vírus no plasma com o retardo sendo um parâmetro fuzzy.

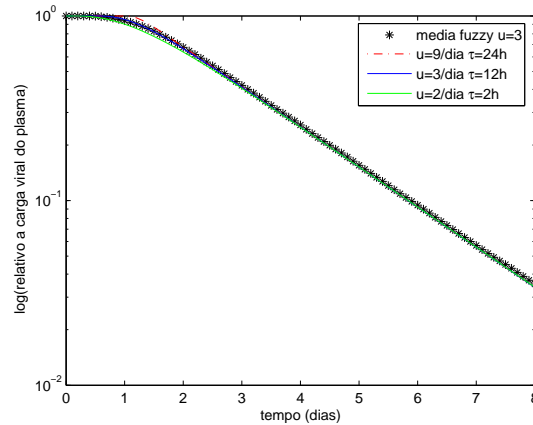


Figura 10: Solução defuzzificada em cada instante t .

4. Análise do Vírus no Plasma para o Modelo Fuzzy via Inclusão Diferencial

Como τ é um conjunto fuzzy, temos que a carga viral no plasma, em cada instante t , é um conjunto fuzzy.

A solução de uma inclusão diferencial fuzzy, proposta por Hüllermeier (1997), coincide com a extensão de Zadeh da solução determinística quando um parâmetro ou condição inicial é considerado fuzzy (Mizukoshi et al., 2007). No entanto, aqui optamos pela resolução da inclusão sugerida por Krivan e Colombo (1998).

A incerteza no modelo fuzzy é devido ao parâmetro τ , cujo suporte está em $[\frac{2}{24}, \frac{24}{24}]$. Para obter a carga viral no plasma, como um conjunto fuzzy, utilizamos a teoria de inclusões diferenciais.

Seja $v(t) = v_0$ para $0 < t \leq \tau$. (Krivan e Colombo, 1998) e (Barros et al., 2004) sugerem a substituição da equação (2.6) pela inclusão diferencial parametrizada, para $t > \tau$, por

$$\frac{dv}{dt} \in \left\{ k \left[\frac{y_0}{a-u} \left(ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)} \right) \right] - uv(t), \tau \in \left[\frac{2}{24}, \frac{24}{24} \right] \right\} \quad (4.12)$$

cuja solução é formada pela coleção de todas as soluções de (2.6), com $\tau \in [\frac{2}{24}, \frac{24}{24}]$. Desta forma (4.12) é um caso típico do chamado *ruído desconhecido mas limitado*,

o qual deve ser estudado através do seguinte sistema de controle

$$\frac{dv}{dt} = \left\{ k \left[\frac{y_0}{a-u} \left(ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)} \right) \right] - uv(t), v(0) = v_0, \tau \in \left[\frac{2}{24}, \frac{24}{24} \right] \right\}. \quad (4.13)$$

O conjunto de todas as soluções da inclusão diferencial (4.12) coincide com o conjunto de todas as soluções de sistemas de controle (4.13). Contudo, o conjunto atingível de (4.12) no instante $t > 0$, definido por, $R(t) = \{v(t) \mid v \text{ é solução de (4.12)}\}$ é um intervalo (Aubin e Cellina, 1984; Barros et al., 2004). A função $v(t)$, para cada t fixo, é crescente em relação a τ , pois a derivada de $v(t)$ em relação a τ é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{d\tau} = & v_0 u e^{-u(t-\tau)} + \frac{uv_0}{a-u} \left\{ \frac{u}{a-u} \left[ae^{-a(t-\tau)} - ue^{-u(t-\tau)} \right] \right\} \\ & + \frac{uv_0}{a-u} \left\{ -ae^{-u(t-\tau)} + au(t-\tau)e^{-u(t-\tau)} \right\} \quad \text{para } t > \tau. \end{aligned} \quad (4.14)$$

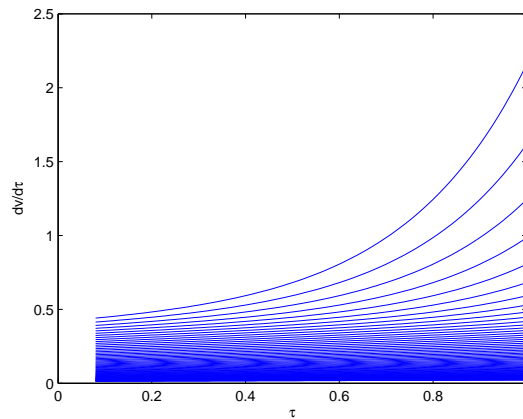


Figura 11: Gráficos da derivada de $v(t)$ em relação a τ para t fixo.

Os parâmetros $v_0 = 1$, $a = 0.5$ e $u = 3$ foram utilizados, para construir a solução fuzzy (Figura 7). Com os mesmos parâmetros construímos os gráficos de $\frac{dv}{d\tau}$ para valores fixos de t e τ variando de $2/24$ a $24/24$, Fig. 11.

Observamos na Figura 11 que os valores de $\frac{dv}{d\tau}$ são positivos, assim, a função $v(t)$ é crescente em relação a τ .

É interessante observar que $R(t) = [v_-(t), v_+(t)]$, para t fixo, é um intervalo, pois $\tau \in [\frac{2}{24}, \frac{24}{24}]$ e $v(t)$ é contínua para τ .

Assim, no modelo estudado, o conjunto atingível é dado por

$$R(t) = [v_-(t), v_+(t)]$$

onde $v_-(t)$ e $v_+(t)$ são, respectivamente, a solução $v(t)$ para $\tau = 2/24$ e $v_+(t)$ é a solução $v(t)$ para $\tau = 24/24$.

Da hipótese que τ é um conjunto fuzzy; isto é, uma função de pertinência de algum subconjunto fuzzy com domínio nos valores assumidos pela carga viral, Hüllermeier (1997) propõe que a inclusão (4.12) passe a ser vista como uma inclusão diferencial fuzzy parametrizada por τ , cuja solução é, em cada instante t , um conjunto fuzzy $v(t)$, com α -níveis, $[v(t)]^\alpha$, dados pelos conjuntos atingíveis $R^\alpha(t)$ da inclusão diferencial

$$\frac{dv}{dt} \in \left\{ k \left[\frac{y_0}{a-u} \left(ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)} \right) \right] - uv(t), \tau \in [u_\tau]^\alpha, v(0) = v_0 \right\}, \quad (4.15)$$

onde u_τ é a função de pertinência de τ .

Da mesma forma que obtemos anteriormente $R(t)$, podemos concluir que:

$$R^\alpha(t) = [v_{\tau_1}(t), v_{\tau_2}(t)]$$

onde o α -nível de τ é o intervalo $[\tau]^\alpha = [\tau_1^\alpha, \tau_2^\alpha]$, $0 \leq \alpha \leq 1$. Note que $R(t) = R^0(t)$. Assim, em cada instante t , $v(t)$ é um conjunto fuzzy onde os α -níveis são dados por $R^\alpha(t)$ para todo $\alpha \in [0, 1]$.

5. Conclusões

Ainda que o decaimento da carga viral em resposta ao tratamento apresente padrão similar para os indivíduos, o importante é o estudo na fase inicial do tratamento, pois a concentração do HIV no plasma diminui aproximadamente 90% nas duas primeiras semanas de tratamento devido a rápida eliminação do vírus livre, além do decaimento da produtividade das células infectadas (Perelson et al., 1997), ver Figura 7.

O trabalho de Herz et al. (1996) mostra que um retardo intracelular pode afetar o tamanho da faixa observada na Figura 4, representando variabilidade ou

incerteza. Tal retardo é a diferença entre o início da terapia e o decaimento do vírus no plasma. A Figura 8, além de preconizar o fato descrito anteriormente, fornece curvas com diferentes graus de possibilidades para representar o fenômeno. Os graus de pertinência das curvas se aproximam de um, à medida que as curvas aproximam-se da região escura central. Tal região é a que mais representa o fenômeno do ponto de vista de credibilidade.

Nelson et al. (2000) afirmam a necessidade de explorar os efeitos de diferentes tipos de retardo. Seguimos essas sugestões e propomos um processo para estudar o declínio da carga viral, após iniciar o tratamento com inibidores de protease. Para isto, consideramos que o retardo intracelular e farmacológico é incerto e modelado por um número fuzzy, o qual leva em conta uma distribuição de possibilidades de ocorrerem.

Neste trabalho foram ilustradas duas técnicas de solução para uma equação diferencial com retardo fuzzy. A primeira foi feita a partir da extensão de Zadeh, seção 3, e a segunda via técnicas de inclusão diferencial, seção 4. As duas soluções coincidem, no sentido que, em cada instante ambas têm os mesmos conjuntos fuzzy atingíveis. Ou seja, para cada instante t , as soluções são conjuntos fuzzy com os mesmos α -níveis (Figura 8). Além disso, esta figura também ilustra que as curvas determinísticas do modelo de Herz et al. (1996) estão contidas no fluxo fuzzy, inclusive tal fluxo contém as duas linhas estreitas ilustradas na Figura 3, que representam 10% de desvio da solução média determinística.

Agradecimentos

O primeiro autor agradece o CNPq, pela bolsa de Pós-Doutorado Júnior - processo n° 152068/2007-4 e o segundo autor agradece o suporte financeiro da FAPESP e CNPq - processo n° 307890/2006-6.

Referências

Aubin, J. P. e Cellina, A. (1984). *Differential Inclusions - set-valued maps and viability theory*. Springer-Verlag.

- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2006). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*, volume 5. Coleção IMECC - Textos Didáticos, Campinas, Brasil.
- Barros, L. C., Bassanezi, R. C., e Oliveira, R. Z. G. (2004). Fuzzy differential inclusion: An application to epidemiology. In *Soft Methodology and Random Information Systems*, páginas 631–637, Warsaw. M. López-Díaz and M. A. Gil and P. Grzegorzewski and O. Hryniewicz and J. Lawry, Springer.
- Herz, A. V. M., Bonhoeffer, S., Anderson, R. M., May, R. M., e Nowak, M. A. (1996). Viray dynamics *in vivo*: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay (medical sciences). in “Proc. Natl. Acad. Sci.”, USA.
- Hüllermeier, E. (1997). An approach to modeling and simulation of uncertain dynamical systems. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*, 5:117–137.
- Jafelice, R. M. (2003). *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*. PhD thesis, FECC-UNICAMP.
- Jafelice, R. M., C.Barros, L., Bassanezi, R. C., e Gomide, F. (2005). Methodology to determine the evolution of asymptomatic HIV population using fuzzy set theory. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*, 13:39–58.
- Krivan, V. e Colombo, G. (1998). A non-stochastic approach for modeling uncertainty in population dynamics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60:721–751.
- Massad, E., Ortega, N. R. S., Barros, L. C., e Struchiner, C. J. (2008). *Fuzzy Logic in Action: Applications in Epidemiology and Beyond*. Springer-Verlag Berlin.
- Mizukoshi, M. T. (2004). *Estabilidade de Sistemas Dinâmicos Fuzzy*. PhD thesis, IMECC-UNICAMP.
- Mizukoshi, M. T., Barros, L. C., Chalco-Cano, Y., Román-Flores, H., e Bassanezi, R. C. (2007). Fuzzy differential equation and the extension principle. *Information Sciences*, 177:3627–3635.

- Nelson, P. W., Murray, J. D., e Perelson, A. S. (2000). A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay. *Mathematical Biosciences*, 163:201–215.
- Nowak, M. A. (1999). The mathematical biology of human infections. *Conservation Ecology*, 3:12.
- Pedrycz, W. e Gomide, F. (1998). *An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design*. MIT Press, Cambridge, EUA.
- Perelson, A. S., Essunger, P., Cao, Y., Vesanen, M., Hurley, A., Saksela, K., Markowitz, M., e Ho, D. D. (1997). Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. *Nature*, 387:188–191.

