

Estudo comparativo de um modelo de indivíduos HIV positivos considerando parâmetros fuzzy dos tipos 1 e 2

Rosana S. M. Jafelice¹, Ana Maria A. Bertone²
FAMAT – UFU, 38.408-902 - Uberlândia/MG,

Laécio C. Barros³
DMA – IMECC – UNICAMP, 13.083-859 - Campinas/SP.

Resumo Neste trabalho construímos um sistema baseado em regras fuzzy (SBRF) para conjuntos fuzzy do tipo 2 com intuito de modelar a taxa de transferência de uma população de HIV positivos assintomáticos para sintomáticos, dependendo da carga viral e do nível do linfócito T do tipo $CD4+$. O linfócito T do tipo $CD4+$ é o principal linfócito que o vírus ataca ao atingir a corrente sanguínea. A análise é feita por meio de SBRF do tipo 1 e 2. No primeiro caso, o método de inferência usado é o de Mamdani e a defuzzificação é dada pelo centro de gravidade. No SBRF do tipo 2 é usado o método de inferência de Karnik e Mendel (KM), em que a saída é defuzzificada pelo método redutor de tipo. Um estudo comparativo entre as soluções obtidas a partir dos dois métodos para um modelo de uma população de HIV positivos é feito. Observa-se que a região limitada pelas soluções correspondentes às taxas mínima e máxima, resultantes do SBRF do tipo 2 está contida na região obtida via o tipo 1, o que mostra maior precisão na resposta dada pelo tipo 2. Além disso, as regiões construídas pelos métodos do tipo 1 e do tipo 2 contém os dados de indivíduos HIV positivos, sem tratamento com antiretrovirais e a região obtida pelo tipo 2 ajusta-se melhor aos dados.

Palavras-chave: Equações diferenciais ordinárias; conjuntos fuzzy do tipo 2; HIV.

¹rmotta@ufu.br

²anamaria@famat.ufu.br

³laeciob@ime.unicamp.br

1. Introdução

No seu trabalho pioneiro, Zadeh (1975) propôs uma extensão dos conjuntos fuzzy clássicos para o conceito dos *conjuntos fuzzy do tipo 2*, os quais seriam especificamente úteis para aquelas situações onde uma função de pertinência exata para um conjunto fuzzy é difícil de ser determinada. Esta teoria permite a modelagem do tipo linguístico, como as dos sistemas baseados em regras fuzzy, minimizando os efeitos das incertezas (Karnik et al., 1999). Os conjuntos fuzzy clássicos começaram a ser conhecidos como do tipo 1 e uma vez que a função de pertinência de um conjunto desse tipo é escolhida, esta descreve totalmente o conjunto, deixando portanto de ser uma situação de “estricta incerteza”. Além disso, a atribuição de um número preciso para a opinião de especialistas é demasiado restritiva para modelos reais. Os conjuntos fuzzy do tipo 2 se caracterizam por lidar melhor com a incerteza, uma vez que as funções de pertinência que os define são conjuntos fuzzy.

Em trabalhos anteriores, tais como Jafelice (2003), foram realizados estudos da evolução dos indivíduos HIV (sem tratamento) através de conjuntos fuzzy do tipo 1. Nosso objetivo neste trabalho é considerar a taxa de transferência de indivíduos assintomáticos para sintomáticos como um parâmetro fuzzy e, em seguida, comparar as soluções de um sistema de equações diferenciais quando este parâmetro é obtido através de SBRF dos tipos 1 e 2.

Muitos modelos clássicos da dinâmica do HIV têm sido propostos, tanto modelos microscópicos que estudam como o vírus se comporta no organismo dos indivíduos infectados, como modelos macroscópicos que descrevem a transferência das populações suscetíveis para infectadas, de infectadas para todas as fases do histórico natural do HIV, ou utilizando as terapias antiretrovirais (Jafelice, 2003). A figura 1 mostra o tempo de evolução da infecção do HIV em um adulto infectado sem tratamento com antiretrovirais, em que podemos observar que o tempo médio de infecção da AIDS é 10 anos.

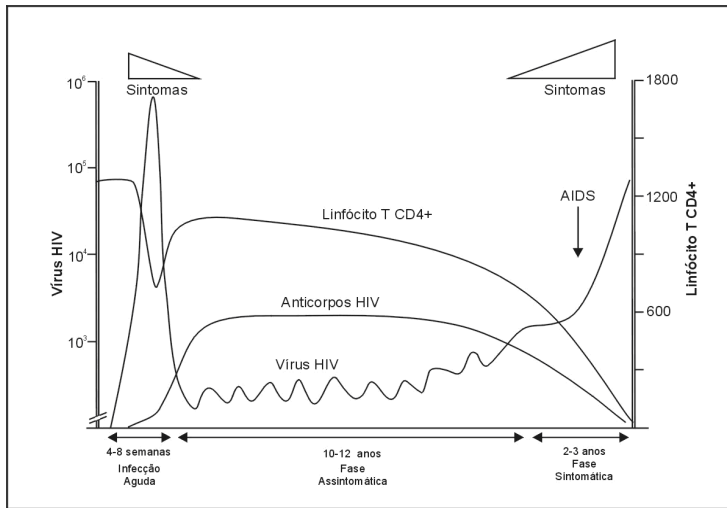


Figura 1: Esquema da história natural da infecção do HIV (Coutinho et al., 2001; Perelson e Nelson, 1999; Saag, 1995).

Na seção seguinte apresentamos o modelo clássico de transferência de assintomático para sintomático.

2. Modelo de transferência de assintomático para sintomático

Murray (1990) apresenta dois modelos propostos por Anderson et al. (1986) que são importantes sob o aspecto pedagógico e não incluem muitos dos fatores aos quais poderiam e deveriam ser incluídos em modelos mais realísticos. O primeiro modelo matemático de Anderson et al. (1986), estabelece que a taxa de conversão (λ) da infecção para AIDS em função do tempo, na história natural do vírus HIV, seria a transferência entre a fase assintomática e sintomática, como mostra a figura 1. Este modelo está descrito a seguir.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(t)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(t)x & y(0) &= 0 \end{aligned} \tag{2.1}$$

em que x representa a fração de indivíduos infectados, mas que ainda não

desenvolveram AIDS, enquanto y representa a fração de indivíduos infectados que já desenvolveram a doença. Consideramos uma população na qual todos indivíduos foram infectados com HIV no instante $t = 0$.

Assumimos que, no instante inicial, a fração inicial de infectados é máxima, e que a fração inicial de sintomáticos seja nula. Também assumimos que $x + y = 1$ e, portanto, uma vez resolvida a equação para x , podemos encontrar $y = 1 - x$. Assumindo que $\lambda = at$ é linear onde a é uma constante positiva, obtemos a solução $x(t) = x(0)e^{-\frac{at^2}{2}}$, com $x(0) = 1$. Portanto, a solução de (2.1) é:

$$x(t) = e^{-\frac{at^2}{2}} \quad y(t) = 1 - e^{-\frac{at^2}{2}} \quad (2.2)$$

Peterman et al. (1985) apresentam dados de 194 casos de transmissão de AIDS associados a transfusões de sangue. Estes dados são reproduzidos na figura 2. As soluções (2.2) foram aplicadas a estes dados e o parâmetro a determinado para melhorar o ajuste dos dados: a curva contínua na figura 2 mostra o resultado para $\frac{dy}{dt}$ de indivíduos que já desenvolveram a doença em função do tempo. Assim, a curva é apenas um ajuste do tipo mínimos quadrados sem qualquer relação com elementos médico-biológicos.

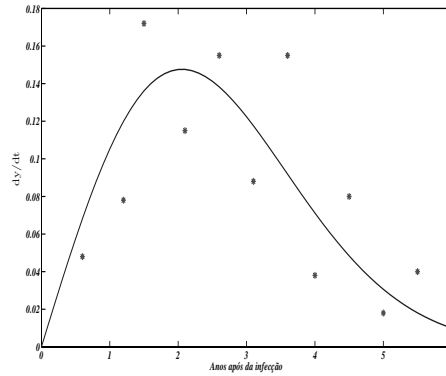


Figura 2: Taxa de variação da proporção da população de infectados que desenvolveu AIDS pelo HIV (através de transfusão de sangue), a partir do tempo $t=0$. Para os dados de Peterman et al. (1985) o melhor ajuste fornece $a = 0,237anos^{-1}$ para o modelo (2.2).

Os gráficos das soluções de (2.2) para $a = 0.237$ e a integral dos dados

de Peterman et al. (1985) são apresentados nas figuras 3 e 4.

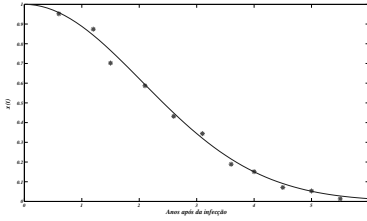


Figura 3: Evolução da população assintomática em função do tempo e os dados de Peterman et al. (1985).

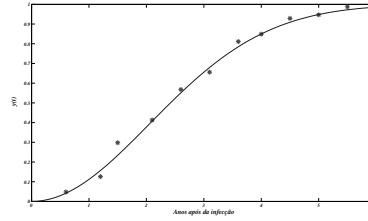


Figura 4: Evolução da população sintomática em função do tempo e os dados de Peterman et al. (1985).

3. Conjuntos fuzzy do tipo 1 e 2

Um *subconjunto fuzzy A do tipo 1* do conjunto universo \mathcal{X} é definido em termos de sua função de *pertinência* μ_A que a cada elemento x de \mathcal{X} associa um número $\mu_A(x)$, entre *zero* e *um* chamado de grau de pertinência de x a A . Assim, o conjunto fuzzy A é simbolicamente indicado por sua função de pertinência

$$\mu_A : \mathcal{X} \rightarrow [0, 1].$$

Denotamos por $\mathcal{F}(\mathbb{R})$ a classe dos subconjuntos fuzzy de \mathbb{R} tais que

$$\{x \in \mathbb{R} \mid \mu_A(x) \geq \alpha\}, \quad \alpha \in [0, 1]$$

são intervalos fechados para $\alpha \neq 0$. Além disso, limitado $\alpha = 0$. É comum chamar $\mathcal{F}(\mathbb{R})$ de conjunto dos números fuzzy. Veja um exemplo de um número fuzzy na figura 5.

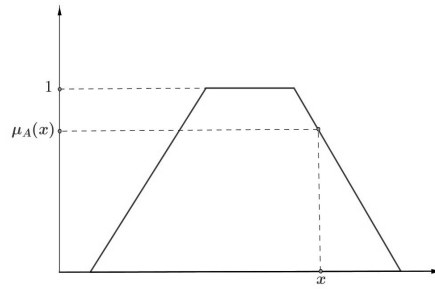


Figura 5: Conjunto fuzzy do tipo 1.

Um conjunto \tilde{A} é chamado *fuzzy do tipo 2* se a cada x sua função de pertinência $\mu_{\tilde{A}} : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{F}(\mathbb{R})$. Seja I_x o nível zero do $\tilde{A}(x)$, onde os extremos deste intervalo são dados por $\Phi(x)$ e $\phi(x)$, como mostra a figura 6.

Assim, ficam definidas duas funções $\Phi(x)$ chamada de função de pertinência superior e $\phi(x)$ de pertinência inferior (Karnik et al., 1999).

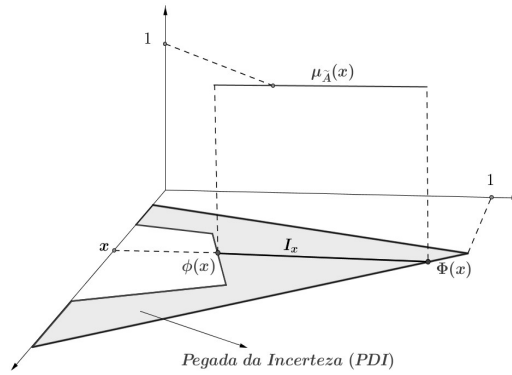


Figura 6: Conjunto fuzzy do tipo 2 intervalar.

Estes conjuntos são atualmente os mais utilizados pelo seu reduzido custo computacional. A região do plano

$$\{y \in \mathbb{R}, \phi(x) \leq y \leq \Phi(x), x \in X\},$$

é chamada da Pegada da Incerteza, *Footprint of Uncertainty*, FOU, em inglês. A FOU determina completamente o conjunto fuzzy do tipo 2 intervalar, desde que o grau de pertinência de todos os elementos do suporte seja 1.

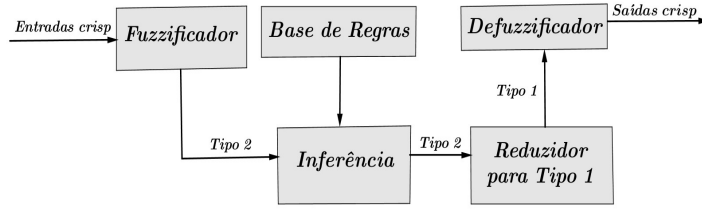


Figura 7: Sistema baseado em regras fuzzy do tipo 2.

Semelhantemente ao SBRF do tipo 1, o sistema de inferência do SBRF do tipo 2 segue o diagrama da figura 7. A principal diferença entre os dois sistemas é que no caso do tipo 2 temos que ter pelo menos uma das variáveis de entrada fuzzy do tipo 2. Portanto, a saída da inferência lógica é um conjunto fuzzy do tipo 2, sendo necessário, como consequência, um método para transformar a saída para uma do tipo 1 e, em seguida, a defuzzificação desta saída. O método *reduzidor de tipo 1* é o método de defuzzificação usado pelo SBRF do tipo 2, que por sua vez, é uma extensão do método de defuzzificação do centro de gravidade do SBRF do tipo 1 (Karnik et al., 1999; Mendel, 2001). O cálculo do *reduzidor de tipo 1*, sugerimos o leitor consultar Wu e Nie (2011) e Rizol et al. (2011), é de fato a extensão da operação de defuzzificação dada pela equação

$$x^* = \frac{\sum_{i=0}^N x_i \mu(x_i)}{\sum_{i=0}^N \mu(x_i)} \quad (3.3)$$

a partir do princípio de extensão de Zadeh obtendo-se a seguinte fórmula:

$$Y(x') = \bigcup_{\substack{f^n \in F^n(x') \\ y^n \in Y^n}} \frac{\sum_{n=1}^N f^n y^n}{\sum_{n=1}^N f^n} = [y_l, y_r] \quad (3.4)$$

onde o vetor $x' = (x'_1, x'_2, \dots, x'_I)$, $Y^n = [y^n, \bar{y}^n]$,

$$F^n(x') = [\mu_{\underline{X}_1^n}(x'_1) \cdots \mu_{\underline{X}_I^n}(x'_I), \mu_{\bar{X}_1^n}(x'_1) \cdots \mu_{\bar{X}_I^n}(x'_I)] = [f^n, \bar{f}^n],$$

com $n = 1, \dots, N$, t é uma t-norma, f^n é o ponto médio de $[f^n, \bar{f}^n]$, \underline{X} e \bar{X} denotam as funções de pertinência superior e inferior, respectivamente. A saída

defuzzificada é dada pela equação (3.5).

$$y = \frac{y_l + y_r}{2}. \quad (3.5)$$

Neste trabalho construímos o SBRF do tipo 2 intervalar para comparar com o SBRF de conjuntos fuzzy do tipo 1 na modelagem da dinâmica da população HIV positiva.

4. Modelo de HIV com parâmetros fuzzy dos tipos 1 e 2

A vantagem do modelo com parâmetros fuzzy em relação ao modelo (2.1) é que sua análise é feita a partir das informações do especialista da área da saúde. Neste caso, a taxa de transferência $\lambda = \lambda(v, c)$, depende das variáveis, nível de *CD4+* (c) e carga viral (v) que são incertas pois conhecemos apenas “faixas” classificatórias dos mesmos (Jafelice, 2003).

O modelo (2.1) passa a ser

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= -\lambda(v, c)x & x(0) &= 1 \\ \frac{dy}{dt} &= \lambda(v, c)x = \lambda(v, c)(1 - y) & y(0) &= 0. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Resolvendo a primeira equação de (4.6) para cada par (v, c) , temos:

$$x(t) = x_0 e^{-\lambda(v, c)t} \quad (4.7)$$

Com a condição inicial $x_0 = x(0) = 1$, na equação (4.7), se obtém

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{-\lambda(v, c)t} \\ y(t) &= 1 - e^{-\lambda(v, c)t}, \quad t > 0. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Nas equações obtidas em (4.8), pelo fato do parâmetro λ ser função de grandezas fuzzy (carga viral e nível de *CD4+*), as soluções $x(t)$ e $y(t)$ também dependem da função $\lambda(v, c)$ e fornecem diferentes valores para $x(t)$ e $y(t)$.

De maneira didática, pode-se dividir a contagem de células *CD4+* por mililitro do sangue periférico em quatro faixas (fonte:www.bvsms.saude.gov.br):

- ***CD4+* > 0.5 células/ml:** Estágio da infecção pelo HIV com baixo risco de doença. Neste estágio, há boa resposta às imunizações de rotina e

boa confiabilidade nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia como o PPD¹. Casos de infecção aguda podem ter estes níveis de CD4+, embora, de modo geral, esses pacientes tenham níveis mais baixos.

- **CD4+ entre 0.2 e 0.5 células/ml:** Estágio caracterizado por surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais. Risco moderado de desenvolvimento de doenças oportunistas. Nesta fase podem aparecer candidíase oral, herpes simples recorrente, herpes zóster, tuberculose, leucoplasia pilosa oral, pneumonia bacteriana.
- **CD4+ entre 0.05 e 0.2 células/ml:** Estágio com alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas como pneumocistose, toxoplasmose de SNC, neurocriptococose, histoplasmose, citomegalovirose localizada. Está associado à síndrome consumptiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, candidíase esofagiana, etc.
- **CD4+ < 0.05 células/ml :** Estágio com grave comprometimento de resposta imunitária. Alto risco de surgimento de doenças oportunistas como citomegalovirose disseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e infecção por microbactérias do complexo *Avium-Intracellulare*. Alto risco de morte com baixa sobrevida.

Em caso de início ou mudança de terapia antiretroviral, alguns autores recomendam uma medida de acompanhamento da carga viral após 1 a 2 meses para avaliar o tratamento. Os resultados devem ser interpretados da seguinte maneira:

- **Carga viral abaixo de 10.000 cópias de RNA por ml:** baixo risco de progressão ou piora da doença.
- **Carga viral entre 10.000 e 100.000 cópias de RNA por ml:** risco moderado de progressão ou piora da doença.
- **Carga viral acima de 100.000 cópias de RNA por ml:** alto risco de progressão ou piora da doença.

Em Jafelice (2003) construímos um SBRF 1 tendo como variáveis de entrada a carga viral e o nível de CD4+ do tipo 1 e trapezoidais.

¹PPD (Derivado Proteico Purificado) teste recomendado de rotina anual para avaliação da necessidade de quimioprofilaxia para tuberculose.

A variável de saída é a taxa de transferência (λ) de assintomático para sintomático com o suporte das funções de pertinências baseados nas informações anteriormente fornecidas pelo Ministério da Saúde. Esta dificuldade não aparece na construção das funções de pertinência das entradas do SBRF do tipo 2, pois as inclinações dos lados dos trapézios são intervalos. Apresentamos os dois tipos de SBRFs:

- SBRF do tipo 1, onde as variáveis linguísticas de entrada e saída são conjuntos fuzzy do tipo 1. O método de inferência usado é o de Mamdani e a defuzzificação é dada pelo centro de gravidade.
- SBRF do tipo 2, onde as variáveis de entrada são do tipo 2 e a variável de saída é intervalar, neste modelo são apenas um ponto. Este formato foi adotado com o objetivo de se adequar aos dados reais biológicos. O método de inferência é o do Karnik et al. (1999), com o algoritmo reduzidor de tipo 1, que generaliza o centro de gravidade. As simulações numéricas são realizadas utilizando o código em Matlab cedido pelos autores de Wu e Nie (2011), Dongrui Wu (Professor no Machine Learning Lab, GE Global Research, Niskayuna, NY 12309 USA).

Os termos linguísticos para a carga viral são *baixa*, *média* e *alta*; e para o nível de *CD+* são *muito baixo*, *baixo*, *médio*, *médio alto* e *alto*. No caso do SBRF do tipo 1 os termos linguísticos para a saída, taxa de transferência são *fraca*, *média fraca*, *média* e *forte*. As funções de pertinência das variáveis de entrada de ambos os tipos de conjuntos fuzzy estão apresentados nas figuras 8 e 9. As funções de pertinência da saída do SBRF para o tipo 1 são apresentadas na figura 10.

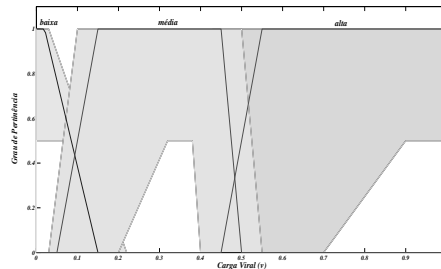


Figura 8: Funções de pertinência para a carga viral. As do tipo 1, em **linhas** pretas e as do tipo 2 as regiões cinzas.

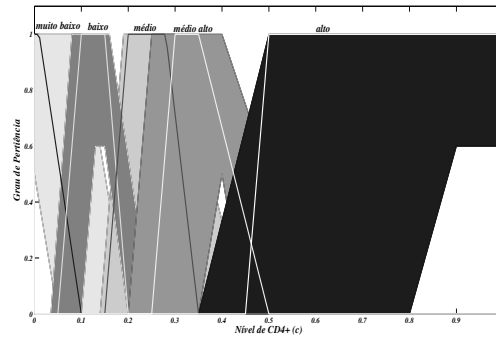


Figura 9: Funções de pertinência para o nível de $CD4+$. As do tipo 1, em **linhas** brancas ou pretas, e as do tipo 2 em regiões de cor cinza claro e preto.

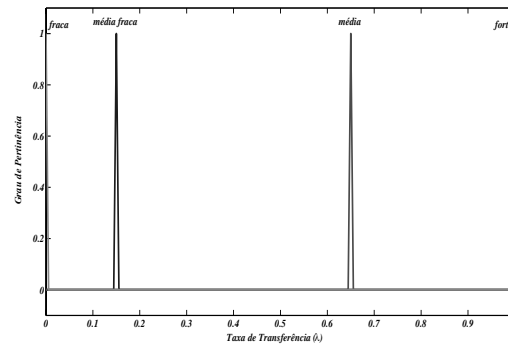


Figura 10: Funções de pertinências para a taxa de transferência.

Baseados nos níveis zero das funções de pertinência dos consequentes do SBRF do tipo 1, construímos os pontos fuzzy de saída do tipo 2. Como afirma Wu e Nie (2011) em muitas aplicações o consequente é um conjunto fuzzy unitário, $\underline{y}^n = \bar{y}^n$. Assim, as 15 regras fuzzy são mostradas pelas tabelas 1 e 2, onde x_1 representa a variável “carga viral” e x_2 a variável “nível de $CD4+$ ”.

Tabela 1: As 15 regras fuzzy para o SBRF do tipo 1.

$x_2 \backslash x_1$	Baixa	Média	Alta
Muito Baixo	Forte	Forte	Forte
Baixo	Média	Forte	Forte
Médio	Média	Média	Média
Médio Alto	Média Fraca	Média Fraca	Média
Alto	Fraca	Fraca	Média

Tabela 2: As 15 regras fuzzy para o SBRF do tipo 2 intervalar.

$x_2 \backslash x_1$	Baixa	Média	Alta
Muito Baixo	1	1	1
Baixo	0.65	1	1
Médio	0.65	0.65	0.65
Médio Alto	0.15	0.15	0.65
Alto	0	0	0.65

5. Resultados

O estudo comparativo das soluções determinadas pelos valores das taxas de transferência nos SBRF de ambos os tipos é realizado retirando os valores $\lambda = 0$ e $\lambda = 1$. O valor $\lambda = 0$ significa que nenhum indivíduo assintomático passa a ser sintomático no intervalo de tempo de seis anos, e isto não acontece em geral. Já $\lambda = 1$ é retirado porque para essa taxa todos os indivíduos estariam na fase sintomática da doença, o que também em geral não ocorre, como mostra a figura 1.

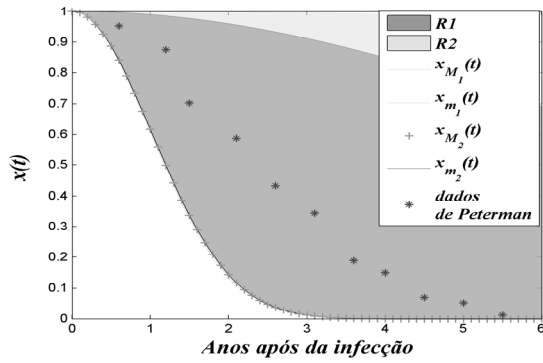


Figura 11: As regiões limitadas por x_{M_1} e x_{m_1} da solução $x(t)$ do modelo (4.8) para as taxas de transferência obtidas pelos dois métodos: em cinza claro as geradas pelo tipo 1 e em cinza escuro as do tipo 2 e os dados de (Peterman et al., 1985).

Como a solução analítica de $x(t)$ em (4.6) dada em (4.8) é decrescente com respeito a λ , temos que, todas as soluções determinadas pelos valores obtidos de λ relativas ao SBRF do tipo 1 estão entre as soluções $x_{M_1}(t)$ e $x_{m_1}(t)$, determinadas pelas taxas máxima M_1 e mínima m_1 , respectivamente.

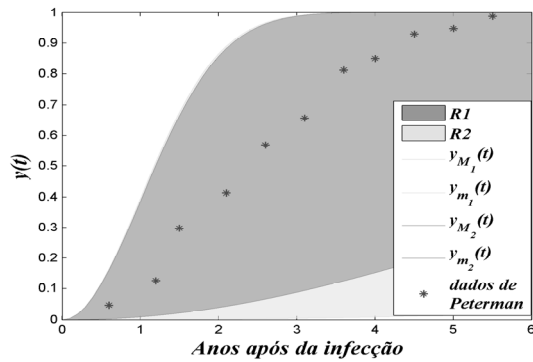


Figura 12: As regiões de abrangência da solução $y(t)$ do modelo (4.8) para as taxas de transferência obtidas pelos dois métodos: em cinza claro as geradas pelo tipo 1 e em cinza escuro as do tipo 2 e os dados de Peterman et al. (1985).

Desta forma, todas as soluções estão contidas em uma região limitada

entre $x_{M_1}(t)$ e $x_{m_1}(t)$, mostrada na figura 11.

Da mesma forma, temos que as soluções determinadas pelos valores obtidos de λ relativas ao SBRF do tipo 2 estão entre as soluções $x_{M_2}(t)$ e $x_{m_2}(t)$, determinadas pelas taxas máxima M_2 e mínima m_2 em (4.8), respectivamente. Dessa forma, todas soluções estão contidas em uma região limitada entre $x_{M_2}(t)$ e $x_{m_2}(t)$, mostrada na figura 11. Observe que a região cinza claro contém também a região cinza escuro. Nas simulações realizadas neste estudo os valores de $M_1 = 0.9992$, $m_1 = 0.001$, obtidas através SBRF do tipo 1 e $M_2 = 0.9684$ e $m_2 = 0.020$, obtidas através SBRF do tipo 2.

Para a solução analítica de $y(t)$ em (4.6) dada em (4.8) é crescente com respeito a λ , todas as soluções determinadas pelos valores obtidos de λ com respeito ao SBRF do tipo 1 estão entre as soluções $y_{m_1}(t) = 1 - x_{m_1}(t)$ e $y_{M_1}(t) = 1 - x_{M_1}(t)$, determinadas pelas taxas máxima M_1 e mínima m_1 , respectivamente. Analogamente, todas as soluções estão contidas em uma região limitada entre $y_{m_1}(t)$ e $y_{M_1}(t)$, mostrada na figura 12.

Da mesma forma, temos as soluções determinadas pelos valores obtidos de λ estão entre as soluções $y_{M_2}(t)$ e $y_{m_2}(t)$, determinadas pelas taxas máxima M_2 e mínima m_2 relativas ao SBRF do tipo 2 em (4.8), respectivamente. Todas soluções estão contidas em uma região limitada entre $y_{m_2}(t)$ e $y_{M_2}(t)$, mostrada na figura 12. Observe que a região cinza claro contém a região cinza escuro.

6. Conclusões

Recentemente os SBRF do tipo 2 utilizando o método de redução tipo 1 tem demonstrado maior capacidade de modelar e minimizar os efeitos das incertezas do que os do tipo 1, como comprovado através de experimentos numéricos por Wu e Nie (2011). Inspirados nessas afirmações é desenvolvido um estudo comparativo dos sistemas baseados em regras fuzzy do tipo 1 e tipo 2 aplicado ao modelo de transferência de assintomático para sintomático, onde a taxa de transferência é considerada como um número fuzzy de tipo 1 e depois do tipo 2 intervalar.

Como conclusão da comparação das soluções dos dois métodos, é observado que a taxa de transferência de assintomático para sintomático obtida através do SBRF do tipo 2 ($R2$) é mais precisa. Isto é, no sentido que a região $R2$ está contida na correspondente região do tipo 1 ($R1$) e as duas contém os dados obtidos através de integração numérica (Peterman et al., 1985), como

mostram as figuras 11 e 12. Porém, uma propriedade a destacar é que a $R2$ tem uma área menor que a $R1$, o que mostra maior precisão por estar mais próxima dos dados reais.

Agradecimentos

O terceiro autor agradece o CNPq (processo nº 306872/2009- 9) e a primeira autora agradece o CNPq pelo auxílio financeiro para a realização do trabalho.

Referências

- Anderson, R., Medley, G. F., May, R. M., e Johnson, A. M. (1986). A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, 3:229–263.
- Coutinho, F., Lopez, L., Burattini, M., e Massad, E. (2001). Modelling the natural history of HIV infection in individuals and its epidemiological implications. *Bulletin of Mathematical Biology*, **63**:1041–1062.
- 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.
- Karnik, N. N., Mendel, J. M., e Liang, Q. (1999). Type 2 fuzzy logic systems. *IEEE Trans. on Fuzzy Systems*, 7:643 – 658.
- Mendel, J. (2001). *Uncertain Rule-Based Fuzzy Logic Systems: Introduction and New Directions*. Prentice-Hall, Upper - Saddle River, NJ.
- Murray, J. (1990). *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, Berlin.
- Perelson, A. e Nelson, P. (1999). Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, **41**:3–44.
- Peterman, T., Drotman, D., e Curran, J. (1985). Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome AIDS. *Epidemiology Reviews*, **7**:7–21.

- Rizol, P. M. S. R., Mesquita, L., e Saotome, O. (2011). Lógica fuzzy tipo 2. *Revista SODEBRAS*, 6:27 – 46.
- Saag, M. (1995). Diagnóstico laboratorial da AIDS presente e futuro. In Sande, M. e P.A. Volberding, editors, *Tratamento Clínico da AIDS*, páginas 27–43. Revinter, 3rd edição.
- Wu, D. e Nie, M. (2011). Comparison and practical implementation of type-reduction algorithms for type-2 fuzzy sets and systems. In *Proc. IEEE Intl Conf. on Fuzzy Systems*, Taipei, Taiwan.
- Zadeh, L. A. (1975). The concept of a linguistic variable and its application to approximate reasoning-1. *Inform. Sci.*, 8:199 – 249.