

# Um Estudo de Sistema com Retardamento Incerto para Evolução do HIV com Tratamento

**Rosana S. M. Jafelice\***

Faculdade de Matemática, UFU  
38408-100, Uberlândia, MG  
E-mail: rmotta@ufu.br,

**Laécio C. Barros†**

DMA, IMECC, UNICAMP  
13083-859, Campinas, SP  
laeciocb@ime.unicamp.br,

**Rodney C. Bassanezi**

Centro de Matemática, Computação e Cognição, UFABC  
09210-170, Santo André, SP  
E-mail: rodney@ime.unicamp.br.

**Resumo:** *O objetivo deste trabalho é apresentar um processo para obter a solução ou fluxo de um sistema fuzzy [5]. Tal fluxo pode ser interpretado como uma faixa de graduações do declínio do HIV (vírus de imunodeficiência humana) 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. O tratamento com terapia anti-retroviral nas infecções do HIV causa rápida redução na carga viral do plasma, que apresenta várias fases e fornece informações importantes da replicação do vírus. O modelo determinístico da dinâmica do vírus com retardamento descrito neste trabalho foi introduzido em [2]. A ferramenta matemática que fornece o fluxo fuzzy para o declínio do HIV é uma combinação da solução de um sistema de equações diferenciais com retardamento e do que se obtém com o uso da teoria dos conjuntos fuzzy como proposto em [5]. Neste trabalho estamos considerando o*

*retardo como um parâmetro fuzzy. A solução gráfica ilustra de forma adequada o declínio da carga viral quando o tratamento com terapia anti-retroviral inicia.*

## Introdução

A AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) tornou-se um problema mundial de saúde. Em países onde o controle da AIDS é pequeno, ou inexistente, como, por exemplo, alguns da África, a população HIV positiva 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 [7]. O grande ganho de sobrevivência dos pacientes de AIDS no País deve-se à introdução da terapia anti-retroviral de alta potência HAART (Highly Active Anti Retroviral Treatment) na rede pública nacional. 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 sumariza os resultados de estudos clínicos, uma ilustração esquemática das diferentes fases do declínio viral após o tratamento *in vivo* [2]. 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

\*bolsista de Pós-Doutorado Júnior/CNPq - processo nº 152068/2007-4

†suporte financeiro: FAPESP e CNPq - processo nº 307890/2006-6

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 [2], considerando que a terapia anti-retroviral é 100% efetiva, introduzimos o retardo  $\tau$  como um número fuzzy, onde o grau de pertinência 1 é atingido em  $\tau = 12\text{h}$ . A solução 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.

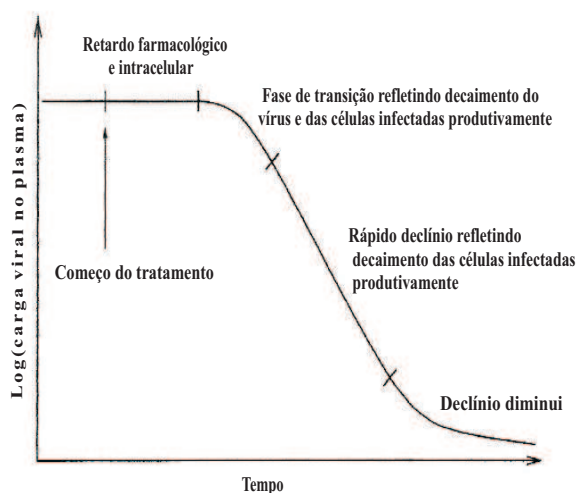


Figura 1: Ilustração esquemática das diferentes fases do declínio do vírus no plasma após tratamento com anti-retrovirais [2].

## Modelo via Equações Diferenciais

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,  $v(t)$  [2]. Numa primeira aproximação

de uma dinâmica verdadeira, um influxo constante  $\lambda$  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 especificado mais tarde em detalhes. Com estas suposições, temos o seguinte sistema de equações diferenciais como modelo matemático:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t) \quad (1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t)x(t)v(t) - ay(t) \quad (2)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t) \quad (3)$$

Para incorporar a fase intracelular do ciclo de vida dos vírus, [2] assume que a produção de vírus apresenta um atraso  $\tau$ , 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  $t$ . Em [2] 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:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda - dx(t) - \beta(t)x(t)v(t) \quad (4)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = \beta(t - \tau)x(t - \tau)v(t - \tau)e^{-\tilde{a}\tau} - ay(t) \quad (5)$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = k(t)y(t) - uv(t) \quad (6)$$

Em (5) tem-se uma ‘equação diferencial com retardamento  $\tau$ ’. 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 para derivar soluções analíticas simples. O estado estável não trivial do sistema é dado por:

$$\begin{aligned} x_0 &= \frac{au}{\beta k} e^{\tilde{a}\tau} \\ y_0 &= \frac{\lambda}{a} e^{\tilde{a}\tau} - \frac{du}{\beta k} \\ v_0 &= \frac{ky_0}{u} \end{aligned} \quad (7)$$

onde  $\beta$  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. (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. (4) e (5) permanecem válidas se substituirmos  $v$  por  $v_I$ .

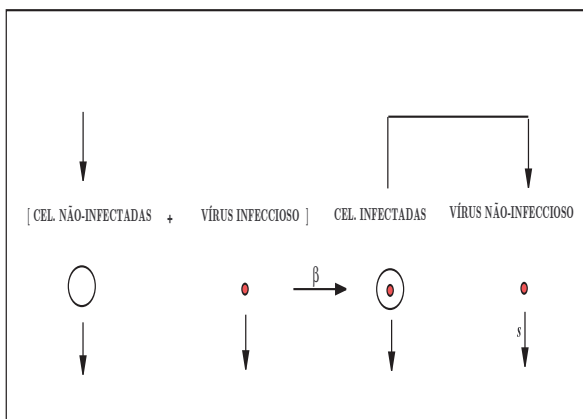


Figura 2: Esquema para o inibidor da protease do HIV [4].

Em [2] 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  $x(t) = x_0$  e exponencialmente declinando  $v_I(t)$ , a eq. (5) é resolvida por:

$$y(t) = \frac{y_0}{a-u} [ae^{-u(t-\tau)} - ue^{-a(t-\tau)}] \quad \text{para } t > \tau. \quad (8)$$

Da eq. (6), a evolução do tempo do vírus livre é dada então por  $v(t) = v_0$  para  $0 < t \leq \tau$  e

$$\begin{aligned} v(t) &= v_0 e^{-u(t-\tau)} + \frac{uv_0}{a-u} \frac{u}{a-u} [e^{-a(t-\tau)} - e^{-u(t-\tau)}] \\ &\quad + \frac{uv_0}{a-u} \{a(t-\tau)e^{-u(t-\tau)}\} \quad \text{para } t > \tau. \end{aligned} \quad (9)$$

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 [2], 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.

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 sumariza os dados clínicos.

## Modelo Fuzzy

A partir da solução (9) do sistema de equações diferenciais com retardamento, definido em eq. (4) a (6), consideramos o retardamento  $\tau$  como um parâmetro fuzzy [5] e extensão de Zadeh [6], ilustrado na Figura 5. No caso, escolhemos como número fuzzy triangular [3] que varia de 2/24 por dia até 24/24 por dia, tendo pertinência máxima em 12/24 por dia.

Para obter a região do declínio do vírus em função do tempo, quando o parâmetro é

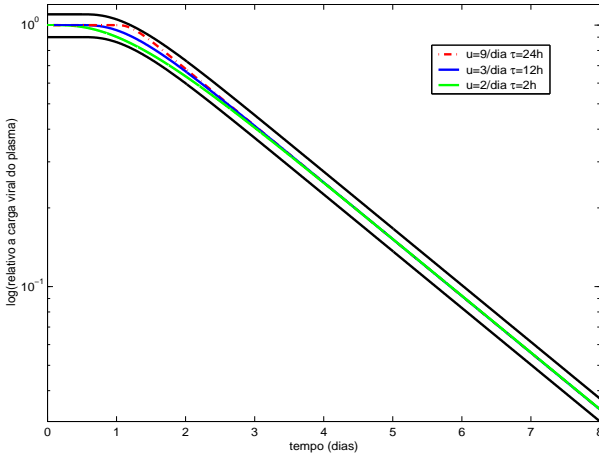


Figura 3: Parâmetro de sensibilidade do modelo do inibidor da protease (9). O parâmetro  $a$  é fixo ( $a = 0.5/dia$ ), por um outro lado  $u$  e  $\tau$  variam. As duas linhas estreitas representam 10% de desvio da solução média, para ilustrar medidas de erros esperadas.

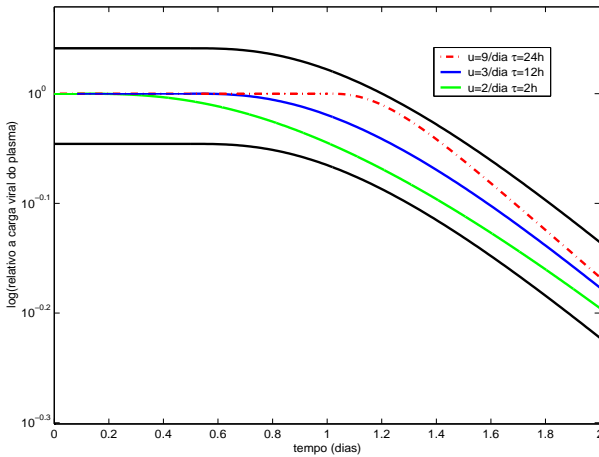


Figura 4: Faixa de declínio do HIV com tratamento de inibidor de protease.

fuzzy, o Princípio da Extensão de Zadeh é empregado, Figura 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

$$u_B(y) = \sup_{\{x:f(x)=y\}} u_A(x) \quad (10)$$

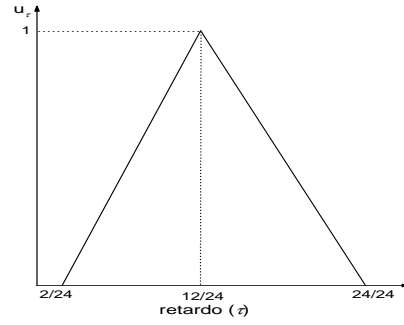


Figura 5: Parâmetro fuzzy ( $\tau$ ).

como é ilustrado na Figura 6.

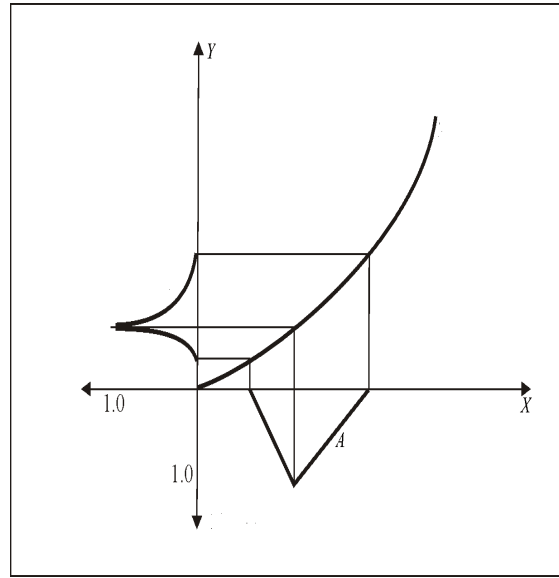


Figura 6: Princípio de extensão de Zadeh [9].

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.

A equação (9) é simulada para os parâmetros:

- $u = 9/dia$  e  $\tau = 24/24$  por dia.
- $u = 3/dia$  e  $\tau = 12/24$  por dia.
- $u = 2/dia$  e  $\tau = 2/24$  por dia.

sendo que cada equação recebe o grau de pertinência do número fuzzy, respectivamente [5], como mostra Figura 5.

A Figura 7 mostra a evolução do declínio da carga viral quando o tempo varia de 0 a 8 dias.

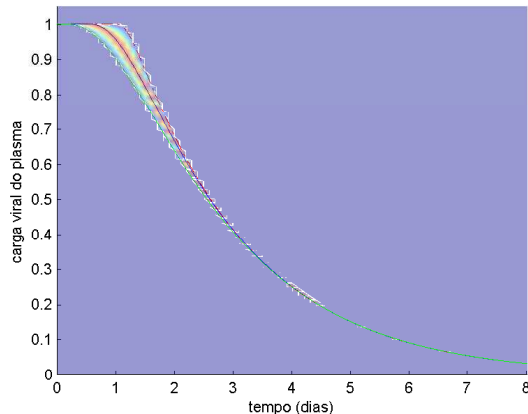


Figura 7: Solução da carga viral fuzzy para  $t$  variando de 0 a 8 dias.

A Figura 8 apresenta a solução gráfica do modelo fuzzy, onde as cores se aproximando do vermelho mostram o grau de pertinência se aproximando de 1.

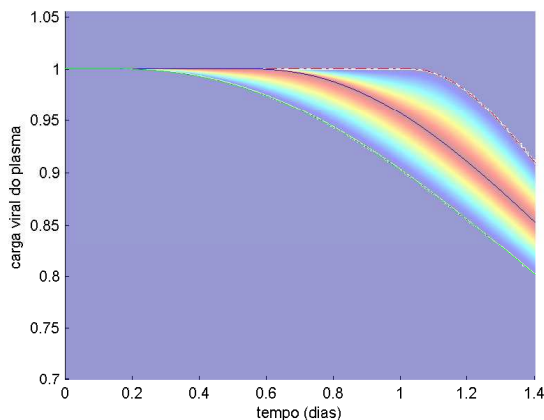


Figura 8: Solução da carga viral fuzzy para  $t$  variando de 0 a 1.4 dias.

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

## Discussão dos Resultados e Conclusão

Ainda que o decaimento da carga viral em

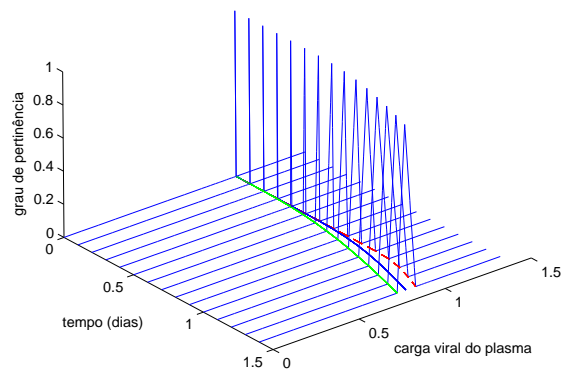


Figura 9: Grau de pertinência da carga viral para cada instante  $t$ .

resposta ao tratamento apresenta padrão similar para os indivíduos, o estudo na fase inicial do tratamento é importante, 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 [1]. Este fato pode ser observado na Figura 7.

O trabalho de Herz et al. [2] mostra que um retardo intracelular pode afetar o tamanho da faixa observada na Figura 4. Tal retardo é a diferença entre o início da terapia e o decaimento do vírus no plasma. A Figura 8, além de pre-conizar o fato descrito anteriormente, fornece curvas com diferentes graus de possibilidades de ocorrerem. Os graus de pertinência das curvas são representados pelas cores, a medida que as cores se aproximam do vermelho o grau de pertinência se aproxima de um.

Nelson et al. [8] afirmam a necessidade de explorar os efeitos de diferentes tipos de retardo. Neste trabalho seguimos as sugestões citadas anteriormente e sugerimos 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.

O fluxo fuzzy é constituído de trajetórias determinísticas cada qual com um grau de pertinência ao fluxo. Desta forma, é possível calcular um valor esperado fuzzy (FEV), que produz uma curva média a qual pode representar

o fenômeno como um todo.

## Referências

- [1] A.S. Perelson, P. Essunger, Y. Cao, M. Vesanen, A. Hurley, K. Saksela, M. Markowitz e D.D. Ho, Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy, *Nature*, 387, 188-191, 1997.
- [2] A.V.M. Herz, S. Bonhoeffer, R.M. Anderson, R.M. May e M.A. Nowak, Viray dynamics *in vivo*: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay (Medical Sciences) pp. 7747 - 7251, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1996.
- [3] L.C. Barros e R.C. Bassanezi, “Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática”, Coleção IMECC, Textos Didáticos, vol.5, Campinas, Brasil, 2006.
- [4] M.A. Nowak, The mathematical biology of human infections, *Conservation Ecology*, 3:12, 1999.
- [5] M.T. Mizukoshi, “Estabilidade de Sistemas Dinâmicos Fuzzy”, Tese de Doutorado, IMECC-UNICAMP, 2004.
- [6] R.M. Jafelice, “Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta”, Tese de Doutorado, FEEC-UNICAMP, 2003.
- [7] Política Brasileira de AIDS, [http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_94\\_02.pdf](http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_94_02.pdf). Acesso: 11 de junho de 2008.
- [8] P.W. Nelson, J.D. Murray e A.S. Perelson, A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay, *Mathematical Biosciences*, 163, 201-215, 2000.
- [9] W. Pedrycz e F. Gomide, “An Introduction to Fuzzy Sets: Analysis and Design”, MIT Press, Cambridge, EUA, 1998.