

Dinâmica do HIV com retardo *fuzzy* baseado em autômato celular

Rosana S. Motta Jafelice¹,

FAMAT – UFU, 38.408-100, Uberlândia/MG.

Carlos A. F. Silva²

FEMEC – UFU, 38.408-100, Uberlândia/MG.

Laécio C. Barros³,

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

Rodney C. Bassanezi⁴,

CMCC – UFABC, 09.210-170, Santo André/SP.

Resumo. O objetivo do trabalho é estudar a evolução do HIV no interior do organismo dos indivíduos infectados sob tratamento de antiretrovirais. O modelo matemático é descrito por um sistema de equações diferenciais com retardo. Quando o HIV atinge a corrente sanguínea, este ataca principalmente o linfócito T do tipo CD4+. Com o uso de antiretroviral, a taxa de infecção deste linfócito pelo HIV apresenta retardo farmacológico e intracelular. Este parâmetro é considerado um número fuzzy triangular. A taxa de infecção e outros parâmetros do sistema de equações diferenciais foram obtidos por meio de um autômato celular. Neste autômato celular coexistem, artificialmente, células não infectadas, células infectadas do linfócitos T CD4+, vírus e os anticorpos.

Palavras-chave: *Equações Diferenciais com Retardo; Autômato Celular; HIV.*

¹rmotta@ufu.br

²carlos.caralex.alexandre@gmail.com

³laeciocb@ime.unicamp.br

⁴rodney@ime.unicamp.br

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, como uma nova enfermidade que compromete o sistema imunológico. É uma síndrome proveniente de um processo de imunodeficiência decorrente de infecção pelo HIV (vírus de imunodeficiência humana). No Brasil, desde o início da década de 90, o Ministério da Saúde vem intensificando sua política de saúde pública em HIV/AIDS.

Os modelos determinísticos descritos por equações diferenciais com retardo, às vezes são mais realistas do que os sem retardo. Em muitos casos, o retardo é um parâmetro incerto e essas equações devem ser reinterpretadas. Tradicionalmente, tais incertezas têm sido tratadas dentro da matemática por meio de métodos estatísticos. Mittler et al. (1998) assume que o retardo é dado por uma distribuição de probabilidade. No entanto, nas últimas décadas, também a Teoria dos Conjuntos Fuzzy tem contribuído significativamente na modelagem matemática de fenômenos incertos (Castanho et al., 2006; Jafelice et al., 2005, 2004; Barros et al., 2003; Jafelice, 2003; Jafelice et al., 2002; Ortega, 2001).

Em trabalhos anteriores implementamos autômatos celulares que ilustram a dinâmica do HIV sem tratamento e com tratamento com os antiretrovirais (Silva e Jafelice, 2011; Jafelice et al., 2009b).

Nessa abordagem, foi modelado a taxa de infecção do HIV em relação ao linfócito T $CD4+$ (Silva e Jafelice, 2011). A partir do conhecimento desta função determinarmos a solução do modelo (3.3) da dinâmica do HIV com retardo apresentado em Herz et al. (1996). Assim, a partir do autômato celular, foi possível inferir um valor para a taxa de infecção, coerente com o comportamento da dinâmica do HIV. Essa é a principal diferença para o modelo de Herz, o qual usou tal taxa igual a zero, com o único intuito de simplificar o modelo. Considerar que a taxa de infecção é zero significa que os antiretrovirais são 100% eficientes. Esta hipótese não ocorre na realidade, pois neste caso teríamos o controle definitivo da AIDS.

Neste trabalho estudamos o modelo da dinâmica do HIV, por meio de um sistema de equações diferenciais com retardo incerto, incluindo a taxa de infecção diferente de zero e o retardo sendo um parâmetro fuzzy. Neste caso, obtemos a solução numérica defuzzificada para o modelo.

2. Preliminares

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 $u_F(x)$, 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 . Na próxima subseção definimos o princípio de extensão de Zadeh que será utilizado para obter a solução fuzzy.

2.1 Princípio de Extensão

Essencialmente, o princípio da extensão é utilizado para obter a imagem de conjuntos fuzzy através de uma função clássica.

Sejam X e Y conjuntos e f uma aplicação de X em 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

$$u_B(y) = \sup_{\{x|f(x)=y\}} u_A(x) \quad (2.1)$$

para $x \in X$ e $y = f(x)$, para cada $y \in Y$. A Figura 1 ilustra tal princípio.

O princípio de extensão pode ser descrito da seguinte forma:

- 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.

3. Modelo Matemático

Herz et al. (1996) apresenta um modelo com tratamento que contém três variáveis dependentes do tempo: células não infectadas, células infectadas e partículas de vírus livres, representadas por n , i e v respectivamente. Células

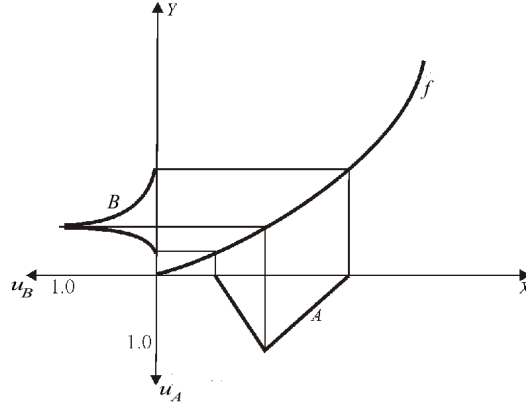


Figura 1: Princípio de extensão (Pedrycz e Gomide, 1998).

não infectadas, células infectadas e partículas de vírus morrem com taxas a , b e s , respectivamente. No modelo, foi suposto que células não infectadas são continuamente produzidas pelo organismo a uma taxa constante r .

Para incorporar a fase intracelular do ciclo de vida do vírus, Herz et al. (1996) assume que o atraso da produção do vírus é dado por um retardo τ depois da infecção de uma célula. Isto implica que o recrutamento das células produzidas pelo vírus no tempo t é dado pelas células que estavam novamente infectadas no tempo $t - \tau$ e estão ainda vivas no instante t . Em Herz et al. (1996) assume-se que: uma taxa constante 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 somente $e^{-\tilde{a}\tau}$. (Em geral, a probabilidade de sobrevivência é dada por alguma função não crescente $f(\tau)$ com $0 \leq f(\tau) \leq 1$). Assim, o modelo pode ser escrito da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= r - an - \beta(t)nv \\ \frac{di}{dt} &= \beta(t - \tau)n(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - bi \\ \frac{dv}{dt} &= k(t)i - sv \end{aligned} \quad (3.2)$$

O sistema (3.2) foi estudado em Jafelice et al. (2009a) e modelamos a taxa de declínio do vírus em função do retardo no início do tratamento. Consideramos o retardo como um parâmetro fuzzy, a solução fuzzy foi encontrada,

mas tratamos a taxa de infecção do linfócito T $CD4+$ como nula (Jafelice et al., 2009a, 2008). Em Silva e Jafelice (2011) incorporamos uma equação para o anticorpo CTL (linfócito T citotóxico), na variável z ao sistema (3.2) que tornou-se:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= r - an - \beta(t)nv \\ \frac{di}{dt} &= \beta(t - \tau)n(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - bi - piz \\ \frac{dv}{dt} &= k(t)i - sv \\ \frac{dz}{dt} &= ciz - dz\end{aligned}\tag{3.3}$$

onde ciz representa a taxa de proliferação do CTL em resposta ao antígeno e dz a taxa que decai o CTL. Também, aprofundamos nossos estudos para conhecer o comportamento qualitativo da taxa de infecção do HIV em relação ao linfócito T $CD4+$.

A seguir apresentamos o autômato celular, a partir do qual foi possível estimar alguns parâmetros para obter a solução numérica do sistema (3.3) que serão apresentados na seção 5.

4. Autômato Celular com Tratamento

O autômato celular (AC) que descreve a dinâmica do HIV é chamado Blood-Tor (Jafelice et al., 2009b). O nome de Blood-Tor vem do inglês Bloodstream-Toroidal, que é similar ao nome do autômato celular Wa-Tor (Renning, 2000; Dewdney, 1984), que significa Water-Toroidal. O Sistema Blood-Tor tem a forma de um toro, em que coexistem artificialmente células não infectadas, células infectadas do linfócitos T do tipo $CD4+$, células livres de vírus e os anticorpos. Esses atacam as células infectadas na corrente sanguínea de um indivíduo HIV positivo, sem tratamento com antiretrovirais.

4.1 Descrição do Processo de Simulação

Onze parâmetros devem ser escolhidos para criar uma simulação. Os parâmetros são os seguintes:

- Número de células infectadas;
- Número de células infectadas dos linfócitos T do tipo $CD4+$;

- Número de partículas livres de vírus;
- Número de anticorpos;
- Limite de vida útil das células não infectadas;
- Limite de vida útil das células infectadas;
- Limite de vida útil das partículas livres de vírus;
- Limite de vida útil dos anticorpos;
- Idade de reprodução das células infectadas;
- Idade reprodutiva dos anticorpos;
- Taxa de produção de células não infectadas.

Os estados das células são atualizados de acordo com as regras da dinâmica local de cada célula. As células infectadas dos linfócitos T do CD4+, partículas livres de vírus e anticorpos têm uma duração definida de acordo com um limite de tempo específico. Uma variedade inicialmente aleatória de idades é distribuída para os elementos (células não infectadas, as células infectadas de linfócitos T de CD4+, partículas livres de vírus e anticorpos) de acordo com seus limites da vida.

4.1.1 Comportamento das Células não infectadas do Linfócito T do Tipo CD4+ no Blood-Tor

Cada célula não infectada dos linfócitos T do tipo CD4+ escolhe um lugar livre no seu lado, estas se movem de acordo com um número inteiro aleatório que indica uma direção. Mais especificamente, este valor inteiro varia de 1, 2, até 8, as células se movem para o norte, leste, sul e oeste, nordeste, noroeste, sudeste e sudoeste dependendo do número inteiro sorteado. Os linfócitos T de CD4+ são produzidos há uma taxa constante. Quando chegam ao seu limite de vida eles morrem.

4.1.2 Comportamento do HIV no Blood-Tor

Primeiro, o HIV procura células não infectadas dos linfócitos T do tipo CD4+ na sua vizinhança. Se houver células não infectadas, o HIV escolhe aleatoriamente uma célula e escolhido torna-se uma célula infectada. Se não

houver células não infectadas, o HIV escolhe um lugar no seu lado e os movimentos e as idades lá (se todos os lugares estão ocupados, ele permanece em seu lugar e envelhece).

Quando atingir seu limite as células do vírus HIV morrem.

4.1.3 Comportamento das Células Infectadas dos Linfócitos T do Tipo CD4+ no Blood-Tor

Quando o HIV livre encontra células não infectadas CD4+, as células não infectadas se tornam infectadas. Essas células começam a replicar HIV, quando chegam a idade de 5 iterações. O programa de simulação do HIV coloca um na posição da célula infectada e atribui a idade zero ao HIV novas.

Estas células se movem e envelhecem da mesma forma como as células não infectadas dos linfócitos T do tipo CD4+. Após o seu limite de vida, morrem.

4.1.4 Comportamento do Anticorpo no Blood-Tor

Cada anticorpo verifica as células infectadas dos linfócitos T do CD4+ na sua vizinhança. Quando os anticorpos encontram as células infectadas, as células infectadas são destruídas. Os anticorpos se movem para a posição anterior das células infectadas.

Os anticorpos específicos atingem o período de reprodução, após um número determinado de iterações. Os anticorpos se movem e envelhecem da mesma forma como as células infectadas de linfócitos T do tipo CD4+. Após o seu limite de vida, morrem.

O sistema denominado *Blood-Tor com tratamento* (Silva e Jafelice, 2011; Jafelice et al., 2009b) é construído para simular o tratamento de indivíduos HIV positivos com antiretrovirais. Para simular o tratamento com o uso de antiretrovirais, algumas modificações foram realizadas no Blood-Tor:

- No encontro do vírus com as células não infectadas do CD4+ nem sempre ocorre infecção. Apenas uma fração desse encontro resulta em sucesso.
- É considerado que a replicação dos HIVs ocorre com um número maior de iterações.

A Figura 2 mostra uma foto, em um determinado instante t , do Sistema Blood-Tor em que os quadrados pretos representam a corrente sanguínea; os

quadrados com um ‘ponto’ são as células não infectadas, os quadrados com ‘retas’ o HIV; os cinzas as células infectadas e os brancos os anticorpos.

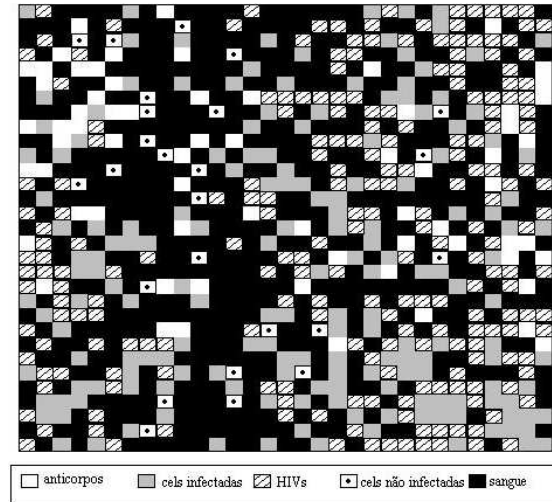


Figura 2: Foto da saída do autômato celular.

4.2 Saídas do AC com Tratamento

Os resultados obtidos na simulação do Sistema Blood-Tor com tratamento, em função do tempo para 200 iterações, Figura 3, correspondem às informações encontradas na literatura. A taxa de infecção $\beta(t)$ do linfócito T do tipo CD4+ pelo HIV, que é um parâmetro importante para o controle da AIDS nos indivíduos HIV positivos, é dada pela razão do número de células não infectadas e o produto entre as infectadas pela variação no tempo (Freitas, 2008). Como o cálculo é obtido para cada iteração a variação do tempo é numericamente considerada igual a um. A Figura 4 apresenta o gráfico da taxa de infecção em função do tempo. Como podemos observar o gráfico é decrescente, significa que a taxa de infecção do linfócito T pelo vírus está diminuindo. Este comportamento da taxa de infecção tem sentido, pois estamos simulando um indivíduo que recebe tratamento com antiretrovirais.

A partir do autômato celular com tratamento determina-se a força da infecção do HIV em relação ao linfócito T do tipo CD4+; a taxa constante

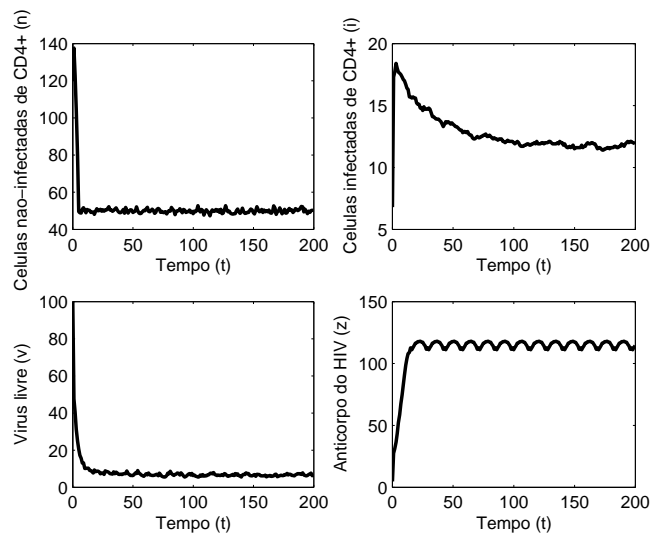


Figura 3: Os gráficos dos resultados do sistema Blood-Tor com tratamento são apresentados em função do tempo.

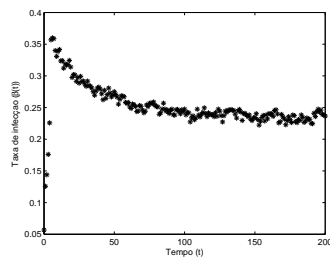


Figura 4: Taxa de infecção do sistema Blood-Tor com tratamento em função do tempo.

de células não infectadas colocadas a cada geração; a taxa de mortalidade das células não infectadas, a taxa de mortalidade das células infectadas, a taxa de mortalidade das células do vírus HIV, a taxa de reprodução das células anti-corpos e a taxa de mortalidade das células anticorpos. Com estes parâmetros encontramos a solução do modelo microscópico com retardo (3.3).

5. Solução do Modelo de Equações Diferenciais com Retardo

Definimos os parâmetros do sistema (3.2), ou melhor, as taxas como (Yang, 2001):

$$\text{taxa} = \frac{1}{\text{tempo}}$$

onde o tempo no autômato celular é considerado como o número de iterações. Assim, os valores das taxas apresentados a seguir, são obtidas a partir do autômato celular com tratamento:

- r é a taxa constante de células não infectadas que são produzidas, no autômato celular são colocadas aleatoriamente 20 células a cada iteração. Assim, consideramos $r = 20$ no sistema (3.2);
- $a = \frac{1}{4}$ é a taxa de mortalidade das células não infectadas, porque no autômato celular o número de iterações para as células não infectadas morrerem é 4;
- $b = \frac{1}{5}$ é a taxa de mortalidade das células infectadas, porque no autômato celular o número de iterações para as células infectadas morrerem é 5;
- $p = 0.4$ é a taxa de morte das células infectadas, devido ao encontro com os anticorpos, porque nem todo encontro resulta em sucesso;
- $s = \frac{1}{2}$ é a taxa de mortalidade das células do vírus HIV, porque no autômato celular o número de iterações para os HIVs morrerem é 2;
- $c = \frac{1}{14}$ é a taxa de reprodução das células anticorpos, porque no autômato celular o número de iterações para a reprodução dos anticorpos é 14;
- $d = \frac{1}{15}$ é a taxa de mortalidade dos anticorpos, porque no autômato celular o número de iterações para os anticorpos morrerem é 15.

Além desses valores para os parâmetros, encontramos as taxas \tilde{a} que é a taxa de morte das células infectadas que ainda não produziram vírus. No autômato celular contamos todas as células infectadas que morreram e não produziram vírus em cada iteração e depois calculamos a média dos valores encontrados. O vetor dependente do tempo $k(t)$ representa a reprodução das células infectadas, obtivemos a partir do autômato contando a reprodução das

células infectadas em cada iteração t . A expressão $\beta(t)$ que representa a taxa de infecção em função do tempo t foi obtida utilizando o ajuste de curva pelo método dos mínimos quadrados. Os pontos discretos que foram ajustados estão apresentados na Figura 4, a expressão $\beta(t)$ é dada por:

$$\beta(t) = \frac{1382t^2 - 3447t + 110900}{0,0003305t^3 + 5472t^2 - 343200t + 12350000}. \quad (5.4)$$

O coeficiente de determinação para o ajuste (5.4) é dado por $r^2 = 0.9338$. No sistema (3.2) aparece o parâmetro $\beta(t - \tau)$, que representa a taxa de infecção para um tempo anterior com retardo τ , por esta razão que foi necessário obtermos um ajuste de curva para $\beta(t)$. Para a solução numérica do sistema não linear com retardo (3.3), representada na Figura 5, consideramos o retardo $\tau = 1$ com as taxas e parâmetros definidos anteriormente. As condições iniciais são dadas por: $n = 0.99$, $i = 0.01$, $v = 0.1$ e $z = 0.01$.

Para obter a solução numérica do sistema não linear de equações diferenciais ordinárias com retardo, utilizamos o pacote dde23 do Matlab®.

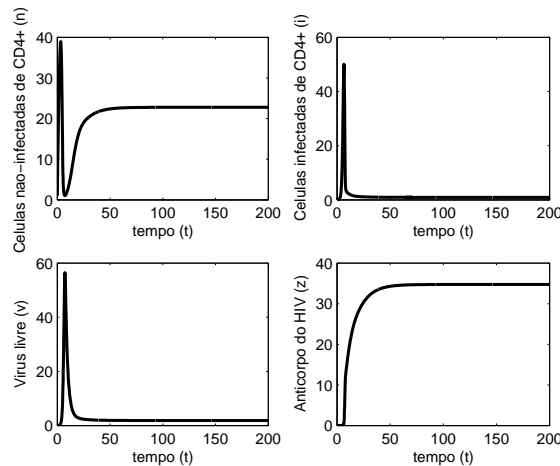


Figura 5: Solução numérica do sistema não linear com retardo (3.3).

Na Figura 5, observamos que as células não infectadas aumentam e se mantêm constantes, a carga viral e as células infectadas diminuem e o anticorpo se mantém constante, simulando o tratamento com antiretrovirais. Que é o objetivo final de qualquer terapia com antiretrovirais aumentar o número de células CD4+ e diminuir a carga viral.

6. Solução do Modelo de Equações Diferenciais com Retardo Fuzzy

Baseado em informações da literatura do tema, vamos considerar o retardo um parâmetro incerto. Mittler et al. (1998) afirma que o retardo distribuído pode imitar uma variedade de retardos plausíveis biologicamente e o modela a partir de uma distribuição gamma de probabilidades.

Neste trabalho o retardo distribuído é dado por meio de uma distribuição de possibilidades. Esta pode ser obtida usando informações dadas por especialistas da área ou informações biológicas do fenômeno encontradas na literatura (Massad et al., 2008). Tal distribuição é modelada matematicamente por um número fuzzy.

Consideramos o retardo τ como o número fuzzy, ilustrado na Figura 6; o suporte de τ é o intervalo $[0.8, 1.2]$. Utilizamos o Princípio da Extensão de Zadeh, a partir da solução determinística, para obter a solução do sistema não linear com retardo fuzzy (3.3).

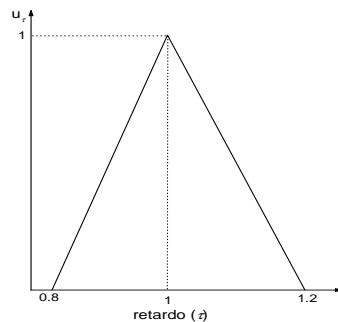


Figura 6: Distribuição de possibilidades para o retardo (τ).

No sistema (3.3) o retardo aparece apenas na equação das células infectadas, a Figura 7 apresenta a solução numérica desta equação. As outras equações do sistema (3.3) com retardo fuzzy tem comportamento similar ao sistema apenas com retardo Figura 5. Observamos que na região central do gráfico das células infectadas o grau de pertinência aproxima-se de 1, isto é, quanto mais escura menor a pertinência. Esta região é a que melhor representa o fenômeno biológico do ponto de vista de credibilidade (pertinência).

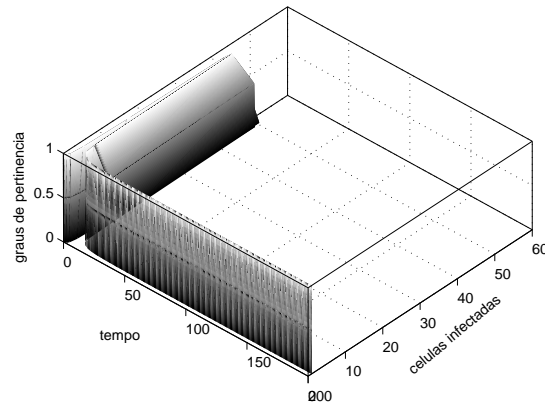


Figura 7: Solução fuzzy da equação das células infectadas (3.3).

Se optarmos por representar uma curva determinística para representar a evolução das células infectadas nesse modelo, devemos defuzzificar o gráfico da Figura 7. A Figura 8 apresenta a solução defuzzificada para as células infectadas, que representa a média da solução fuzzy para essa equação.

A diferença entre o modelo determinístico clássico e o método utilizado neste trabalho, é que na solução determinística as incertezas são excluídas no início, enquanto que neste método as incertezas evoluem e a defuzzificação ocorre no instante de interesse.

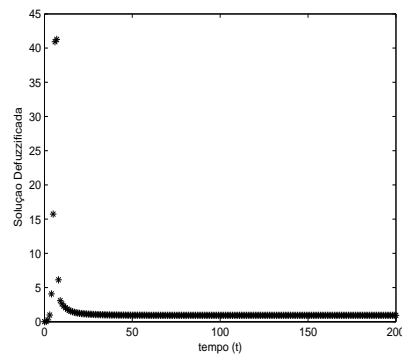


Figura 8: Solução defuzzificada para a equação da células infectadas do sistema (3.3).

7. Conclusão

Neste trabalho consideramos o retardo como um parâmetro fuzzy. A taxa de infecção do linfócito T do tipo $CD4+$ pelo HIV no tempo; a taxa de produção constante de células não infectadas (colocadas a cada geração); a taxa de mortalidade das células não infectadas; taxa de morte das células infectadas, devido ao encontro com os anticorpos; a taxa de mortalidade das células infectadas; a taxa de mortalidade das células do vírus HIV; a taxa de reprodução das células anticorpos e a taxa de mortalidade das células anticorpos foram obtidos através de um autômato celular.

Em geral, taxa de infecção do linfócito T do tipo $CD4+$ é um parâmetro que as Ciências Médicas têm dificuldade de explicitá-la. Além disso, do ponto de vista da medicina, pode ser importante deixar as incertezas evoluírem no tempo para investigar respostas biológicas a esses parâmetros. Através do método utilizado neste trabalho podemos apresentar uma aproximação para este parâmetro e incorporar as possíveis incertezas quando utilizamos o retardo fuzzy. Apresentamos a solução defuzzificada para as células infectadas do sistema (3.3), que representa a média da solução fuzzy da equação.

8. Agradecimentos

A primeira autora e o terceiro autor agradecem ao CNPq pelo auxílio financeiro (processo n° 477918/2010-7) e (processo n° 306872/2009-9), respectivamente.

Referências

- Barros, L., Bassanezi, R., e Leite, M. (2003). The epidemiological models SI with fuzzy parameter of transmission. *Computers and Mathematics with Applications*, 45:1619–1628.
- Castanho, M., Magnago, K., Bassanezi, R., e Godoy, W. (2006). Fuzzy subset approach in coupled population dynamics of blowflies. *Biology Research*, 39(2):341–352.
- Dewdney, A. (1984). Sharks and fish wage an ecological war on the toroidal planet wa-tor. *Scientific American*, 251(6):14–22.

- Freitas, A. (2008). Avaliação de novas estratégias vacinais contra a coqueluche no estado de são paulo. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo, São Paulo - Brasil.
- Herz, A., Bonhoeffer, S., Anderson, R., May, R., e Nowak, M. (1996). Viray dynamics *in vivo*: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay (medical sciences). In “Proc. Natl. Acad. Sci.”, USA.
- Jafelice, R. (2003). *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*. Tese de Doutorado, FEEC – UNICAMP, Campinas/SP, Brasil.
- Jafelice, R., Barros, L., e Bassanezi, R. (2008). Sobre sistemas dinâmicos fuzzy com retardo: Uma aplicação na dinâmica do HIV com tratamento. *Biomatemática*, 18:131–148.
- Jafelice, R., Barros, L., e Bassanezi, R. (2009a). A fuzzy delay differential equation model for HIV dynamics. In *International Fuzzy Systems Association - European Society of Fuzzy Systems and Tecnology 2009*, páginas 265–270, Lisboa-Portugal.
- 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.
- Jafelice, R., Barros, L., Bassanezi, R., e Gomide, F. (2004). Fuzzy modeling in asymptomatic HIV virus infected population. *Bulletin of Mathematical Biology*, 66:1463–1942.
- Jafelice, R., Barros, L., Bassanezi, R., 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.
- Jafelice, R. M., Bechara, B. F. Z., Barros, L. C., Bassanezi, R. C., e Gomide, F. (2009b). Cellular automata with fuzzy parameters in microscopic study of positive HIV individuals. *Mathematical and Computer Modelling*, 50:32–44.
- Massad, E., Ortega, N., Barros, L., e Struchiner, C. (2008). *Fuzzy Logic in Action: Applications in Epidemiology and Beyond*, volume 232 de *Studies in Fuzziness and Soft Computing*. Springer.

- Mittler, J. E., Sulzer, B., Neumann, A. U., e Perelson, A. S. (1998). Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients. *Mathematical Biosciences*, 152:143–163.
- Ortega, N. (2001). *Aplicação da Teoria de Lógica Fuzzy a Problemas da Biomedicina*. Tese de Doutorado, Instituto de Física – USP, São Paulo/SP, Brasil.
- Pedrycz, W. e Gomide, F. (1998). *An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design*. MIT Press, Cambridge.
- Renning, C. (1999/2000). Collective behaviour: Emergent dynamics in populations of interacting agents. In *Seminar Artificial Life*.
- Silva, C. A. F. e Jafelice, R. M. (2011). Estudos de modelos microscópicos do HIV com retardo baseado em autômatos celulares. Technical report, Universidade Federal de Uberlândia.
- Yang, H. (2001). *Epidemiologia Matemática: Estudo dos efeitos da vacinação em doenças de transmissão direta*. Editora da UNICAMP.