

LAURA ALEJANDRA HERRERA PINZÓN

Estudo da Estabilidade de um Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares dependendo do Tratamento Antirretroviral



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MATEMÁTICA

2023

LAURA ALEJANDRA HERRERA PINZÓN

Estudo da Estabilidade de um Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares dependendo do Tratamento Antirretroviral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de **MESTRE EM MATEMÁTICA**.

Área de Concentração: Matemática.

Linha de Pesquisa: Matemática Aplicada.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Sueli da Motta Jafelice.

UBERLÂNDIA-MG

2023

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

P661 Pinzón, Laura Alejandra Herrera, 1996-
2023 Estudo da Estabilidade de um Modelo da Dinâmica do HIV
com Parâmetros Intervalares dependendo do Tratamento
Antirretroviral [recurso eletrônico] / Laura Alejandra
Herrera Pinzón. - 2023.

Orientadora: Rosana Sueli da Motta Jafelice.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Matemática.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.352>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Matemática. I. Jafelice, Rosana Sueli da Motta,
1964-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Matemática. III. Título.

CDU: 51

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA****Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Matemática**

Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 1F, Sala 1F 160 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902

Telefone: (34) 3239-4209/4154 - www.posgrad.famat.ufu.br - pgmat@famat.ufu.br

**ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO**

Programa de Pós-Graduação em:	Matemática				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 110, PPGMAT				
Data:	27 de julho de 2023	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:30
Matrícula do Discente:	12112MAT006				
Nome do Discente:	Laura Alejandra Herrera Pinzón				
Título do Trabalho:	Estudos da Estabilidade de um Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares dependendo do Tratamento Antirretroviral				
Área de concentração:	Matemática				
Linha de pesquisa:	Matemática Aplicada				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Estudo das Incertezas em Modelos Matemáticos via Conjuntos Fuzzy do Tipo 1 e do Tipo 2 Intervalar				

Reuniu-se na Sala Multiuso da Biblioteca (Campus Santa Mônica) da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Matemática, assim composta: Professores(as) Doutores(as): Marina Tuyako Mizukoshi- UFG; Santos Alberto Enriquez Remigio- FAMAT/UFU e Rosana Sueli da Motta Jafelice - FAMAT/UFU, orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dr(a). Rosana Sueli da Motta Jafelice, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir a senhora presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando a candidata:

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Rosana Sueli da Motta Jafelice, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/07/2023, às 16:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marina Tuyako Mizukoshi, Usuário Externo**, em 27/07/2023, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Santos Alberto Enriquez Remigio, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/07/2023, às 17:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4675251** e o código CRC **BA8457ED**.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha mãe, Martha Pinzón e à minha avó, Maria Avendaño, que fizeram sempre o impossível para me apoiar e por quem sou a pessoa que sou hoje.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me guiado e abençoado neste caminho e por ter propiciado em minha vida tantas pessoas maravilhosas que me acompanharam nesta caminhada e que foram fundamentais para a conclusão deste mestrado.

Primeiramente, gostaria de expressar a minha gratidão à minha mãe, Martha Pinzón, minha avó, Maria Avendaño e as minhas duas irmãs (Martha e Cindy) pelo amor e apoio incondicional que sempre me deram reconhecendo que, sem elas nada teria sido possível.

Agradeço também a minha maravilhosa orientadora a Profa. Dra. Rosana Sueli da Motta Jafelice que é inspiração para mim por ser uma mulher forte, inteligente, criativa e empoderada. Expresso minha gratidão por sua paciência, apoio e confiança que colocou nas minhas capacidades para o desenvolvimento deste trabalho. Fico grata de ter conhecido um ser humano tão completo e considero enriquecedora e uma honra ter sido a sua orientada e filha importada.

Agradeço ao Prof. Dr. Marcos Antônio da Câmara pelo seu apoio, colaboração e disposição no desenvolvimento desta pesquisa pois seus aportes foram relevantes e enriquecedores.

Manifesto a minha gratidão ao Prof. Dr. Alonso Sepulveda, Juliana Bueno e filhos, que considero a minha família, agradeço por ter me acolhido, apoiado, fortalecido e guiado.

Estendo meus mais sinceros agradecimentos a meus amigos e colegas Daniela Bermúdez, Giselle León, Daniel Herrera Susa e Felipe Diniz que me apoiaram e cuidaram de mim nos momentos que eu mais precisei.

Agradeço também todas as pessoas que me acolheram neste país e que de formas diversas me ajudaram a desenvolver e encontrar em mim aptidões que nunca imaginei ter. Gostaria de reconhecer a valiosa amizade e apoio da Janete Santos da Silva, Polyanna Medeiros, Ariane Alves e Agatha Gama e Vivian França, extraordinárias e mulheres empoderadas dotadas de talentos maravilhosos que iluminaram os meus dias e viraram objeto de minha admiração e inspiração para não desistir e me fortalecer com cada dia. Expresso meus agradecimentos também ao Luiz Maurício Fiel quem tem me acompanhado e apoiado na finalização desta fase a quem admiro pela sua dedicação, disciplina e profissionalismo. Fico eternamente agradecida com vocês pelo carinho e cuidados, pois tem feito do Brasil uma experiência enriquecedora e memorável.

A Universidade Distrital Francisco José de Caldas (Bogotá Colombia) desempenhou um papel fundamental em minha formação profissional e me deu as ferramentas básicas para ser uma matemática e onde tive a honra de trabalhar com o Prof. Carlos Orlando Ochoa Castillo,

pessoa excepcional.

Agradeço à UFU e aos seus professores que tem me guiado com paciência e dedicação ao longo do caminho da aprendizagem. Agradeço a Universidade por fornecer um ambiente acadêmico estimulante, onde fui desafiada a superar meus limites.

Agradeço à CAPES, pelo suporte financeiro durante a realização dos meus estudos de mestrado.

Finalmente, quero enfatizar a relevância e importância de fortalecer a participação das mulheres na ciência, em particular, na matemática, com o intuito de construir uma sociedade equitativa e diversa.

PINZÓN, L. A. P. *Estudo da Estabilidade de um Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares dependendo do Tratamento Antirretroviral*. 2023. 80 p. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG.

Resumo

O objetivo do trabalho é o de analisar a estabilidade de um modelo microscópico para a dinâmica do *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) com tratamento antirretroviral e dois parâmetros intervalares. No modelo são consideradas as seguintes variáveis: as células dos linfócitos T CD4+ infectadas e não infectadas, o vírus livre e as células linfócitos T citotóxicas CD8+ (CTL). O tratamento antirretroviral influencia diretamente a taxa de infecção do linfócito T CD4+ pelo vírus (β) e a taxa de reprodução do vírus (k). Nesta abordagem a estabilidade é analisada via aritmética intervalar restrita. Inicialmente, o estudo da estabilidade é realizado considerando β como parâmetro intervalar e é reescrito como função de θ_1 , $0 \leq \theta_1 \leq 1$. Na literatura são determinados os intervalos de variação de β e de k quando a terapia antirretroviral é considerada. O estudo da estabilidade do sistema para β intervalar foi realizado com o valor de k sendo o ponto médio do intervalo $[0.0625, 0.2]$. Os critérios utilizados para a análise da estabilidade são os de Routh-Hurwitz e os sinais dos autovalores do polinômio característico dependendo da variação de β . Posteriormente, é estudada a ampliação dos valores de k , a partir do ponto médio, considerando este parâmetro intervalar em função de θ_2 , $0 \leq \theta_2 \leq 1$. Para a análise do fenômeno biológico com tratamento antirretroviral foi construído um Sistema Baseado em Regras Fuzzy (SBRF) com as variáveis de entrada sendo a adesão ao tratamento pelos indivíduos HIV soropositivos e a potência do medicamento administrado ao indivíduo. As variáveis de saída do SBRF são θ_1 e θ_2 , que determinam as taxas de infecção do linfócito T CD4+ pelo vírus e a de reprodução do vírus, respectivamente. Os resultados obtidos são compatíveis com as informações da literatura quando os indivíduos HIV soropositivos recebem tratamento antirretroviral.

Palavras-chave: Conjuntos Fuzzy, Sistemas Baseados em Regras Fuzzy, Estabilidade, Intervalos Restritos, Aritmética Intervalar.

PINZÓN L. A. H. *Study of an HIV Dynamics Model Stability with Interval Parameters Depending on Antiretroviral Treatment*. 2023. 80 p. M. Sc. Dissertation, Federal University of Uberlândia, Uberlândia-MG.

Abstract

The aim of this work is to analyze the stability of a microscopic model for the dynamics of *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) with antiretroviral treatment and two interval parameters. The model considers the following variables: infected and uninfected CD4+ T lymphocytes, free virus and CD8+ cytotoxic T lymphocytes (CTL). Antiretroviral treatment directly influences the infection rate of CD4+ T lymphocytes by the virus (β) and the reproduction rate of virus (k). In this approach, stability is analyzed via restricted interval arithmetic. Initially, the stability study is carried out considering β as an interval parameter and is rewritten as a function of θ_1 , $0 \leq \theta_1 \leq 1$. In the literature, the variation intervals of β and k are determined when antiretroviral therapy is considered. The study of the stability of the system for the β interval was carried out with the value of k being the midpoint of the interval $[0.0625, 0.2]$. The criteria used for the stability analysis are the Routh-Hurwitz criteria and the signs of the eigenvalues of the characteristic polynomial depending on the variation of β . Subsequently, the expansion of the values of k is studied, starting from the midpoint, considering this interval parameter as a function of θ_2 , $0 \leq \theta_2 \leq 1$. For the analysis of the biological phenomenon with antiretroviral treatment, a Fuzzy Rule-Based System (FRBS) was constructed with the input variables being adherence to treatment by HIV-seropositive individuals and the potency of the drug administered to the individual. The FRBS output variables are θ_1 and θ_2 , which determine the infection rate of CD4+ T lymphocyte by the virus and reproduction rate of virus, respectively. The results obtained are consistent with information in the literature when HIV-seropositive individuals receive antiretroviral treatment.

Keywords: Fuzzy Sets, Fuzzy Rule-Based System, Stability, Constraint Interval, Interval Arithmetic.

Lista de Figuras

1	História Natural do HIV (JAFELICE, 2003).	2
2	Ciclo de vida do HIV (PFITSCHER; SPRINZ; LARENTIS, 2014).	3
1.1	Nó assintoticamente estável.	9
1.2	Nó instável.	9
1.3	Ponto de Sela.	10
1.4	Centro.	11
1.5	Foco estável e instável.	11
1.6	Nós Impróprios.	12
1.7	Nós estável e instável.	12
2.1	Conjunto fuzzy dos números naturais próximos a zero.	22
2.2	Função de pertinência de jovens.	24
2.3	Funções de pertinência.	25
2.4	Operações com subconjuntos fuzzy.	25
2.5	Exemplos de s-normas.	27
2.6	Exemplos de t-normas.	28
2.7	α -níveis: $[A]^\alpha$ e $[A]^0 \neq U$ com $0 \leq \alpha \leq 1$.	30
2.8	Número fuzzy triangular.	31
2.9	Número fuzzy trapezoidal.	32
2.10	Número fuzzy em forma de sino.	33
2.11	Sistemas baseados em regras fuzzy (INONAN, 2019).	34
2.12	Método de Mamdani com composição <i>max - min</i> (INONAN, 2019).	36
3.1	Solução numérica do sistema sem tratamento.	50
4.1	Evolução das células não infectadas do linfócitos T CD4+ e do CTL com respeito a θ_1 .	53
4.2	T CD4+ $\times$ CTL.	54
4.3	Gráficos da parte real dos autovalores de $p_1(\theta_1, \gamma)$ para $[\beta] = [0.1, 1]$.	56
4.4	Coefficientes de $p_1(\theta_1, \gamma)$ para $\beta = [0.1, 1]$.	57
4.5	Gráfico dos diferentes $\beta(\theta_1, \underline{\beta})$ gerados com a escolha do $\underline{\beta}$.	58
4.6	Condições do Critério Routh-Hurwitz pela variação do $\underline{\beta}$.	59
4.7	Parte real dos autovalores do polinômio $p_1(\theta_1, \gamma)$ pela variação do $\underline{\beta}$.	60
4.8	Projeções das aproximações das soluções obtidas.	61

4.9	Coordenadas das soluções obtidas para $0 \leq \theta_1 \leq 1$ em $\mathbb{R}^3$.	61
4.10	Coordenadas de $\mathcal{P}_1$ em relação a θ_1 e θ_2 com $\epsilon = 0.06875$.	64
4.11	Coeficientes com $\underline{\beta} = 0.1$, $\epsilon = 0.06875$, θ_1 e θ_2 variando.	66
4.12	Parte real dos autovalores com $\underline{\beta} = 0.1$, $\epsilon = 0.06875$, θ_1 e θ_2 variando.	66
4.13	Projeções das aproximações das soluções obtidas.	67
5.1	Funções de pertinência das variáveis de entrada e saída.	70
5.2	$R_0(\theta_1, \theta_2)$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$.	71
5.3	Regras do SBRF para $A = 0.127$ e $M = 0.854$.	72
5.4	Soluções do sistema (5.1) para os casos em que $A = 0.127$ e $M = 0.854$ (em preto) e $A = 1$ e $M = 0.88$ (em vermelho) e o eixo das células T CD4+ não infectadas estão na escala $\log$.	73

Lista de Tabelas

2.1	Filhos e graus de organização.	23
2.2	União, intersecção e complementar dos conjuntos A e B.	26
3.1	Caracterização dos pontos de equilíbrios.	48
5.1	Regras fuzzy para θ_1 .	70
5.2	Regras fuzzy para θ_2 .	70

Sumário

Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xii
Introdução	1
1 Estabilidade de Sistemas Dinâmicos Autônomos	6
1.1 Sistema Dinâmico	6
1.2 Sistemas Autônomos Lineares: Estudo Qualitativo no Plano	7
1.2.1 Pontos de Equilíbrio ou Singularidades	7
1.3 Sistemas Lineares Autônomos Bidimensionais	8
1.4 Sistemas Autônomos Quase Lineares	13
1.5 Critérios para a Análise da Estabilidade	15
1.5.1 Condições de Critério de Routh-Hurwitz para $n = 4$	15
2 Aritmética Intervalar e Teoria dos Conjuntos Fuzzy	17
2.1 Teoria Intervalar	17
2.1.1 Aritmética Intervalar Padrão	17
2.1.2 Aritmética Intervalar Restrita	18
2.2 Teoria de Conjuntos Fuzzy	20
2.2.1 Subconjuntos Fuzzy	20
2.2.2 Representação de Conjuntos Fuzzy	22
2.2.3 Conjuntos de Dados Discretos	22
2.2.4 Conjuntos de Dados Contínuos	23
2.2.5 Operações entre Conjuntos Fuzzy	24
2.2.6 Normas Triangulares	26
2.2.7 α -níveis de um Conjunto Fuzzy	28
2.2.8 Números Fuzzy	30
2.2.9 Sistemas Baseados em Regras Fuzzy	33
2.2.10 Método de Mamdani	35

3 Estabilidade do Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Escalares	37
3.1 Modelo Clássico	37
3.2 Pontos de Equilíbrio do Sistema	38
3.3 Análise da Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio	40
3.3.1 Resumo do comportamento	47
3.4 Solução Numérica para Parâmetros Escalares	49
4 Estabilidade do Modelo para a Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares	51
4.1 Modelo com um Parâmetro Intervalar	51
4.1.1 Conjuntos de Pontos de Equilíbrio	52
4.1.2 Estudo da Estabilidade do Sistema	54
4.1.3 Soluções do Sistema	60
4.2 Modelo com dois Parâmetros Intervalares	62
4.2.1 Conjuntos de Pontos de Equilíbrio	63
4.2.2 Estudo da Estabilidade do Sistema	65
4.2.3 Soluções do Sistema	67
4.3 Considerações Finais	68
5 Teoria Fuzzy Aplicada na Dinâmica do HIV com Tratamento Antirretroviral via Parâmetros Intervalares	69
5.1 Sistema Baseado em Regras Fuzzy para o Modelo	69
5.2 Estudo do Tratamento Antirretroviral de Dois Indivíduos HIV Soropositivos	71
6 Considerações Finais	75
Referências Bibliográficas	77

Introdução

A história da humanidade é marcada por grandes epidemias e pandemias, que afetam as sociedades em períodos variados. A pandemia do *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) foi detectada na década de 80, quando alguns médicos americanos começaram a observar que haviam grupos de pacientes com doenças pouco comuns. Em 1981 os primeiros casos foram diagnosticados em New York e na Califórnia, mas foi denominada *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) somente um ano depois (REDACCIÓN NATIONAL GEOGRAPHIC, 2023). Segundo UNAIDS (2022), nos últimos dois anos e meio, as pandemias de AIDS e de COVID-19, juntamente com outras crises econômicas e humanitárias, colocou a resposta global ao HIV sob ameaça crescente. O progresso global de combate dos casos de HIV está diminuindo em vez de acelerar: os últimos dados coletados pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) mostram que, apesar das novas infecções pelo HIV terem caído globalmente em 2021, a queda foi de apenas 3,6% em relação a 2020, a menor redução anual desde 2016. Todos os dias, quatro mil pessoas, dentre elas, 1,1 mil jovens de 15 a 24 anos, são infectadas pelo HIV. Se as tendências atuais continuarem, 1,2 milhão de pessoas estarão infectadas pelo HIV até 2025, três vezes maior do que a meta, que era de 370 mil novas infecções. Acredita-se que é necessário intensificar uma campanha global contra o HIV.

O HIV é um retrovírus que ataca o sistema imunológico do indivíduo infectado e é classificado na subfamília dos *Lentiviridae*. O sistema imunológico é a defesa natural do nosso corpo contra micro-organismos infecciosos, como bactérias, vírus e fungos capazes de invadir nosso corpo. Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2022), o HIV ataca o sistema imunológico, responsável por defender o organismo de doenças. As células mais atingidas são os linfócitos T CD4+, pois o vírus altera o *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dessa célula e posteriormente faz cópias de si mesmo. Depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outras células para continuar a infecção. Um indivíduo HIV soropositivo não necessariamente evolui para sintomáticos. Há muitas pessoas HIV soropositivas que vivem anos sem apresentar sintomas e sem desenvolver a doença. No entanto, podem transmitir o vírus a outras pessoas pelas relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas contaminadas ou de mãe para filho durante a gravidez e a amamentação, quando não tomam as devidas medidas de prevenção. Os vírus da subfamília dos *Lentiviridae* compartilham algumas propriedades comuns: período de incubação prolongado antes do surgimento dos sintomas da doença, infecção das células do sangue e do sistema nervoso e supressão do sistema imune.

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (2017), as manifestações do HIV sem tratamento antirretroviral, podem ser divididas em três fases:

- *Infecção na fase aguda (de 0 a 4 semanas):* É o tempo entre a infecção e o surgimento dos primeiros sinais e sintomas da doença. Nesse período, o indivíduo pode apresentar hipertermia (febre), sudorese (suor), cefaleia (dor de cabeça), fadiga (cansaço), faringite (dor de garganta), exantemas (manchas vermelhas no corpo), gânglios linfáticos aumentados e um leve prurido (coceira).
- *Fase assintomática ou de latência clínica:* Ocorre após a fase aguda, e geralmente não apresenta sinais e sintomas, embora o HIV esteja se multiplicando no organismo. A duração dessa fase é em média de 8 a 10 anos, podendo variar de indivíduo para indivíduo.
- *AIDS:* Na fase sintomática da infecção, o indivíduo começa a ter sinais e sintomas de doenças que são secundárias devido ao enfraquecimento do sistema imunológico. Esses sinais e sintomas variam de acordo com o agente causador da infecção oportunista e podem incluir fadiga não habitual, perda de peso, suor noturno, inapetência (falta de apetite), diarreia, alopecia (queda de cabelo), xerodermia (pele seca), entre outros.

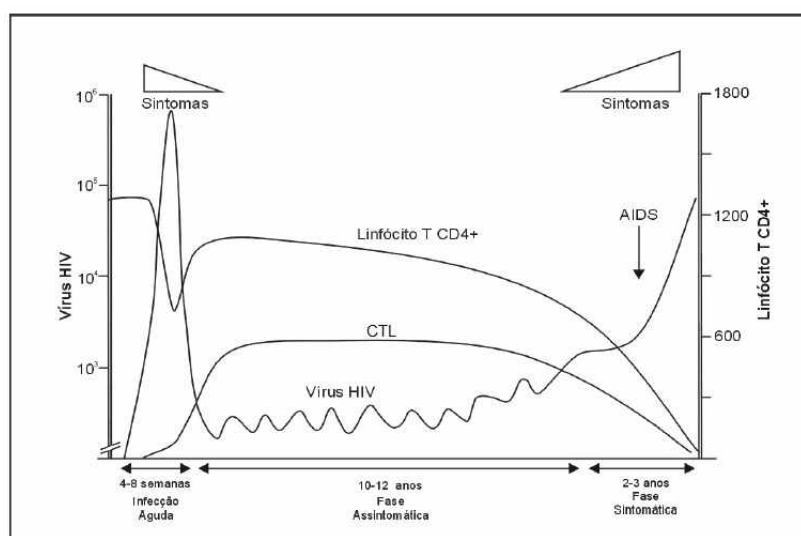


Figura 1: História Natural do HIV (JAFELICE, 2003).

Em 1996, em Vancouver, pesquisadores da 11^a Conferência Internacional de AIDS introduziram o conceito de *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART). Este regime requer que as pessoas com HIV tomem uma combinação de pelo menos três medicamentos diariamente. Em 1997, a HAART, comumente conhecida como terapia antirretroviral, tornou-se o novo padrão de tratamento. Entre 1996 e 1997, as mortes por HIV caíram 47% nos Estados Unidos, principalmente como resultado do HAART (NALL *et al.*, 2022).

Até agora, os esforços para prevenir a transmissão da AIDS concentravam-se na educação sexual e no uso de preservativos. Além disso, uma vez que o indivíduo é infectado, a esperança só poderia ser colocada nos antirretrovirais, que reduzem a taxa de reprodução do HIV no corpo. Compreender o comportamento do vírus dentro do indivíduo é essencial para conseguir gerar um tratamento efetivo contra o vírus do HIV. Para entender o comportamento do vírus é importante ressaltar que:

- Os vírus não têm mecanismos para se reproduzir, então o HIV usa linfócitos T CD4+ para realizar esse processo.
- HIV é um retrovírus com *Ribonucleic Acid*(RNA). Três proteínas do vírus são importantes para o processo de replicação: Transcriptase Reversa, Integrase e Protease como pode ser visto na Figura 2.
- Especificamente, o HIV ataca os linfócitos T CD4+, um tipo de célula que faz parte do sistema imunológico e é fundamental no combate de infecções causadas por agentes externos.

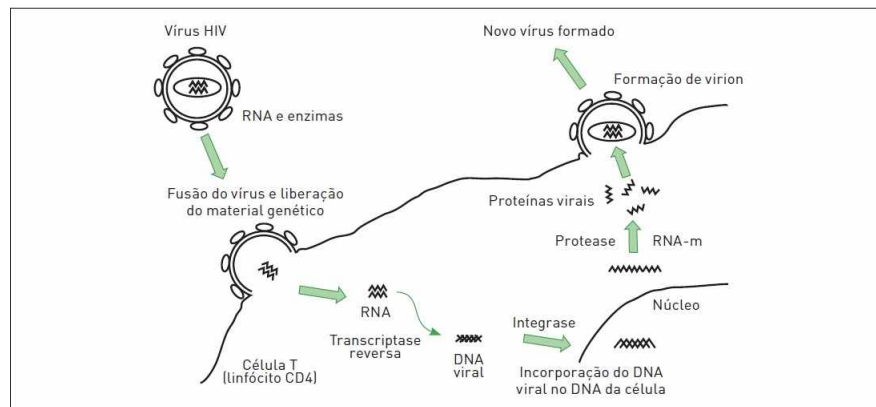


Figura 2: Ciclo de vida do HIV (PFITSCHER; SPRINZ; LARENTIS, 2014).

O tratamento antirretroviral funciona através da inibição das três proteínas do vírus, levando a uma melhoria substancial dos indivíduos HIV soropositivos. Os inibidores evitam que partículas de vírus livres infectem linfócitos T CD4+ e atrasem a replicação viral, permitindo que o organismo reaja naturalmente. Esses medicamentos devem ser usados em combinação, pois o vírus sofre mutações facilmente, criando novas cepas que geralmente são resistentes aos medicamentos. A busca por uma vacina contra o HIV começou logo depois que os cientistas isolaram o vírus e confirmaram que este causava a AIDS, em 1984 (NALL *et al.*, 2022). As pesquisas continuam na busca pela vacina. Em março de 2020, um marco no estudo da epidemia de HIV conseguiu curar um paciente que, após 30 meses sem tratamento, não apresentava sinais do vírus em seu organismo (REDACCIÓN NATIONAL GEOGRAPHIC, 2020). A modelagem matemática de doenças, em geral, são complexas e são realizadas através de sistemas de equações diferenciais. Os parâmetros destes sistemas, apresentam muitas incertezas. Neste estudo, estas incertezas são modeladas através de intervalos e de conjuntos fuzzy.

Segundo LEAL (2015), a análise intervalar tem se tornado campo ativo de pesquisa e aplicação, e essa, por sua vez, trata-se de um contexto matemático relativamente novo, no ímpeto dos primeiros trabalhos que surgiram em 1959. Mais precisamente, a aritmética intervalar fundamentou-se na publicação de YOUNG (1931), já o conceito de função intervalar, que é um ramo da análise intervalar, pode ser encontrada no artigo de BURKILL (1924), sendo o primeiro artigo em análise intervalar. Contudo, a aritmética intervalar foi amplamente estudada e bem desenvolvida, pela primeira vez, em 1956, com a publicação do matemático Polonês M. Warmus (WARMUS, 1956). Em SUNAGA (1958), também apresentou, independentemente,

uma publicação neste âmbito. Essas publicações são consideradas como as duas primeiras publicações sobre aritmética intervalar. Além disso, um terceiro desenvolvimento independente da aritmética intervalar foi proposta por R. E. Moore, em 1959 (MOORE; YANG, 1959). Foi Moore e seus colaboradores quem desenvolveram a área de análise intervalar (MOORE, 1966; MOORE, 1969; MOORE, 1979; MOORE, 1985). A aritmética intervalar, desenvolvida por MOORE (1966), é denominada como aritmética intervalar padrão. Um desenvolvimento histórico da aritmética intervalar pode ser encontrado em HANSEN (2001) e, mais atualmente, em LODWICK (2007). A Aritmética Intervalar Padrão (SIA) considera todas as estimações das variáveis como sendo independentes, além disso, a simples noção $A - A = [0, 0]$ e $A \div A = 1$, onde o elemento nulo não pertence ao intervalo A , são propriedades desejáveis e que não são satisfeitas. LODWICK (1999) propôs uma nova abordagem para intervalos, chamada Aritmética Intervalar Restrita (CIA). Essa aritmética considera todas as possíveis variações dentro de um intervalo e redefine o intervalo como uma função linear de valor real a variável. Além disso, a aritmética intervalar restrita possui um inverso aditivo, multiplicativo, e satisfaz as leis distributivas. Alguns desenvolvimentos teóricos foram obtidas utilizando aritmética intervalar restrita e equações diferenciais ordinárias. Em MIZUKOSHI e LODWICK (2021) foram estudados autovalores intervalares e a teoria de estabilidade de equações diferenciais lineares intervalares; no trabalho CECCONELLO, MIZUKOSHI e LODWICK (2021) a teoria intervalar restrita é aplicada em um modelo Suscetível-Infectado-Recuperado (SIR), para o estudo da COVID; em MIZUKOSHI, JACQUEMARD e LODWICK (2020) é abordada a classificação de singularidades hiperbólicas para equações diferenciais lineares intervalares tridimensionais como uma aplicação de autovalores intervalares usando CIA. Esta última pesquisa inspirou a utilização da CIA no desenvolvimento deste estudo.

Outra abordagem matemática utilizada neste trabalho para tratar a incerteza é a teoria dos conjuntos fuzzy originada com uma publicação de ZADEH (1965). Esta teoria gradua no intervalo $[0,1]$ a pertinência de certo elemento no conjunto. A formulação matemática fuzzy se diferencia da probabilidade, pois, a probabilidade de um evento está relacionada à sua ocorrência enquanto a pertinência relaciona-se com a identificação do mesmo. Em um experimento aleatório, a incerteza termina a partir do momento em que o evento ocorreu. No caso fuzzy, a incerteza persiste. Por exemplo, no caso probabilístico, após jogar uma moeda, não existe mais dúvidas sobre o resultado obtido: cara ou coroa. No caso fuzzy, pode haver dúvida na identificação da face da moeda (BARROS; BASSANEZI, 2015). As primeiras aplicações desta teoria em Biomatemática foram em diagnóstico médico (SANCHEZ; BARTOLIN, 1990) e (SANCHEZ, 1997). Atualmente, a teoria dos conjuntos fuzzy tem sido muito utilizada em todas as áreas do conhecimento, sendo uma metodologia consolidada na pesquisa científica.

É relevante ressaltar que a motivação do estudo da estabilidade do sistema de equações diferenciais surge devido ao observado nos comportamentos computacionais das células do autômato celular JAFELICE *et al.* (2009). Neste trabalho é construído um autômato celular baseado no sistema de equações diferenciais apresentado em NOWAK e BANGHAM (1996), onde vivem artificialmente as células linfócito T CD4+ não infectadas e infectadas, o vírus livre e as células linfócito T citotóxicos T CD8+ (CTL). O tratamento com antirretroviral é considerado dependendo da adesão ao tratamento dos indivíduos e a potência do medicamento

(YING *et al.*, 2006). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), adesão ao tratamento significa “a medida com que o comportamento de um indivíduo corresponde às recomendações de um profissional da saúde”. Muitos testes computacionais foram realizados para determinar os parâmetros compatíveis com as informações da literatura com relação a dinâmica do HIV. Observou-se que os parâmetros encontrados geraram comportamentos computacionais estáveis.

O objetivo do trabalho é analisar a estabilidade de um modelo microscópico para a dinâmica do HIV com tratamento antirretroviral. No modelo as variáveis consideradas são as células do linfócito T CD4+ infectadas e não infectadas, o vírus livre e as células linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTL). O linfócito T CD4+ é a principal célula que o vírus ataca ao entrar na corrente sanguínea. Como foi mencionado anteriormente, o tratamento antirretroviral inibe a infecção de células do linfócito T CD4+ pelo vírus e diminui a reprodução do mesmo. Assim, os parâmetros do sistema que são utilizados para representar estes comportamentos do vírus são incertos. Assumindo que estes parâmetros são intervalos utiliza-se CIA para o estudo da estabilidade do sistema através do Critério de Routh-Hurwitz. Posteriormente, estes parâmetros são determinados combinando CIA e a teoria dos conjuntos fuzzy, levando em consideração aspectos da terapia antirretroviral dos indivíduos HIV soropositivos.

No Capítulo 1, são apresentados alguns conceitos básicos referentes a estabilidade de sistemas dinâmicos autônomos, bem como algumas ferramentas matemáticas que são usadas posteriormente para determinar a estabilidade do modelo em estudo.

No Capítulo 2, são introduzidas algumas definições e conceitos básicos da aritmética intervalar e da teoria de conjuntos fuzzy.

No Capítulo 3, é apresentado o modelo clássico da dinâmica do HIV sendo os parâmetros escalares apresentados na literatura e os indivíduos não recebem terapia antirretroviral. Neste trabalho, o mesmo é estudado no que se refere as condições que permitam satisfazer as condições de estabilidade introduzidas no Capítulo 1.

No Capítulo 4, com o intuito de estudar a estabilidade do sistema quando o indivíduo é submetido a tratamento antirretroviral, são obtidos e definidos os parâmetros segundo a literatura existente. Nesta abordagem utiliza-se a aritmética intervalar restritiva como ferramenta matemática para o estudo da estabilidade e portanto são introduzidos um primeiro modelo com um parâmetro intervalar e posteriormente o segundo com dois parâmetros intervalares, obtendo assim condições suficientes para assegurar a estabilidade no modelo em ambos os casos.

No Capítulo 5, no intuito de avaliar a compatibilidade do modelo com o fenômeno biológico é gerado um sistema baseado em regras fuzzy, no qual as variáveis de entrada são adesão ao tratamento antirretroviral e a potência do medicamento; e as duas variáveis de saída do sistema variam no intervalo $[0, 1]$. Como a taxa de infecção das células do linfócito T CD4+ pelo vírus e a taxa de reprodução do vírus são funções de uma variável, as saídas do sistema são as variáveis independentes de cada uma destas taxas.

Finalmente, no Capítulo 6 as considerações finais deste trabalho são apresentadas.

Laura Alejandra Herrera Pinzón
Uberlândia-MG, 27 de Julho de 2023.

Capítulo 1

Estabilidade de Sistemas Dinâmicos Autônomos

Segundo [LUENBERGER \(1979\)](#) define-se *dinâmico* como um termo que envolve fenômenos que produzem padrões que mudam com o tempo. Existem muitos fenômenos observados em nosso cotidiano ou em pesquisas científicas que possuem aspectos dinâmicos importantes. Exemplos específicos podem ser encontrados na física, em ambientes sociais e comportamentais ou mesmo em processos biológicos ou da vida.

1.1 Sistema Dinâmico

Muitos sistemas dinâmicos podem ser compreendidos e analisados intuitivamente, sem recorrer à matemática e sem o desenvolvimento de uma teoria geral da dinâmica. No entanto, para abordar situações complexas desconhecidas de forma eficiente, é necessário proceder sistematicamente. A matemática permite sintetizar a linguagem e estrutura conceitual. Dessa forma, o termo dinâmica logo assume um significado duplo. É, primeiro, como afirmado anteriormente, um termo para o fenômeno evolutivo do tempo no mundo ao nosso redor e, segundo, é um termo para aquela parte da ciência matemática que é usada para a representação e análise de tais fenômenos. No sentido mais amplo, o termo se refere simultaneamente a ambos os aspectos: o real, o abstrato e a interação entre os dois ([LUENBERGER, 1979](#)).

Embora existam inúmeros exemplos de situações dinâmicas interessantes que surgem em múltiplas áreas, a quantidade de modelos representados matematicamente é relativamente pequeno. Mais comumente, os *sistemas dinâmicos são representados matematicamente em termos de equações diferenciais ou de diferenças*. De fato, tanto é assim que, em termos de conteúdo matemático, pelo menos o estudo elementar da dinâmica é quase sinônimo de teoria das equações diferenciais e de diferenças. São essas equações que fornecem a estrutura para representar as conexões existentes entre as variáveis. O uso de equações diferenciais ou de diferenças para representar o comportamento dinâmico corresponde, como ocorrendo em tempo contínuo ou discreto, respectivamente.

O tempo contínuo corresponde à nossa concepção usual, em que o tempo é considerado uma variável contínua. Um valor arbitrário desse tempo contínuo geralmente é indicado pela letra t .

O comportamento dinâmico visto em tempo contínuo é geralmente descrito por equações diferenciais, que relacionam as derivadas de uma variável dinâmica ao seu valor atual. O tempo discreto consiste em uma sequência ordenada de pontos. Em termos de aplicações, é conveniente introduzir esse tipo de tempo quando os eventos e consequências ocorrem ou são contabilizados apenas em períodos de tempo discretos, como diário, mensal ou anual.

O termo *sistema*, aplicado à análise geral, originou-se como um reconhecimento de que a investigação significativa de um fenômeno particular muitas vezes só pode ser alcançada pela contabilização explícita de seu ambiente. As variáveis particulares de interesse provavelmente representam apenas um componente de um complexo, consistindo talvez de vários outros componentes. A análise da média deve considerar todo o sistema e as relações existentes entre seus componentes.

Consequentemente, é provável que os modelos matemáticos envolvam sistemas com um grande número de variáveis na descrição de tais fenômenos como sistemas multivariáveis. Alguns exemplos que ilustram a difusão e a importância dos fenômenos que dependem de mais de uma variável independente surgem em consideração aos padrões de migração da população entre várias áreas geográficas, à interação simultânea de vários indivíduos em um sistema econômico ou aos vários grupos etários em um sistema econômico.

Nas próximas seções, alguns conceitos sobre a estabilidade de sistemas autônomos são apresentados.

1.2 Sistemas Autônomos Lineares: Estudo Qualitativo no Plano

Dado o sistema

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y).\end{aligned}\tag{1.1}$$

que é denominado sistema autônomo, se f e g não dependem explicitamente da variável independente t (tempo). As soluções $(x(t), y(t))$ são curvas parametrizadas no plano de fase (x, y) denominadas órbitas. As condições iniciais são denotadas por $x(0) = x_0$ e $y(0) = y_0$.

O sentido geométrico do sistema é o seguinte: $(f(x, y), g(x, y))$ é um campo vetorial no plano. Sejam $f, g : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ funções de classe C^1 definidas em todo o plano, e as órbitas são as curvas integrais desse campo, isto é, as curvas que em cada ponto são tangentes ao campo.

1.2.1 Pontos de Equilíbrio ou Singularidades

Definição 1.1. O ponto $(\bar{x}, \bar{y})$ é ponto de equilíbrio ou singularidade de [1.1](#) se

$$\begin{aligned}f(x, y) &= 0, \\ g(x, y) &= 0.\end{aligned}\tag{1.2}$$

Os pontos não singulares são chamados regulares.

Definição 1.2. Um ponto de equilíbrio $(\bar{x}, \bar{y})$ é estável, se dado $\epsilon > 0$, $\exists \delta > 0$ tal que para todo $t \geq 0$, $\|(x(t), y(t)) - (\bar{x}, \bar{y})\| < \epsilon$, sempre que $\|(x_0, y_0) - (\bar{x}, \bar{y})\| < \delta$.

Definição 1.3. Um ponto de equilíbrio $(\bar{x}, \bar{y})$ é assintoticamente estável se for estável e se $\exists \eta > 0$ tal que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|(x(t), y(t)) - (\bar{x}, \bar{y})\| = 0,$$

sempre que $\|(x_0, y_0) - (\bar{x}, \bar{y})\| < \eta$.

Observação 1.1. Essa definição simplesmente diz que orbitas “começando perto” de $(\bar{x}, \bar{y})$ permanecem perto, e de fato convergem para o ponto de equilíbrio.

1.3 Sistemas Lineares Autônomos Bidimensionais

No sistema (1.1) considere

$$f(x, y) = ax + by,$$

$$g(x, y) = cx + dy.$$

Assim, o sistema de equações diferenciais pode ser reescritos como segue:

$$\dot{X} = AX,$$

em que $A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$, $X = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$ com $\det(A) \neq 0$. Seja $p(\lambda) = \lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc)$ o polinômio característico de A . Sejam λ_1 e λ_2 autovalores de A , isto é, $p(\lambda) = 0$ (HALE, 1980). Para este caso linear, o único ponto de equilíbrio é $(0, 0)$, tal ponto é denominado de nó.

Caso 1: Para autovalores λ_1, λ_2 reais e distintos.

- (a) **Nó assintoticamente estável:** Se $\lambda_2 < \lambda_1 < 0$. Dados v_1, v_2 autovetores associados a λ_1 e λ_2 , respectivamente, a solução geral é:

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} v_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} v_2.$$

Se $c_1 = 0$ (respectivamente $c_2 = 0$) então a órbita tende a zero seguindo a direção de v_2 (respectivamente v_1). Quando ambos são não nulos, todas as soluções se aproximam de zero quando $t \rightarrow \infty$. Veja Figura 1.3.

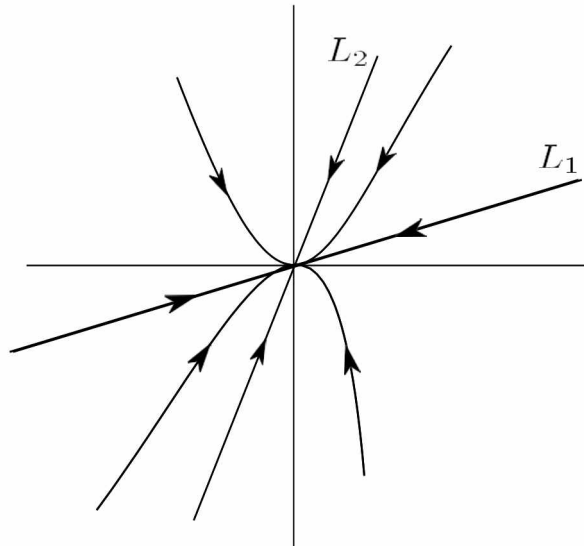


Figura 1.1: Nó assintoticamente estável.

As retas L_1 e L_2 contêm os autovetores v_1 e v_2 , respectivamente. A origem é estável e é chamada nó assintoticamente estável.

- (b) **Nó Instável:** Se $0 < \lambda_2 < \lambda_1$ a origem é um nó instável. Este caso é semelhante ao anterior, bastando inverter as flechas e mudar as linhas de tangência das curvas. Veja Figura [1.2](#)

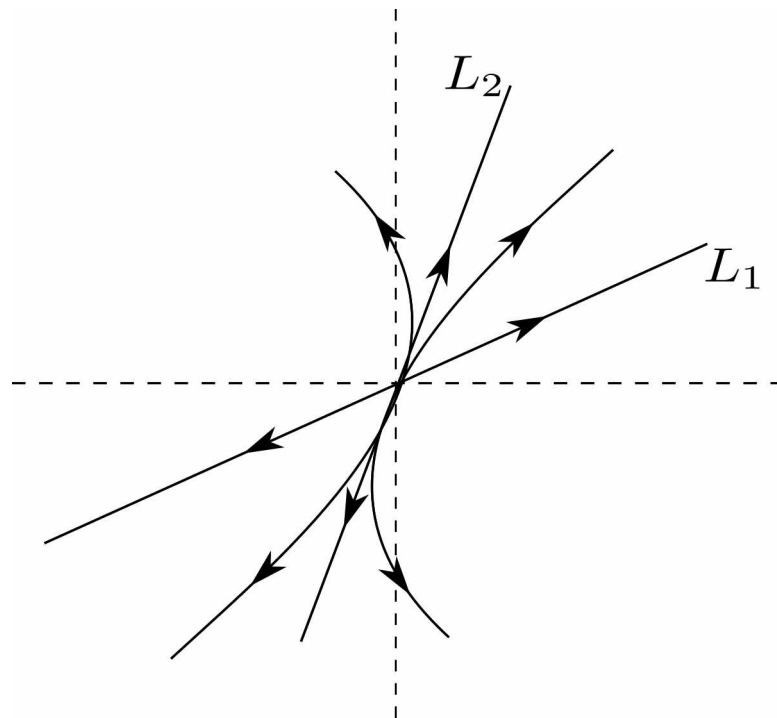


Figura 1.2: Nó instável.

- (c) **Ponto de Sela:** No caso em que $\lambda_2 < 0 < \lambda_1$ a origem é um ponto de sela. As órbitas que ficam em L_2 se aproximam de zero quando $t \rightarrow \infty$ e as que ficam em

L_1 aproximam de zero quando $t \rightarrow -\infty$. As outras órbitas são não limitadas. A solução nula é instável. Veja Figura 1.3.

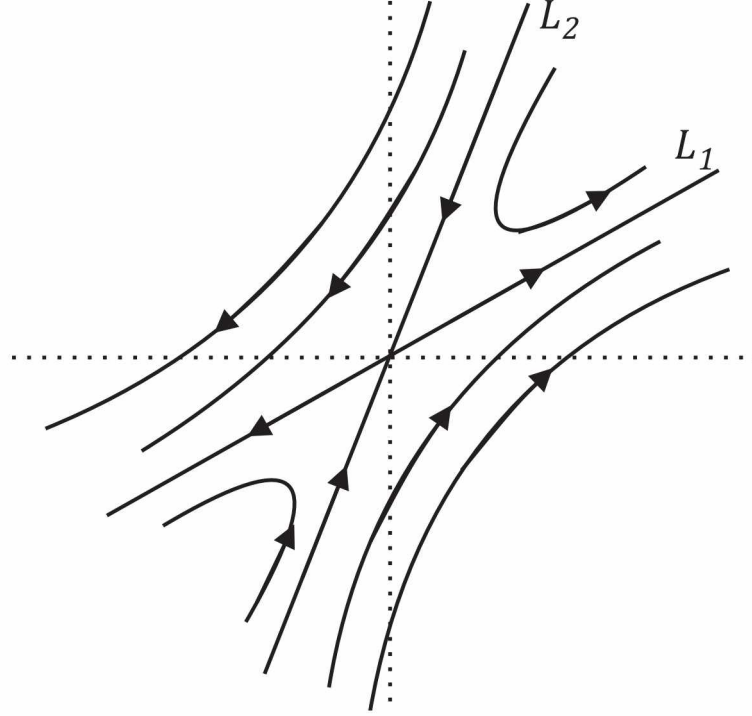


Figura 1.3: Ponto de Sela.

Caso 2: Autovalores Complexos Conjugados:

$$\lambda_1 = \alpha + \beta i \text{ e } \lambda_2 = \alpha - \beta i, \text{ com } \beta \neq 0.$$

Sejam ω e $\bar{\omega}$ autovetores associados $\omega = u + iv$ onde u e v são vetores reais.

$$\begin{aligned} e^{\lambda_1 t} \omega &= e^{\alpha t} [\cos(\beta t) + i \sin(\beta t)] (u + iv) \\ &= e^{\alpha t} [u \cos(\beta t) - v \sin(\beta t)] + i e^{\alpha t} [v \cos(\beta t) + u \sin(\beta t)]. \end{aligned}$$

Então,

$$x(t) = c_1 e^{\alpha t} [u \cos(\beta t) - v \sin(\beta t)] + c_2 e^{\alpha t} [v \cos(\beta t) + u \sin(\beta t)]$$

Tomando $c_1 = \rho \cos(-\omega)$ e $c_2 = \rho \sin(-\omega)$.

Assim,

$$\begin{aligned} x(t) &= \rho e^{\alpha t} [(\cos(\omega) \cos(\beta t) - \sin(\omega) \sin(\beta t))u - (\cos(\omega) \sin(\beta t) + \sin(\omega) \cos(\beta t))v] \\ &= \rho e^{\alpha t} [\cos(\beta t + \omega)u - \sin(\beta t + \omega)v], \end{aligned}$$

$\rho > 0$, ω constante arbitrária.

(a) **Centro:** Se $\alpha = 0$ então a solução são círculos em torno de $(0, 0)$. Veja Figura 1.4

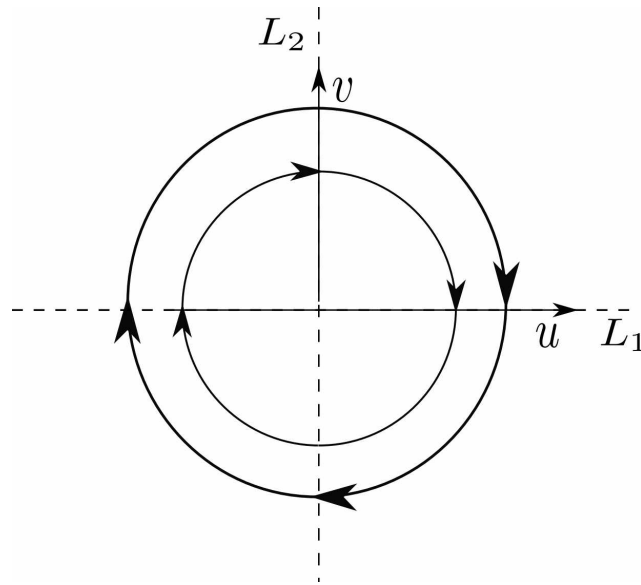


Figura 1.4: Centro.

(b) **Foco Estável:** Se $\alpha < 0$. As órbitas tendem a $(0, 0)$ quando $t \rightarrow \infty$. Veja a Figura 1.5(a).

(c) **Foco Instável:** Se $\alpha > 0$. As órbitas tendem a $(0, 0)$ quando $t \rightarrow -\infty$. Veja a Figura 1.5(b).

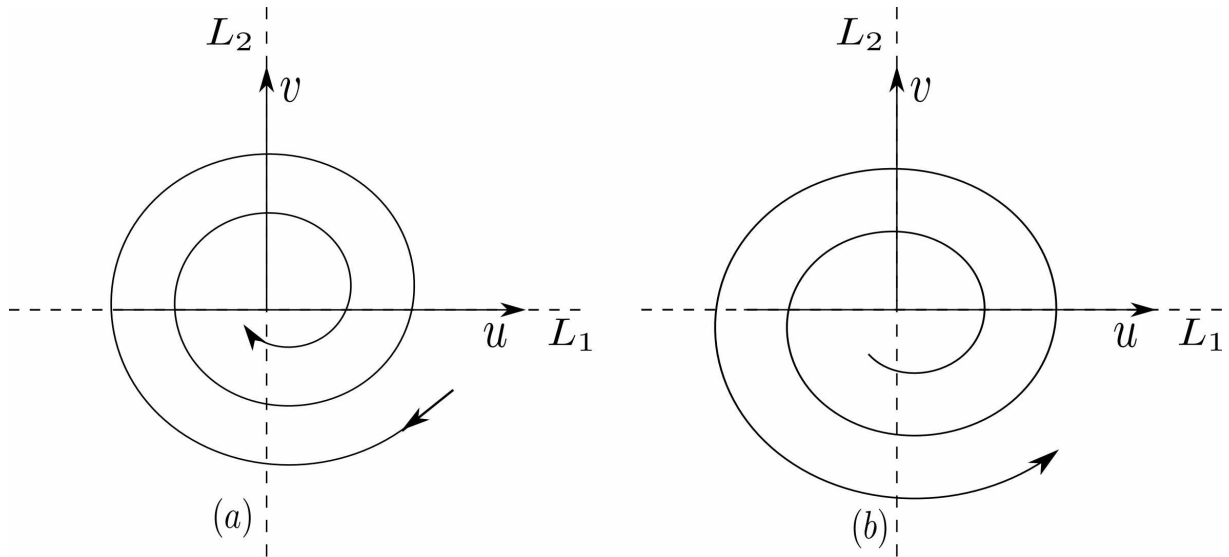


Figura 1.5: Foco estável e instável.

Caso 3: Autovalores reais e iguais.

(a) **Nó Impróprio:** $\lambda_1 = \lambda_2 < 0$ e existem dois autovalores l.i. associados a $\lambda_1 = \lambda_2$. Veja a Figura 1.6(a). A solução geral é:

$$x(t) = e^{\lambda_1 t} (c_1 v_1 + c_2 v_2).$$

No caso $\lambda_1 = \lambda_2 > 0$ é semelhante, bastando inverter as flechas. Veja a Figura 1.6(b).

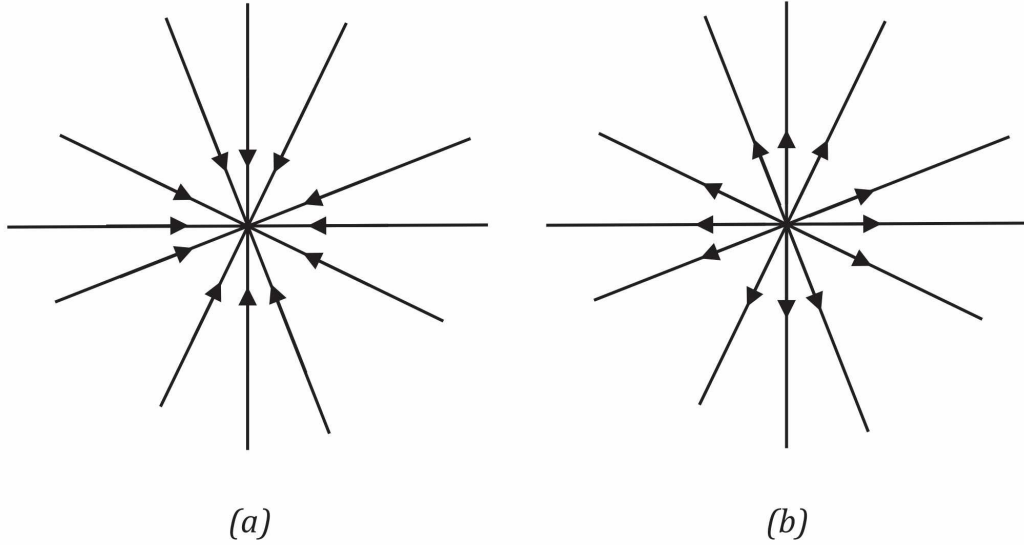


Figura 1.6: Nós Impróprios.

- (b) **Nó Impróprio Estável:** $\lambda_1 = \lambda_2 < 0$ mas não é possível determinar 2 autovetores l.i. associados a λ_1 . Assim, as soluções l.i. são $e^{\lambda_1 t}v$ e $te^{\lambda_1 t}v + e^{\lambda_1 t}w$, em que w é um vetor l.i. a v . Veja Figura 1.7(a)
- (c) **Nó Impróprio Instável:** No caso $\lambda_1 = \lambda_2 > 0$ é semelhante, bastando inverter as flechas. Veja Figura 1.7(b).

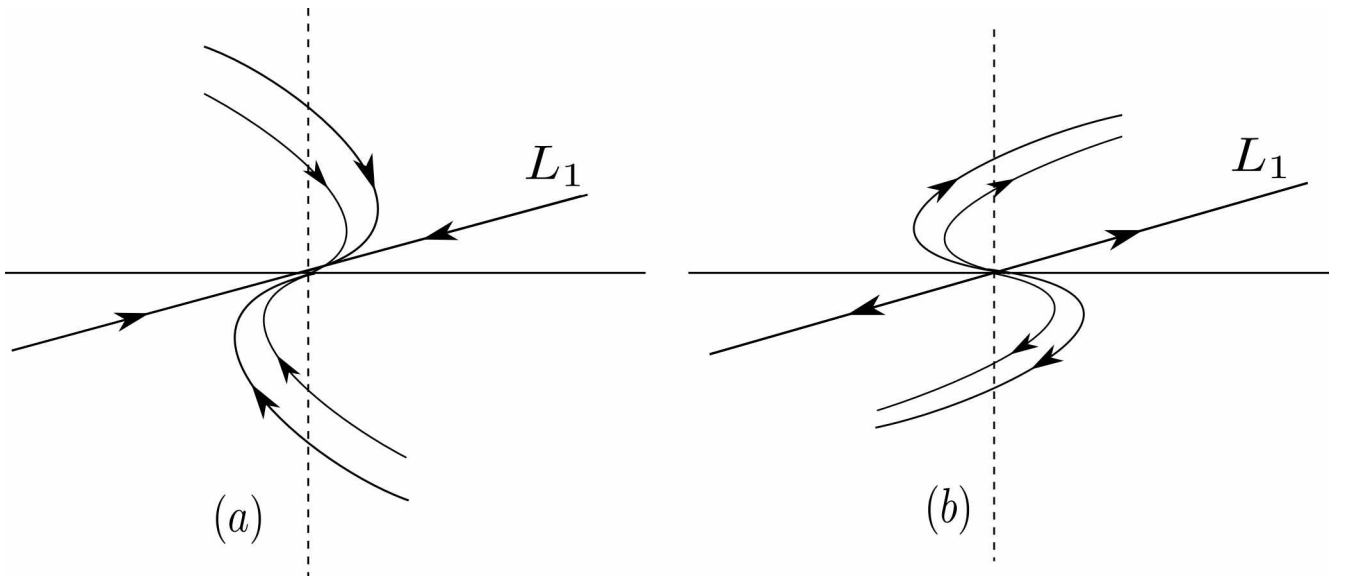


Figura 1.7: Nós estável e instável.

1.4 Sistemas Autônomos Quase Lineares

Considere o sistema autônomo (BASSANEZI; FERREIRA JR, 1988)

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= G(x, y).\end{aligned}\tag{1.3}$$

Seja $(\bar{x}, \bar{y})$ um ponto de equilíbrio isolado do sistema, assim,

$$F(\bar{x}, \bar{y}) = 0, \quad G(\bar{x}, \bar{y}) = 0,$$

e existe $\epsilon > 0$ tal que $F(x, y) \neq 0, G(x, y) \neq 0$ para todo par $(x, y) \neq (\bar{x}, \bar{y}), \|(x, y) - (\bar{x}, \bar{y})\| < \epsilon$. Sabe-se que $x(t) = \bar{x}, y(t) = \bar{y}$ é uma solução constante de (1.3). Analisando o comportamento das trajetórias nas vizinhanças do ponto de equilíbrio é possível, sem perda da generalidade, considerar $\bar{x} = 0$ e $\bar{y} = 0$ (No caso $\bar{x} \neq 0$ e $\bar{y} \neq 0$ substitua $x = \bar{x} + u, y = \bar{y} + v$). Considere as funções $F(x, y)$ e $G(x, y)$ contínuas com derivadas de primeira ordem também contínuas numa vizinhança de $(0, 0)$, do sistema (1.3) e usando a fórmula de Taylor obtém-se:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F(x, y) = F(0, 0) + x \frac{\partial F}{\partial x}(0, 0) + y \frac{\partial F}{\partial y}(0, 0) + F_1(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= G(x, y) = G(0, 0) + x \frac{\partial G}{\partial x}(0, 0) + y \frac{\partial G}{\partial y}(0, 0) + G_1(x, y).\end{aligned}$$

em que, $F(0, 0) = G(0, 0) = 0$ e

$$\lim_{r \rightarrow 0} \frac{F_1(x, y)}{r} = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{G_1(x, y)}{r} = 0,\tag{1.4}$$

com $r = \sqrt{x^2 + y^2}$ (distância do ponto (x, y) à origem).

Isto nos sugere que o comportamento das órbitas numa vizinhança do ponto de equilíbrio $(0, 0)$ seja determinado pelo sistema linearizado:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= F_x(0, 0)x + F_y(0, 0)y, \\ \frac{dy}{dt} &= G_x(0, 0)x + G_y(0, 0)y.\end{aligned}$$

De uma maneira geral, um sistema autônomo é dito quase linear, se for da forma:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax + by + F_1(x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy + G_1(x, y),\end{aligned}$$

em que $F_1(x, y)$ e $G_1(x, y)$ satisfazem a propriedade (1.4). Note que se as funções $F(x, y)$ e $G(x, y)$ do sistema (1.3) são contínuas e tiverem derivadas parciais primeiras contínuas numa vizinhança do ponto de equilíbrio isolado $(0, 0)$, então o sistema (1.3) será quase linear.

Para o caso geral de um campo $f(x)$ em $\mathbb{R}^n$, onde 0 é ponto de equilíbrio, podemos escrever

$$f(x) = Ax + G(x),$$

onde $A_{ij} = \frac{\partial f_i}{\partial x_j}(0)$ e $G(x) = o(|x|)$, isto é,

$$\frac{G(x)}{|x|} \longrightarrow 0 \text{ quando } |x| \longrightarrow 0.$$

O campo $f(x)$ pode ser considerado como um campo linear perturbado por termos de ordem superior.

Teorema 1.1 (Teorema de Linearização de Liapunov-Poincaré). *Seja $f(x)$ um campo continuamente diferenciável em uma vizinhança da origem onde podemos escrever*

$$f(x) = Ax + G(x)$$

onde $\frac{G(x)}{|x|} \longrightarrow 0$ quando $|x| \longrightarrow 0$ (BASSANEZI; FERREIRA JR, 1988).

- (1) *Se a parte real dos autovalores de A forem negativos ($\text{Re}(\lambda) < 0$) então o ponto $x = 0$ será assintoticamente estável para o campo $f(x)$.*
- (2) *Se a matriz A tiver pelo menos um de seus autovalores λ tal que $\text{Re}\{\lambda\} > 0$ então o sistema será instável.*
- (3) *Se todos os autovalores λ de A forem tais que $\text{Re}\{\lambda\} < 0$, o ponto crítico é repulsor, isto é, existe uma vizinhança V com centro na origem, tal que se $x(t)$ for uma órbita não nula, existirá t_0 , e para $t > t_0$ temos que $x(t) \notin V$.*

Considere sistemas de equações diferenciais não lineares definidos da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= f_1(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= f_2(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= f_n(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \end{aligned} \tag{1.5}$$

que geralmente é expressado na forma vetorial

$$\dot{x}(t) = f(x(t)). \tag{1.6}$$

Note que as funções $f_i(x_1, \dots, x_n)$, $i = 1, \dots, n$ em (1.5) não depende explicitamente do tempo neste caso, o sistema é denominado autônomo.

A seguir é apresentado um critério que facilitará o estudo da estabilidade e que é de grande relevância para o desenvolvimento deste trabalho.

1.5 Critérios para a Análise da Estabilidade

Definição 1.4. *Seja*

$$p(x) = a_0x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_{n-1}x + a_n, \quad a_0 > 0, \quad (1.7)$$

um polinômio arbitrário de grau n com coeficientes reais. O polinômio $p(x)$ em (1.7) é estável se todas as raízes tem parte real negativa (PONTRYAGIN, 1962).

Teorema 1.2 (Critério Routh-Hurwitz). *Seja*

$$p(x) = a_0x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_{n-1}x + a_n, \quad a_0 > 0, \quad (1.8)$$

um polinômio arbitrário de grau n com coeficientes reais. Para determinar a estabilidade de (1.8), considere a matriz de ordem n

$$Q = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & \dots \\ \vdots & & & & \\ 0 & \dots & \dots & a_{n-2} & a_n \end{pmatrix} \quad (1.9)$$

Então, o polinômio $p(x)$ em (1.8) é estável, se e somente se todos os menores principais $\Delta(Q)_k$, $k = 1, \dots, n$, de Q são positivos (PONTRYAGIN, 1962).

A demonstração encontra-se em (FUCHS; LEVIN, 1961).

1.5.1 Condições de Critério de Routh-Hurwitz para $n = 4$

Para $n = 4$, seja

$$p(x) = a_0x^4 + a_1x^3 + a_2x^2 + a_3x + a_4$$

com $a_0 > 0$. Assim,

$$Q = \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & a_4 \end{pmatrix}.$$

Pelo Critério de Routh-Hurwitz para garantir a estabilidade todos os menores principais $\Delta(Q)_k$, $k = 1, 2, 3, 4$, de Q devem ser positivos, isto é,

$$\Delta(Q)_1 = a_1 > 0; \quad (1.10)$$

$$\Delta(Q)_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix} = a_1a_2 - a_0a_3 > 0; \quad (1.11)$$

$$\Delta(Q)_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} = a_3(a_1a_2 - a_0a_3) - a_1^2a_4 > 0; \quad (1.12)$$

$$\Delta(Q)_4 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & a_4 \end{vmatrix} = a_4\Delta(Q)_3 > 0. \quad (1.13)$$

Observe que de (1.13), $a_4\Delta(Q)_3 > 0$ e de (1.12) tem-se $\Delta(Q)_3 > 0$, portanto, $a_4 > 0$. Dado que $\Delta(Q)_3 > 0$ e como $a_1, a_4 > 0$ então $a_1^2a_4 > 0$ assim,

$$a_3(a_1a_2 - a_0a_3) = a_3\Delta(Q)_2 > a_1^2a_4 > 0,$$

como $\Delta(Q)_2 > 0$ segue que $a_3 > 0$. Dado que por hipótese $a_0 > 0$ tem-se que $a_0a_3 > 0$ implicando que

$$a_1a_2 > a_0a_3 > 0,$$

como $\Delta(Q)_1 = a_1 > 0$ então $a_2 > 0$.

Assim, se as seguintes condições:

$$\begin{aligned} a_0, a_1, a_2, a_3, a_4 &> 0 \\ a_1a_2a_3 - a_0a_3^2 - a_1^2a_4 &> 0. \end{aligned} \quad (1.14)$$

são satisfeitas, então o polinômio é estável.

No próximo capítulo são apresentados alguns conceitos básicos da aritmética intervalar restrita e da teoria de conjuntos fuzzy, ferramentas matemáticas utilizadas na análise de situações que envolvem incertezas.

Capítulo 2

Aritmética Intervalar e Teoria dos Conjuntos Fuzzy

Os conceitos revisitados neste capítulo fornecem uma base para o estudo da Aritmética Intervalar Restrita e da Teoria de Conjuntos Fuzzy. Com a finalidade de compreender estas teorias, são apresentados alguns exemplos simples, mas que podem favorecer o entendimento de problemas mais complexos.

2.1 Teoria Intervalar

Nesta seção, são apresentados alguns conceitos da aritmética intervalar. Primeiramente, é introduzida a aritmética intervalar padrão proposta por MOORE (1966), posteriormente é apresentada a aritmética intervalar restrita (LODWICK, 1999) a qual fornece as ferramentas algébricas utilizadas nesta pesquisa.

Considere

$$\mathbb{I}(\mathbb{R}) = \{\text{o conjunto de intervalos fechados e limitados da reta real}\}. \quad (2.1)$$

2.1.1 Aritmética Intervalar Padrão

Segundo BARROS e BASSANEZI (2015) considere λ um número real e; $[x]$ e $[y]$ intervalos fechados tais que:

$$[x] = [\underline{x}, \bar{x}] \text{ e } [y] = [\underline{y}, \bar{y}] \text{ que pertencem a } \mathbb{I}(\mathbb{R}).$$

Definição 2.1. As operações podem ser definidas como:

(a) A soma entre $[x]$ e $[y]$ é o intervalo

$$[x] + [y] = [\underline{x} + \underline{y}, \bar{x} + \bar{y}].$$

(b) A diferença entre $[x]$ e $[y]$ é o intervalo

$$[x] - [y] = [\underline{x} - \bar{y}, \bar{x} - \underline{y}].$$

(c) A multiplicação de $[x]$ por um escalar λ é o intervalo

$$\lambda \cdot [x] = \begin{cases} [\lambda \underline{x}, \lambda \bar{x}], & \text{se } \lambda \geq 0 \\ [\lambda \bar{x}, \lambda \underline{x}], & \text{se } \lambda < 0 \end{cases}.$$

(d) A multiplicação de $[x]$ por $[y]$ é o intervalo

$$[x] \cdot [y] = [\min(P), \max(P)],$$

$$\text{em que } P = [\underline{x} \cdot \underline{y}, \underline{x} \cdot \bar{y}, \bar{x} \cdot \bar{y}, \bar{x} \cdot \underline{y}].$$

(e) A divisão de $[x]$ por $[y]$, se $0 \notin [y]$, é o intervalo

$$[x]/[y] = [\underline{x}, \bar{x}] \cdot \left[\frac{1}{\bar{y}}, \frac{1}{\underline{y}} \right].$$

As operações aritméticas para intervalos estendem as respectivas operações para números reais. Observe que cada número real pode ser visto como um intervalo fechado com extremos iguais. Como é evidenciado em alguns exemplos apresentados posteriormente, a aritmética intervalar padrão não possui algumas propriedades algébricas, portanto não é possível ter uma estrutura para espaço vectorial intervalar $\mathbb{I}(\mathbb{R})$. Assim, LODWICK (1999) procurando definir uma álgebra para o espaço intervalar, definiu a noção de aritmética intervalar, chamada de aritmética intervalar restrita a qual é detalhada na próxima seção.

2.1.2 Aritmética Intervalar Restrita

Segundo MIZUKOSHI, JACQUEMARD e LODWICK (2020) é apresentada a seguinte definição e também são definidas as operações intervalares restritas.

Definição 2.2 (Intervalo Restrito). *Um intervalo $[\underline{x}, \bar{x}]$ pode ser representado como uma função linear*

$$x(\theta) = \underline{x} + (\bar{x} - \underline{x})\theta,$$

em que $0 \leq \theta \leq 1$.

Definição 2.3. *Sejam*

$$x(\theta_1) = \underline{x} + (\bar{x} - \underline{x})\theta_1,$$

$$y(\theta_2) = \underline{y} + (\bar{y} - \underline{y})\theta_2,$$

em que $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$. As operações associadas aos intervalos restritos são

$$x(\theta_1) * y(\theta_2), \text{ com } * \in \{+, -, \times, /\}, 0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1.$$

Uma solução intervalar pode ser obtida calculando o máximo e mínimo da seguinte forma:

$$\left[\min_{0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1} \{x(\theta_1) * y(\theta_2)\}, \max_{0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1} \{x(\theta_1) * y(\theta_2)\} \right]. \quad (2.2)$$

A seguir, alguns exemplos que permitem evidenciar algumas diferenças existentes entre os dois tipos de aritméticas. Considere $[x] = [\underline{x}, \bar{x}]$ com uma distribuição uniforme associada. Assim,

$$\begin{aligned} \frac{\underline{x} + \bar{x}}{2} & \text{ é o valor esperado de } [x], \\ \frac{\bar{x} - \underline{x}}{2} & \text{ é a média da largura da incerteza de } [x]. \end{aligned}$$

Exemplo 2.1. *Seja*

$$[x] = [-2, -1], \quad [y] = [1, 2] \quad e \quad [z] = [-4, -1]. \quad (2.3)$$

Calcule $[x][y] + [x][z]$. Suponha que cada uma das variáveis tem associada uma distribuição uniforme, o resultado do cálculo com a média é,

$$\frac{-3}{2} \frac{3}{2} + \frac{-3}{2} \frac{-5}{2} = \frac{-9}{4} + \frac{15}{4} = \frac{3}{2}.$$

Este cálculo representa encontrar o valor esperado de cada variável primeiro e depois fazer as operações. Agora considere essa mesma operação usando a aritmética de intervalo padrão,

$$[-2, -1][1, 2] + [-2, -1][-4, -1] = [-4, -1] + [1, 8] = [-3, 7] \quad (2.4)$$

Neste caso, o valor esperado é 2 e a média da largura da incerteza é 5 (LODWICK; JAMISON, 2018).

Essa representação carrega a incerteza até o final do cálculo e então encontra o valor esperado (sem outras informações) de (2.3). Além de obter um valor esperado mais próximo de nossa noção intuitiva de qual deveria ser a média esperada, a solução de $[-3, 7]$ também contém informações sobre o risco modelado pela média da largura.

O cálculo da operação no Exemplo 2.1 é o seguinte:

$$\begin{aligned} f(\theta_1, \theta_2, \theta_3) &= (-2 + \theta_1)(1 + \theta_2) + (-2 + \theta_1)(-4 + 3\theta_3) \\ &= 6 - 3\theta_1 - 2\theta_2 - 6\theta_3 + \theta_1\theta_2 + 3\theta_1\theta_3. \end{aligned}$$

para $0 \leq \theta_1, \theta_2, \theta_3 \leq 1$,

$$\left[\min_{0 \leq \theta_1, \theta_2, \theta_3 \leq 1} f(\theta_1, \theta_2, \theta_3), \max_{0 \leq \theta_1, \theta_2, \theta_3 \leq 1} f(\theta_1, \theta_2, \theta_3) \right] = [-2, 6], \quad (2.5)$$

este representa o intervalo em que o valor esperado é 2 e a média de largura da incerteza é 4 que é obtido por otimização global.

O valor esperado (2.5) é o mesmo que (2.4), como é de se esperar. Entretanto, a medida da

média da largura do (2.5) é menor. Considere um exemplo mais extremo, mas ingênuo e simples, em que o excesso do tamanho da incerteza do intervalo parametrizado é zero em comparação com um excesso de largura da aritmética de intervalo padrão.

Exemplo 2.2. *Seja*

$$[x] [y] - [x] [y], \quad (2.6)$$

em que $[x]$ e $[y]$ está definido como no Exemplo 2.1.

Usando a aritmética intervalar padrão,

$$\begin{aligned} [-2, -1] [1, 2] - [-2, -1] [1, 2] &= [-4, -1] - [-4, -1] \\ &= [-4, -1] + [1, 4] \\ &= [-3, 3]. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Usando a aritmética intervalar restrita para calcular (2.6), tem-se

$$\begin{aligned} (-2 + \theta_1)(1 + \theta_2) - [(-2 + \theta_1)(1 + \theta_2)] &= -2 - 2\theta_2 + \theta_1 + \theta_1\theta_2 - [-2 - 2\theta_2 + \theta_1 + \theta_1\theta_2] \\ &= 0. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Os valores esperados são os mesmos, mas os cálculos aritméticos padrão tem uma largura da incerteza de 3, enquanto o cálculo aritmético com o intervalo restrito tem uma largura da incerteza de 0 (LODWICK; JAMISON, 2018).

Observe que o espaço intervalar $\mathbb{I}(\mathbb{R})$ com essas operações não possui a estrutura de espaço vetorial, pois a negação de A não é o inverso aditivo de A .

2.2 Teoria de Conjuntos Fuzzy

A teoria dos conjuntos fuzzy foi introduzida em 1965 por Lotfi Asker Zadeh com a intenção de tratar matematicamente termos como “em torno de” ou “aproximadamente”. Neste capítulo são desenvolvidos alguns tópicos básicos da teoria de conjuntos fuzzy com o objetivo de usar esta ferramenta matemática na modelagem e análise de problemas ligadas a fenômenos biológicos.

2.2.1 Subconjuntos Fuzzy

Na teoria clássica de conjuntos, o conceito de *pertinência a um conjunto* tem somente dois valores verdade, isto é, um elemento pode estar ou não estar em um conjunto. Assim, se U é o conjunto universo e A é um subconjunto de U , a *função característica* de A é dada por

$$\chi_A(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \in A \\ 0, & \text{se } x \notin A \end{cases}. \quad (2.9)$$

Portanto, $\chi_A : U \longrightarrow \{0, 1\}$ é uma função tal que $\chi_A(x) = 1$ se x está em A e $\chi_A(x) = 0$ se x não está em A . Então a função característica descreve o conjunto A indicando quais elementos do conjunto universo U estão no conjunto A .

Em [JAFELICE, BARROS e BASSANEZI \(2012\)](#) é apresentado o exemplo no qual é considerado o subconjunto dos números naturais “*próximos de 0*”. Neste caso, não sabe-se dizer se um número natural está ou não efetivamente neste conjunto, por exemplo, não é possível definir objetivamente se o número 2 ou o número 1000 estão ou não no conjunto, mas podemos afirmar razoavelmente que o número 2 é mais próximo do 0 que o número 1000. Tentando responder a situações em que é evidente que existe um grau de incerteza é introduzido outro tipo de subconjunto, definido como *subconjunto fuzzy*. Veja Figura [2.1](#).

Definição 2.4. *Seja U o conjunto universo clássico, um subconjunto fuzzy A de U é caracterizado por uma função $\mu_A : U \longrightarrow [0, 1]$, pré-fixada chamada de função de pertinência do subconjunto fuzzy A . Esta função associa a cada elemento $x \in U$ um número $\mu_A(x)$ entre zero e um chamado de grau de pertinência de x à A .*

Pode-se dizer que um subconjunto fuzzy A de U é identificado pelo conjunto (clássico - que é o gráfico de μ_A) de pares ordenados:

$$F = \{(x, \mu_A(x)) : x \in U\}.$$

Na função de pertinência os valores $\mu_A(x) = 1$ e $\mu_A(x) = 0$ indicam, respectivamente a pertinência plena e a não pertinência do elemento x ao conjunto A . Observe que na teoria clássica de conjuntos, as funções características são casos particulares de funções de pertinência.

Exemplo 2.3. *Considere novamente o subconjunto fuzzy F dos números naturais próximos de zero:*

$$F = \{n \in \mathbb{N} : n \text{ é próximo de zero}\}$$

Uma possibilidade para a função de pertinência de F é

$$\mu_F(n) = \frac{1}{n^2 + 1}.$$

Neste caso, pode-se dizer que o número 0 pertence a F com grau de pertinência $\mu_F(0) = 1$, enquanto 1000 pertence a F com grau de pertinência $\mu_F(1000) \approx 10^{-6}$.

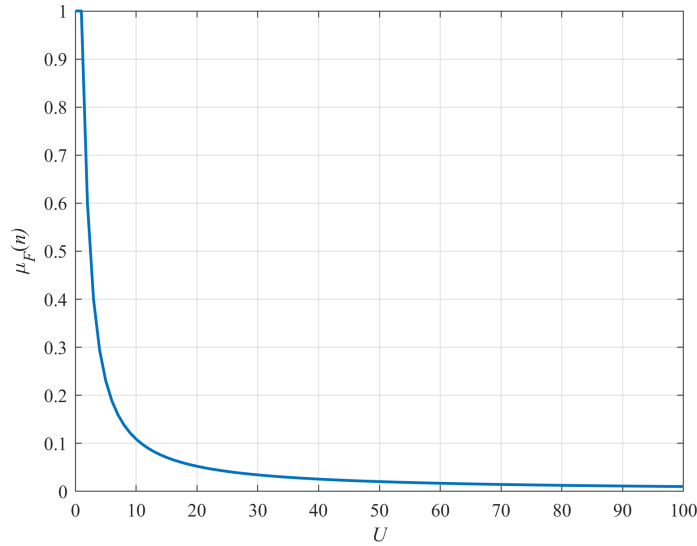


Figura 2.1: Conjunto fuzzy dos números naturais próximos a zero.

Note que a escolha da função μ_F neste caso foi feita de maneira totalmente arbitrária. Portanto, existem infinitas maneiras de modelar matematicamente o conceito de “número natural pequeno”. Uma outra maneira possível é

$$\mu_F(n) = \frac{n+1}{n^4+1}.$$

A escolha dessas funções para representar o conjunto fuzzy em questão depende de como tais funções estão relacionadas com o contexto do problema a ser estudado.

2.2.2 Representação de Conjuntos Fuzzy

A representação das funções de pertinência que caracterizam os subconjuntos fuzzy pode ser feita na forma tabular, gráfica ou analítica. Nesta seção são apresentados alguns exemplos extraídos de (JAFELICE; BARROS; BASSANEZI, 2012) com o objetivo de ilustrar cada uma destas representações.

2.2.3 Conjuntos de Dados Discretos

Para conjuntos discretos as funções podem ser representadas por tabelas ou listas. A tabela representando um conjunto fuzzy lista todos os elementos do conjunto com seus respectivos graus de pertinência. Por outro lado, as funções de pertinência podem ser representadas também por listas onde o símbolo “/” é usado para associar o elemento do conjunto universo U com seu grau de pertinência ao conjunto fuzzy A . Além disso, o sinal de “+” não significa soma, simplesmente conecta os elementos do grupo. Para ilustrar este caso é apresentado o seguinte exemplo.

Exemplo 2.4. *Seja A o conjunto dos filhos de um casal. Os filhos deste casal são a Poly, o Luiz, a Janeth e a Enaria. Este conjunto A é um subconjunto do conjunto universo X dos membros da família. Nem todos os filhos do conjunto A são organizados, logo alguns são mais organizados, outros menos organizados, então os níveis de organização estão variando entre os valores 0 e 1. Para os graus de organização dos filhos citados tem-se a representação na Tabela 2.1.*

<i>Filhos</i>	<i>Grau de Organização</i>
<i>Poly</i>	<i>0.7</i>
<i>Luiz</i>	<i>0.8</i>
<i>Janeth</i>	<i>0.3</i>
<i>Enaria</i>	<i>0.9</i>

Tabela 2.1: Filhos e graus de organização.

Alternativamente, à Tabela 2.1 pode-se listar os pares relacionando cada elemento com seu grau de estudo da seguinte forma:

$$A = 0.7/Poly + 0.8/Luiz + 0.3/Janeth + 0.9/Enaria.$$

A forma geral para representar o conjunto fuzzy A quando X é finito tem a forma:

$$A = \sum \mu_A(x)/x.$$

2.2.4 Conjuntos de Dados Contínuos

Uma outra forma de se representar um conjunto fuzzy é por meio de gráficos. No caso da representação em duas dimensões, o eixo vertical representa o grau de pertinência no intervalo $[0, 1]$ e o eixo horizontal contém a informação a ser modelada.

Exemplo 2.5. *Um conjunto fuzzy A compatível com o conceito de “jovem” deve no mínimo indicar que, quanto menos idade um indivíduo tem, mais jovem será. Sua função de grau de pertinência $\mu_A(x)$ pode ser representada como na Figura 2.2*

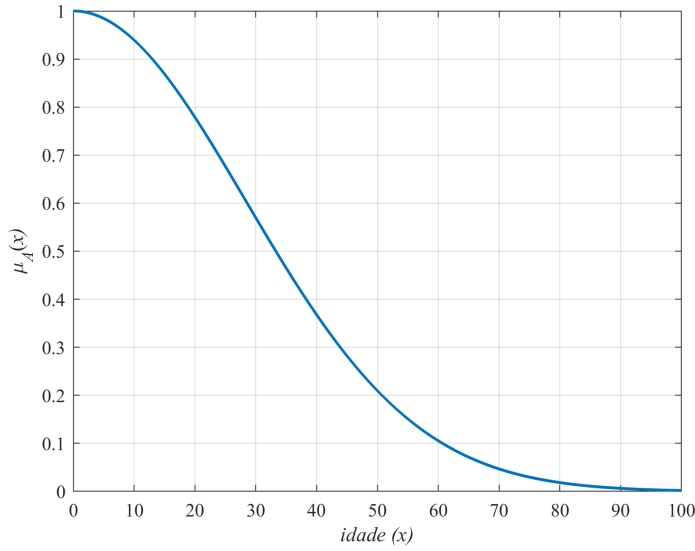


Figura 2.2: Função de pertinência de jovens.

Exemplo 2.6. O conjunto fuzzy A dos números reais em torno de 6 pode ser representado analiticamente da seguinte forma:

$$\mu_A(x) = \begin{cases} x - 5, & \text{se } 5 \leq x < 6 \\ 7 - x, & \text{se } 6 \leq x < 7 \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}.$$

2.2.5 Operações entre Conjuntos Fuzzy

Sejam A e B subconjuntos clássicos de U representado pelas funções características μ_A e μ_B , respectivamente. Os conjuntos

$$A \cup B = \{x \in U : x \in A \text{ ou } x \in B\},$$

$$A \cap B = \{x \in U : x \in A \text{ e } x \in B\},$$

$$A' = \{x \in U : x \notin A\},$$

tem respectivamente as funções características, $\forall x \in U$,

$$\chi_{A \cup B}(x) = \max \{\chi_A(x), \chi_B(x)\},$$

$$\chi_{A \cap B}(x) = \min \{\chi_A(x), \chi_B(x)\},$$

$$\chi_{A'}(x) = 1 - \chi_A(x).$$

Como os conjuntos fuzzy podem ser caracterizados pelas funções de pertinência que são extensões de funções características, pode-se definir união, intersecção e complementar de conjuntos fuzzy, trocando a função característica pela função do grau de pertinência.

Definição 2.5 (Operações com conjuntos fuzzy). *Sejam A e B conjuntos fuzzy, veja Figura*

2.3. As funções de pertinência que representam os conjuntos fuzzy união, intersecção e complementar de conjuntos fuzzy são dadas $\forall x \in U$ por,

$$\mu_{A \cup B}(x) = \max \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \},$$

$$\mu_{A \cap B}(x) = \min \{ \mu_A(x), \mu_B(x) \},$$

$$\mu_{A'}(x) = 1 - \mu_A(x),$$

respectivamente. Veja as Figura **2.5(a)**, **2.5(b)** e **2.5(c)**.

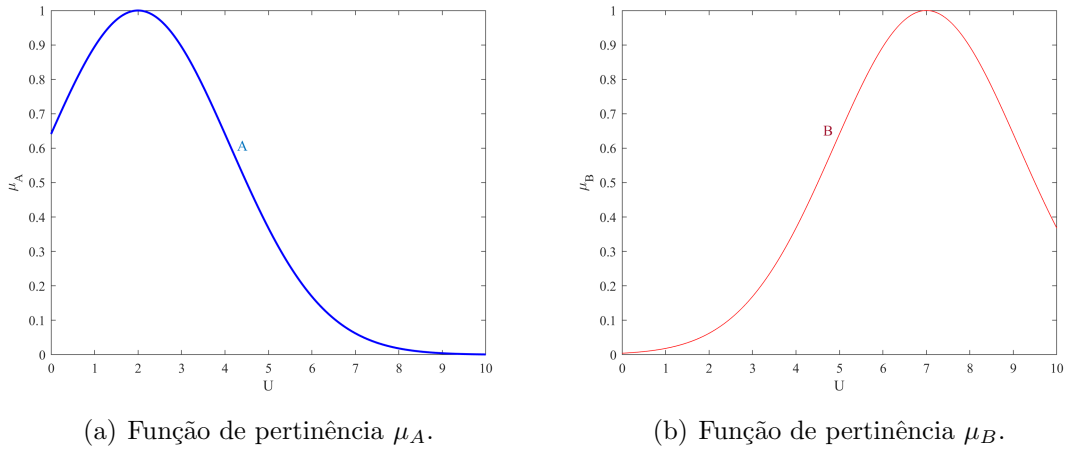


Figura 2.3: Funções de pertinência.

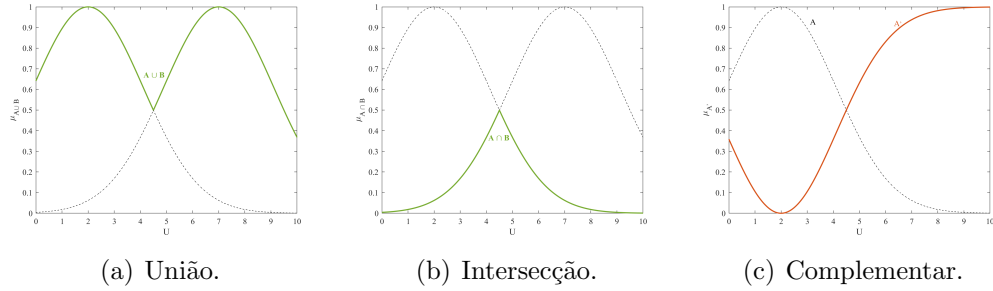


Figura 2.4: Operações com subconjuntos fuzzy.

Uma das diferenças fundamentais entre as operações de conjuntos clássicos e de conjuntos fuzzy é que a intersecção entre um conjunto fuzzy A e seu complementar nem sempre é vazia, assim como não é verdade que $A \cup A' = U$. O exemplo a seguir ilustra tais fatos.

Exemplo 2.7. Suponha U o conjunto clássico de estudantes mulheres de uma turma formado por Ana, Márcia, Júlia, Camila e Karine. Sejam A e B os conjuntos fuzzy que representam as estudantes mulheres que são altas e as que tem o cabelo comprido, respectivamente. A Tabela **2.2** ilustra a união, intersecção e o complementar.

Estudantes	Alta (μ_A)	Cabelo comprido (μ_B)	$\mu_{A \cup B}$	$\mu_{A \cap B}$	$\mu_{A'}$	$\mu_{A \cap A'}$
Ana	0.8	0.5	0.8	0.5	0.2	0.2
Márcia	0.6	0.3	0.6	0.3	0.4	0.4
Júlia	1.0	0.8	1.0	0.8	0.0	0.0
Camila	0.5	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5
Karine	0.4	1.0	1.0	0.4	0.6	0.4

Tabela 2.2: União, intersecção e complementar dos conjuntos A e B.

Os valores das colunas, exceto as da primeira coluna, indicam os graus com que cada estudante pertence aos conjuntos A , B , $A \cup B$, $A \cap B$, A' e $A \cap A'$ respectivamente. Na coluna $A \cap A'$, o valor 0.3 indica que Ana está tanto no grupo das meninas altas e não altas.

2.2.6 Normas Triangulares

As normas triangulares são generalizações dos operadores união e intersecção e são definidas a seguir.

Definição 2.6. Uma **co-norma triangular** também chamada de *s-norma* é uma operação binária $s : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ satisfazendo as seguintes condições:

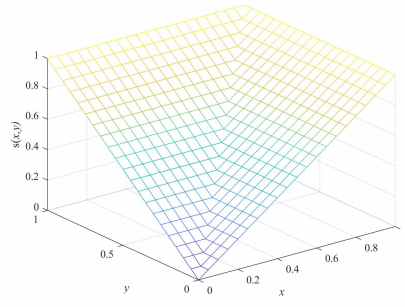
- *Comutatividade:* $xsy = ysx$.
- *Associatividade:* $xs(ysz) = (xsy)sz$.
- *Monotonicidade:* Se $x \geq y$ e $w \geq z$ então $xsw \geq ysz$.
- *Condições de fronteira:* $xs0 = x$, $xs1 = 1$.

Claramente, o operador $\max$ é uma s-norma.

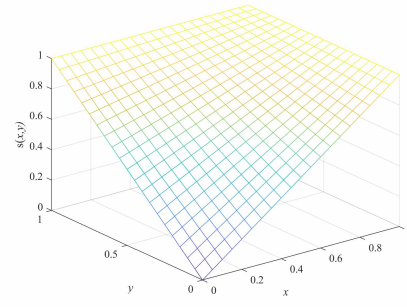
Exemplo 2.8. Os seguintes, são exemplos de s-normas:

1. **União Padrão:** $s : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xsy = \max(x, y)$, veja Figura 2.5(a).
2. **Soma algébrica:** $s : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xsy = x - y - xy$, veja Figura 2.5(b).
3. **Soma limitada:** $s : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xsy = \min(1, x + y)$, veja Figura 2.5(c).
4. **União Drástica:** $s : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com

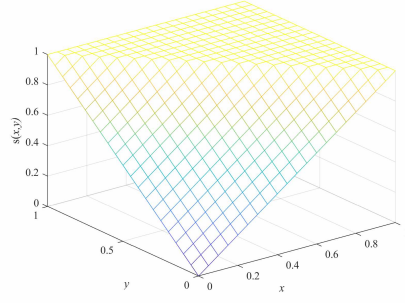
$$xsy = \begin{cases} x, & \text{se } y = 0 \\ y, & \text{se } x = 0 \\ 1, & \text{caso contrário} \end{cases}, \quad \text{veja Figura 2.5(d).}$$



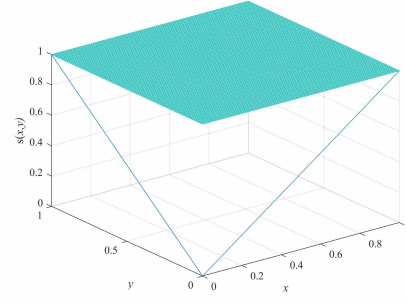
(a) s-norma 'União Padrão'.



(b) s-norma 'Soma Algébrica'.



(c) s-norma 'Soma Limitada'.



(d) s-norma 'União Drástica'.

Figura 2.5: Exemplos de s-normas.

Definição 2.7. Uma **norma triangular** também chamada de *t-norma* é uma operação binária $t : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ satisfazendo as seguintes condições:

- *Comutatividade:* $xy = yx$.
- *Associatividade:* $xy(tz) = (xy)tz$.
- *Monotonicidade:* Se $x \geq y$ e $w \geq z$ então $xw \geq yz$.
- *Condições de fronteira:* $xt0 = 0$, $xt1 = x$.

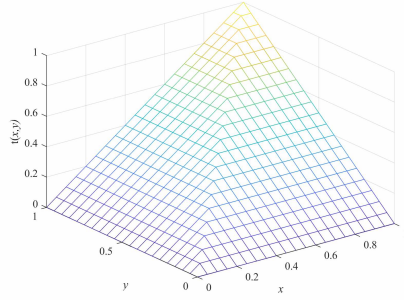
Claramente, o operador $\min$ é uma t-norma.

Exemplo 2.9. Os seguintes, são exemplos de t-normas:

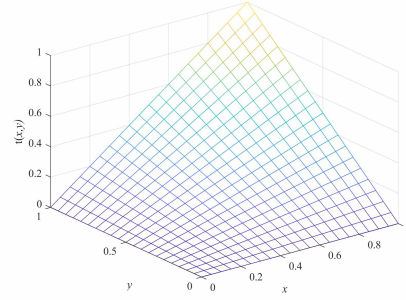
1. **Intersecção Padrão:** $t : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xy = \max(x, y)$, veja Figura 2.6(a).
2. **Produto algébrico:** $t : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xy = x - y - xy$, veja Figura 2.6(b).
3. **Diferença limitada:** $t : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com $xy = \min(1, x + y)$, veja Figura 2.6(c).

4. **Intersecção Drástica:** $t : [0, 1] \times [0, 1] \longrightarrow [0, 1]$ com

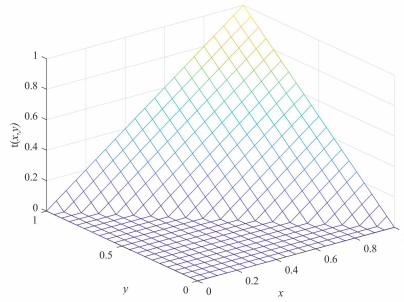
$$xty = \begin{cases} x, & \text{se } y = 1 \\ y, & \text{se } x = 1 \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}, \quad \text{veja Figura 2.6(d).}$$



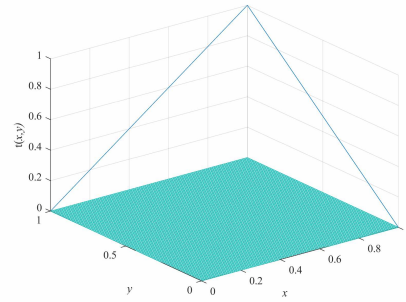
(a) t-norma 'Intersecção Padrão'.



(b) t-norma 'Produto Algébrico'.



(c) t-norma 'Diferença Limitada'.



(d) t-norma 'Intersecção Drástica'.

Figura 2.6: Exemplos de t-normas.

2.2.7 α -níveis de um Conjunto Fuzzy

Segundo [BARROS e BASSANEZI \(2015\)](#), [JAFELICE, BARROS e BASSANEZI \(2012\)](#) e [INOÑAN \(2019\)](#), os α -níveis representam um dos conceitos mais importantes na teoria de conjuntos fuzzy. A seguir são apresentados alguns conceitos relevantes para sua compreensão.

Definição 2.8. *Seja A um subconjunto fuzzy de U e $\alpha \in [0, 1]$. O α -**nível** de A é o subconjunto clássico de U definido por*

$$[A]^\alpha = \{x \in U : \mu_A(x) \geq \alpha\} \text{ para } 0 < \alpha \leq 1.$$

Definição 2.9. *O **suporte** de um conjunto fuzzy A são todos os elementos de U que têm grau de pertinência diferente de zero em A e denote-se por $\text{supp}(A)$,*

$$\text{supp}(A) = \{x \in U : \mu_A(x) > 0\}.$$

Definição 2.10. O nível zero de um conjunto fuzzy A do universo U , em que U é um espaço topológico, é o fecho topológico do suporte de A , isto é,

$$[A]^0 = \overline{\text{supp}(A)}.$$

Exemplo 2.10. Seja $U = \mathbb{R}$ o conjunto dos números reais, e A um subconjunto fuzzy de $\mathbb{R}$ com a seguinte função de pertinência:

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{x}{5}, & \text{se } 0 \leq x \leq 5 \\ -\frac{x}{3} + \frac{8}{3}, & \text{se } 5 < x < 8 \\ 0, & \text{se } x \notin [0, 8) \end{cases}.$$

Nesse caso, tem-se:

- Se $0 \leq x \leq 5$ então $5\alpha \leq x$;
- Se $5 < x < 8$ então $x \leq -3\alpha + 8$.

Assim,

$$5\alpha \leq x \leq -3\alpha + 8 \text{ para } 0 < \alpha \leq 1.$$

segue

$$\begin{aligned} [A]^\alpha &= [5\alpha, -3\alpha + 8], \\ \text{supp}(A) &= (0, 8), \\ [A]^0 &= \overline{\text{supp}(A)} = [0, 8]. \end{aligned}$$

Veja Figura 2.7.

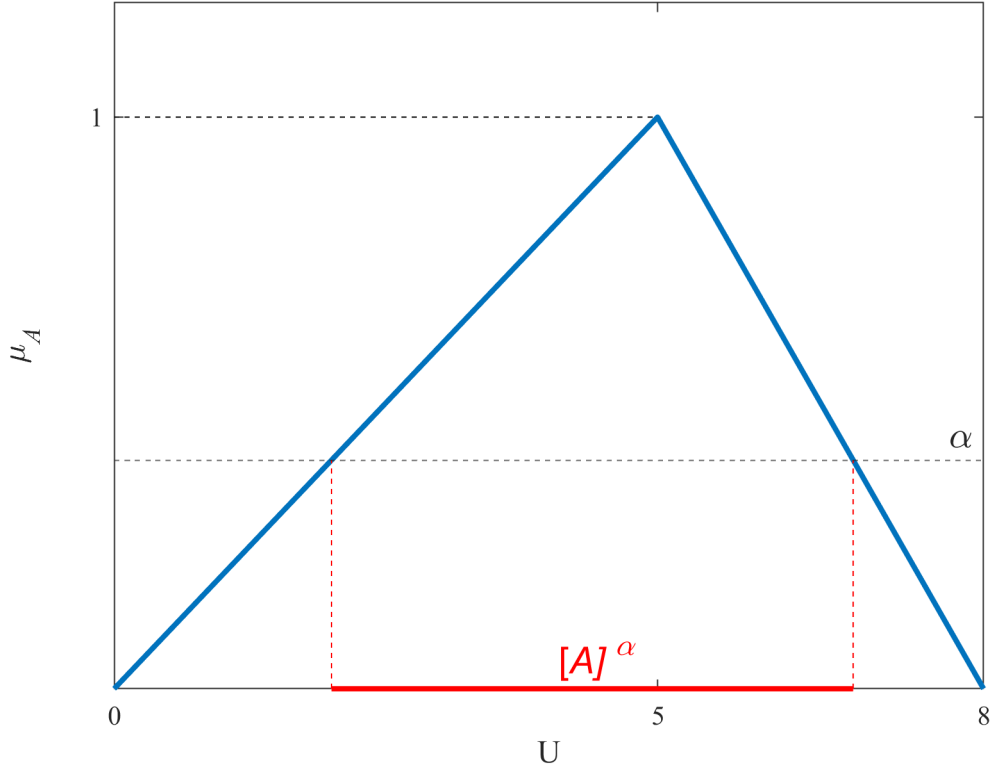


Figura 2.7: α -níveis: $[A]^\alpha$ e $[A]^0 \neq U$ com $0 \leq \alpha \leq 1$.

2.2.8 Números Fuzzy

Analogamente, ao caso clássico, também na teoria de conjuntos fuzzy tem-se o objetivo de fazer “contas”. A diferença é que pretende-se calcular quantidades com incertezas. Segundo [BARROS e BASSANEZI \(2015\)](#) os *números fuzzy* generalizam os números reais e suas funções de pertinência cumprem algumas condições adicionais. A definição e alguns exemplos são apresentados a seguir.

Definição 2.11. *Um subconjunto fuzzy A é chamado de número fuzzy quando o conjunto universo no qual μ_A está definida é o conjunto dos números reais $\mathbb{R}$ e satisfaz as condições:*

- (i) *todos os α -níveis de A são não vazios, com $0 \leq \alpha \leq 1$;*
- (ii) *todos os α -níveis de A são intervalos fechados de $\mathbb{R}$, $\forall \alpha \in (0, 1]$;*
- (iii) *O suporte de A é limitado.*

Denota-se os α -níveis do número fuzzy A por

$$[A]^\alpha = [a_1^\alpha, a_2^\alpha].$$

Observe que, com a Definição [2.11](#), todo número real r é um caso particular de número fuzzy cuja função de pertinência é sua função característica:

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x = r \\ 0, & \text{se } x \neq r \end{cases}.$$

Definição 2.12. Um número fuzzy A é dito **triangular** se sua função de pertinência é da forma

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b-a}, & \text{se } a < x \leq b \\ \frac{c-x}{c-b}, & \text{se } b < x \leq c \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

em que $a \neq b$. O gráfico desta função de pertinência gera com o eixo x um triângulo, tendo como base o intervalo $[a, c]$ e o vértice no ponto $(b, 1)$. Deste modo, os números reais a , b e c definem o número fuzzy triangular A que é denotado pela terna ordenada $(a; b; c)$, Figura 2.8.

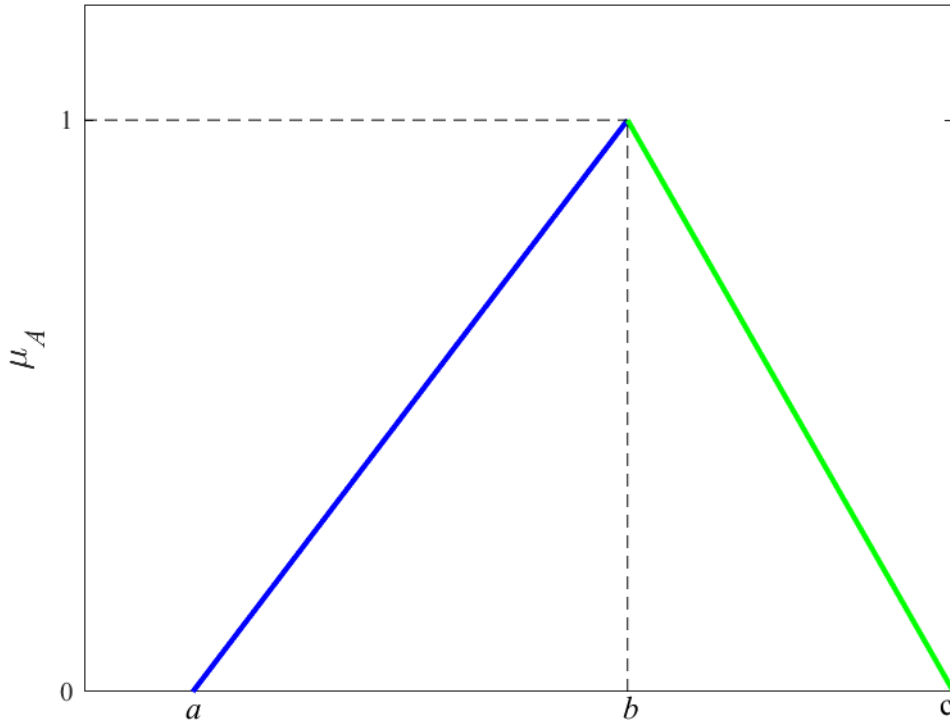


Figura 2.8: Número fuzzy triangular.

Os α -níveis desses números fuzzy têm a seguinte forma simplificada

$$[a_1^\alpha, a_2^\alpha] = [(b-a)\alpha + a, (b-c)\alpha + c]$$

para todo $\alpha \in [0, 1]$. Note que um número fuzzy triangular não precisa ser simétrico.

Definição 2.13. Um número fuzzy A é dito **trapezoidal** se sua função de pertinência tem a

forma de um trapézio (veja Figura 2.9) e é dada por

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{x-a}{b-a}, & \text{se } a \leq x < b \\ 1, & \text{se } b \leq x \leq c \\ \frac{-x+d}{d-c}, & \text{se } c < x < d \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases},$$

em que $a \neq b$.

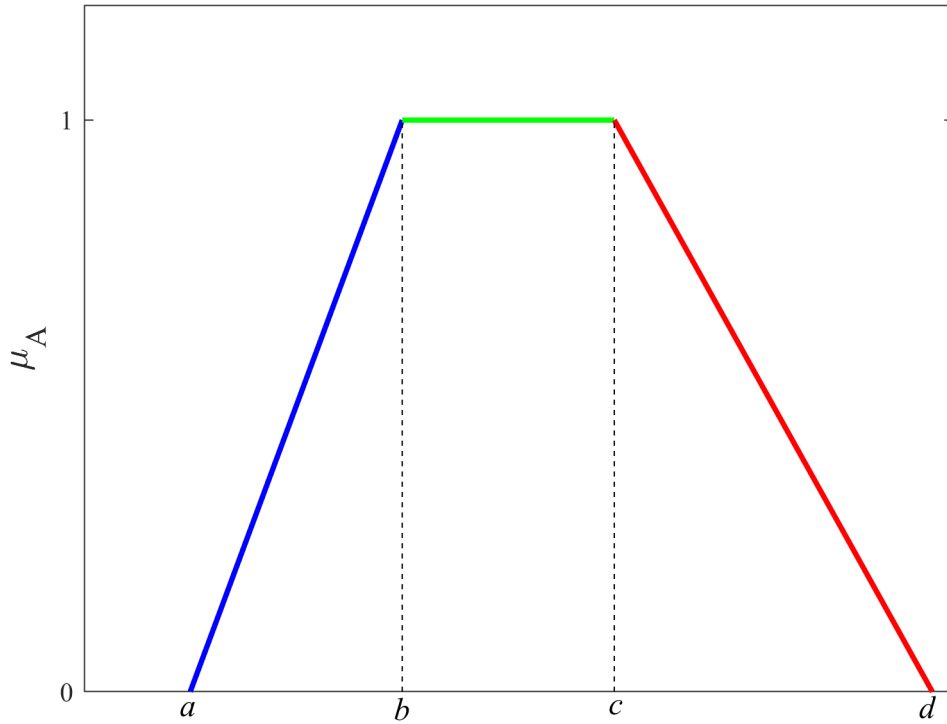


Figura 2.9: Número fuzzy trapezoidal.

Os α -níveis desses números fuzzy têm a seguinte forma simplificada

$$[a_1^\alpha, a_2^\alpha] = [(b-a)\alpha + a, (c-d)\alpha + d]$$

para todo $\alpha \in [0, 1]$.

Definição 2.14. Um número fuzzy tem **forma de sino** se a função de pertinência for suave e simétrica em relação a um número real. A seguinte função de pertinência tem estas propriedades para u , a e b dados (veja Figura 2.10).

$$\mu_A(x) = \begin{cases} \exp\left(-\left(\frac{x-u}{a}\right)^2\right), & \text{se } u-b \leq x < u+b \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}.$$

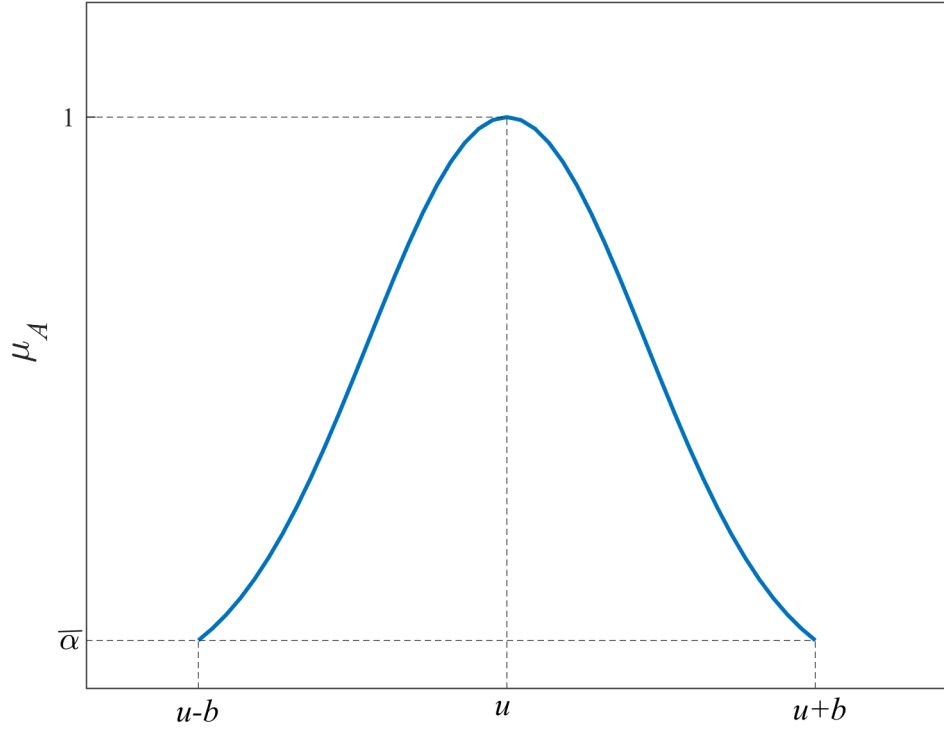


Figura 2.10: Número fuzzy em forma de sino.

Para determinar os α -níveis do número fuzzy em forma de sino, fazemos $\mu_A(x) \geq \alpha$. Então, para $\alpha \geq \bar{\alpha} = e^{-\left(\frac{b}{a}\right)^2} \geq \alpha$, temos $e^{-\left(\frac{x-u}{a}\right)^2} \geq \alpha$. Aplicando a função $\ln : (0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, obtemos que

$$\left(\frac{x-u}{a}\right)^2 \leq -\ln \alpha.$$

Assim,

$$(x-u)^2 \leq a^2 \ln \frac{1}{\alpha},$$

pelas propriedades da função logarítmica, tem-se

$$(x-u)^2 \leq \ln \frac{1}{\alpha^{a^2}},$$

e para $\alpha < \bar{\alpha} = e^{-\left(\frac{b}{a}\right)^2}$, temos o intervalo fechado $[u - \delta, u + \delta]$. Os α -níveis dos números fuzzy em forma de sino são os intervalos:

$$[a_1^\alpha, a_2^\alpha] = \begin{cases} \left[u - \sqrt{\ln \frac{1}{\alpha^{a^2}}}, u + \sqrt{\ln \frac{1}{\alpha^{a^2}}} \right], & \text{se } \alpha \geq \bar{\alpha} = e^{-\left(\frac{b}{a}\right)^2} \\ [u - b, u + b], & \text{se } \alpha < \bar{\alpha} = e^{-\left(\frac{b}{a}\right)^2} \end{cases}.$$

2.2.9 Sistemas Baseados em Regras Fuzzy

Usualmente o estudos da relação ou interação entre elementos de classes diferentes é interessante e permite a compressão de diversos fenômenos reais. Na matemática, o conceito de relação é

formalizado usando a teoria de conjuntos. Desta forma, a relação é fuzzy se é usada a teoria de conjuntos fuzzy para a sua caracterização, caso contrário, é clássica quando opta-se pela teoria clássica de conjuntos para o seu estudo. A escolha da teoria a ser usada depende muito do fenômeno que será estudado.

Segundo JAFELICE, BARROS e BASSANEZI (2012), os sistemas baseados em regras Fuzzy (SBRF) tem quatro componentes: um processador de entrada que realiza a fuzzificação dos dados de entrada, uma coleção de regras chamada base de regras, um método de inferência fuzzy e um processador de saída que fornece um número real como saída. Estes componentes são evidenciadas na Figura 2.11.

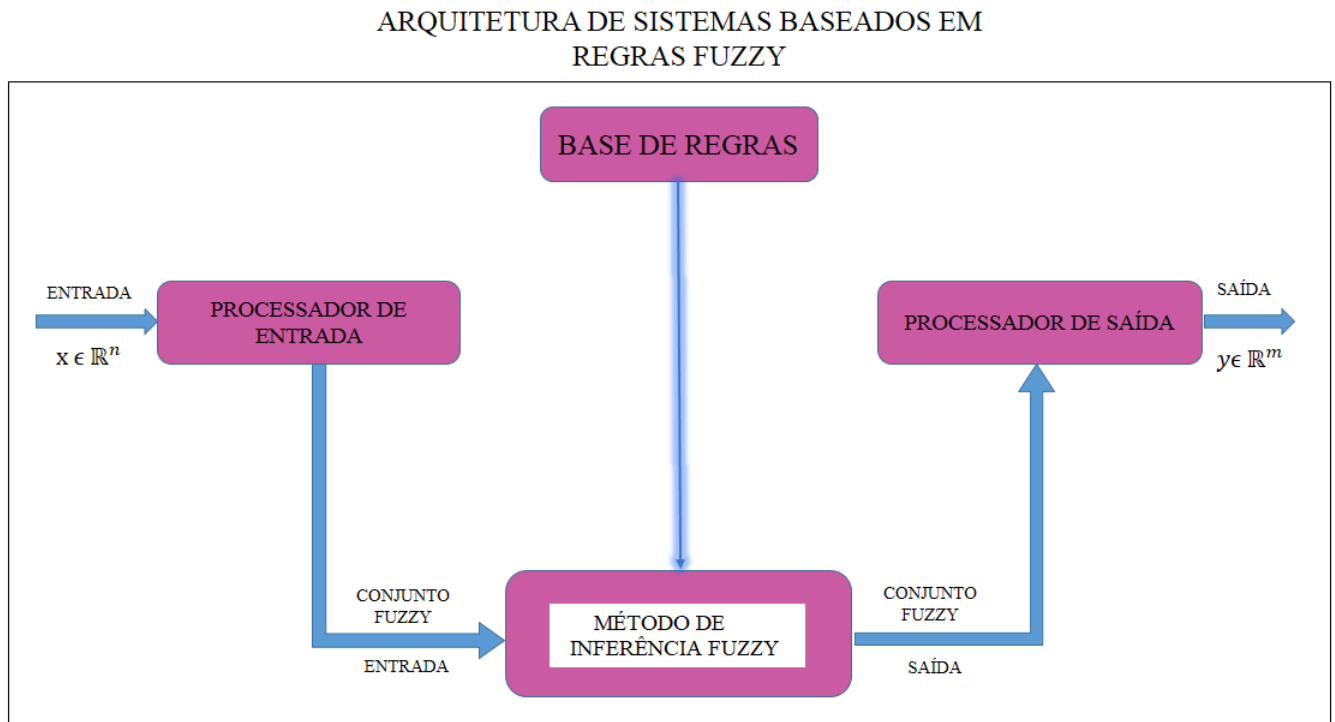


Figura 2.11: Sistemas baseados em regras fuzzy (INOÑAN, 2019).

A seguir são definidos os detalhes destes componentes:

- *Processador de Entrada (Fuzzificação)*: A intervenção do especialista na área é fundamental para a construção das funções de pertinência para a descrição das entradas. Nesta componente as entradas do sistema são traduzidas em conjuntos fuzzy em seus respectivos domínios.
- *Base de Regras*: Esta componente é composta por uma coleção de proposições fuzzy na forma Se ... então Cada uma destas proposições pode ser descrita linguisticamente de acordo com o conhecimento de um especialista. A base de regras descreve relações entre as variáveis linguísticas, para serem utilizadas no método de inferência fuzzy que é descrito no próximo item.
- *Método de Inferência Fuzzy*: Nesta componente cada proposição fuzzy é traduzida matematicamente por meio das técnicas de raciocínio aproximado. Os operadores matemáticos

são selecionados para definir a relação fuzzy que modela a base de regras. Desta forma, o método de inferência fuzzy é de fundamental importância para o sucesso do sistema fuzzy, já que fornece a saída a partir de cada entrada fuzzy e da relação definida pela base de regras. Existem vários métodos de inferência fuzzy como por exemplo o Método de Mamdani e o Método de Takagi-Sugeno. A diferença básica entre esses métodos recai no tipo de consequente e no procedimento de defuzzificação, o método Mamdani é explicado na próxima subseção.

- *Processador de Saída (Defuzzificação)*: Usualmente, pode-se dizer que a defuzzificação é um processo para representar um conjunto fuzzy por um número real. Em sistemas fuzzy, a saída é um conjunto fuzzy. Assim, deve-se escolher um método para defuzzificar a saída e obter um número real que o represente. A seguir, é apresentado o método mais comum de defuzzificação.

- *Centro de gravidade*: Este método de defuzzificação é semelhante à média ponderada para distribuição de dados, com a diferença que os pesos são os valores $\mu_C(z_i)$ que indicam o grau de compatibilidade do valor z_i com o conceito modelado pelo conjunto fuzzy C .

Para um domínio discreto tem-se

$$G(C) = \frac{\sum_{i=0}^n z_i \mu_C(z_i)}{\sum_{i=0}^n \mu_C(z_i)}, \quad (2.10)$$

em que z_i pertence ao domínio de μ_C .

Para um domínio contínuo tem-se

$$G(C) = \frac{\int_R z \mu_C(z) dz}{\int_R \mu_C(z)}, \quad (2.11)$$

em que R é a região de integração e z pertence ao domínio de μ_C .

2.2.10 Método de Mamdani

Uma regra Se (antecedente) então (consequente) é definida pelo produto cartesiano fuzzy dos conjuntos fuzzy que compõem o antecedente e o consequente da regra. O método de Mamdani agrega as regras através do operador lógico *OU*, que é modelado pelo operador máximo e, em cada regra, o operador lógico *E* é modelado pelo operador mínimo. Veja as regras a seguir:

Regra 1: Se (x é A_1 e y é B_1) então (z é C_1).

Regra 2: Se (x é A_2 e y é B_2) então (z é C_2).

A Figura 2.12 ilustra como uma saída real z de um sistema de inferência do tipo Mamdani é gerado a partir das entradas x e y reais e a regra de composição *max-min*. A saída $z \in \mathbb{R}$ é obtida pela defuzzificação do conjunto fuzzy de saída $C = C_1' \cup C_2'$, veja Figura 2.12.

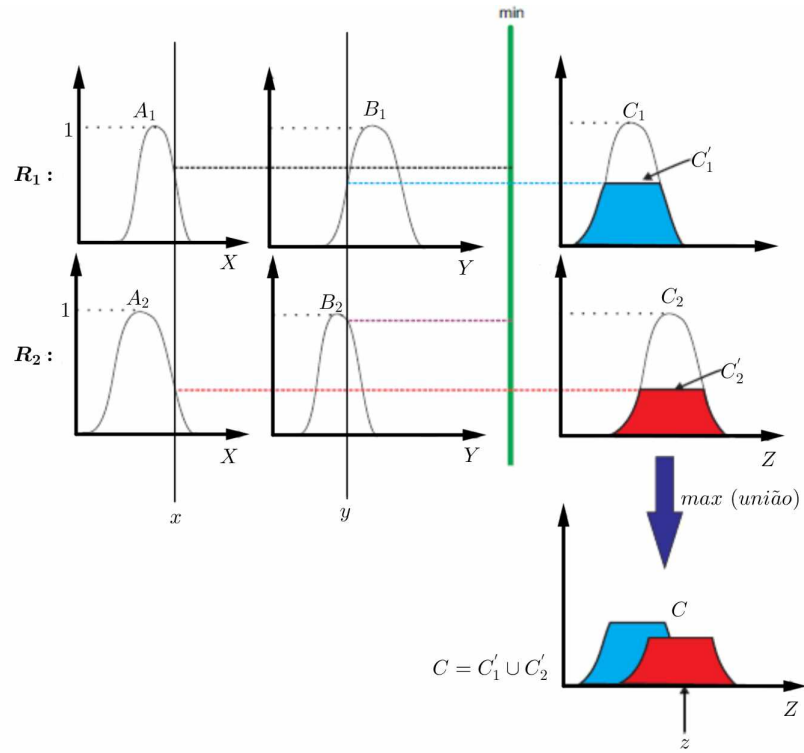


Figura 2.12: Método de Mamdani com composição $max - min$ (INOÑAN, 2019).

No próximo capítulo, é apresentado o modelo a ser estudado neste trabalho e são definidos alguns critérios básicos como ferramentas para estabelecer a estabilidade de sistema de equações diferenciais ordinárias.

Capítulo 3

Estabilidade do Modelo da Dinâmica do HIV com Parâmetros Escalares

Neste capítulo, é apresentado o estudo da estabilidade de um modelo matemático proposto por NOWAK e BANGHAM (1996) com a finalidade de representar o comportamento do HIV no interior do organismo dos indivíduos. Este modelo tem sido estudado por muitos pesquisadores da área (CAETANO; YONEYAMA, 1999; JAFELICE, 2003; PASTORE, 2005) e outros, devido ao fato que a solução numérica do sistema tem um comportamento qualitativo similar ao ciclo de vida do vírus até a fase assintótica. Os parâmetros considerados no final deste capítulo são compatíveis com o modelo de NOWAK e BANGHAM (1996) sem tratamento antirretroviral. Neste caso, as células dos linfócito T CD4+ não infectadas são sempre infectadas pelo encontro com o vírus.

3.1 Modelo Clássico

Este modelo proposto por NOWAK e BANGHAM (1996) considera como variáveis, as células dos linfócitos T CD4+ infectadas (y) e não infectadas (x), vírus (v) e células linfócitos T citotóxicas CD8+ (CTL) (z), dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz\end{aligned}, \tag{3.1}$$

em que os parâmetros são positivos, λ é a taxa de produção de células não infectadas, d é a taxa de morte das células não infectadas, β é a taxa de produção de células infectadas pelo encontro de células não infectadas e o vírus, a é a taxa da morte das células infectadas, k é a taxa de produção de vírus a partir de células infectadas, u é a taxa de morte do vírus, p é a taxa de morte das células infectadas através do encontro com o CTL, c é a taxa de produção das células CTL, b é a taxa de morte das células CTL. É possível observar que a produção de

células CTL depende diretamente da presença de um vírus no organismo.

3.2 Pontos de Equilíbrio do Sistema

Como as quantidades do vírus e das células são sempre positivas, tem-se interesse em encontrar soluções não negativas para o sistema, então considere a seguinte região:

$$\Delta = \{(x, y, v, z) : x \geq 0, y \geq 0, v \geq 0, z \geq 0\}.$$

Para obter os pontos de equilíbrio na região Δ , as quatro equações em (3.1) são igualadas a zero, observe que:

1. Se $y = 0$, $v = 0$ e $z = 0$ tem-se que as três últimas equações ficam iguais a zero. Mas na primeira equação tem-se que $0 = \lambda - dx$. Resolvendo a equação para x , segue que $x = \frac{\lambda}{d}$. Assim, o ponto de equilíbrio

$$P_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right) \quad (3.2)$$

ocorre na ausência de vírus no organismo.

Os outros dois pontos de equilíbrio são denominados pontos de equilíbrio endêmicos dado que eles ocorrem na presença de algum vírus. Os detalhes para encontrar as expressões de P_1 e P_2 são satisfeitas a seguir. Considere:

$$0 = \lambda - dx - \beta xv = \lambda - x(d + \beta v), \quad (3.3)$$

$$0 = \beta xv - ay - pyz, \quad (3.4)$$

$$0 = ky - uv, \quad (3.5)$$

$$0 = cyz - bz = z(cy - b). \quad (3.6)$$

2. De (3.6) segue que $z = 0$ ou $cy - b = 0$. Suponha que $cy - b = 0$, então

$$y = \frac{b}{c}. \quad (3.7)$$

Substituindo (3.7) na equação (3.5), tem-se que:

$$0 = k \left(\frac{b}{c}\right) - uv \Rightarrow v = \frac{kb}{uc}. \quad (3.8)$$

Substituindo (3.8) em (3.3) tem-se

$$0 = \lambda - x \left(d + \beta \frac{kb}{uc}\right) = \lambda - x \left(\frac{ucd + \beta kb}{uc}\right) \Rightarrow x = \frac{\lambda uc}{ucd + \beta kb}. \quad (3.9)$$

Substituindo (3.7), (3.8) e (3.9) em (3.4) tem-se

$$\begin{aligned} 0 &= \beta \left(\frac{\lambda uc}{ucd + \beta kb} \right) \frac{kb}{uc} - a \left(\frac{b}{c} \right) - p \left(\frac{b}{c} \right) z \\ &= \frac{\beta \lambda kb}{ucd + \beta kb} - \frac{ab}{c} - \frac{pb}{c} z. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Assim, isolando a variável z de (3.10), tem-se

$$\left(\frac{pb}{c} \right) z = \frac{\beta \lambda kb}{ucd + \beta kb} - \frac{ab}{c} \Rightarrow z = \frac{1}{p} \left(\frac{\beta \lambda kc}{ucd + \beta kb} - a \right).$$

Daí,

$$P_1 = (x^*, y^*, v^*, z^*) = \left(\frac{\lambda cu}{cdu + \beta kb}, \frac{b}{c}, \frac{bk}{cu}, \frac{1}{p} \left(\frac{\beta \lambda kc}{ucd + \beta kb} - a \right) \right). \quad (3.11)$$

3. Suponha que $z = 0$. Assim, tem-se das equações (3.3), (3.4) e (3.5)

$$0 = \lambda - x(d + \beta v), \quad (3.12)$$

$$0 = \beta xv - ay, \quad (3.13)$$

$$0 = ky - uv. \quad (3.14)$$

De (3.14) tem-se $y = \frac{uv}{k}$ e de (3.13) tem-se $y = \frac{\beta xv}{a}$. Igualando os dois valores obtidos para y tem-se,

$$\frac{uv}{k} = \frac{\beta xv}{a} \Rightarrow x = \frac{ua}{\beta k}. \quad (3.15)$$

Substituindo (3.15) em (3.12) tem-se,

$$\begin{aligned} 0 &= \lambda - \frac{ua}{\beta k}(d + \beta v) \\ &= \lambda - \frac{uad}{\beta k} - \frac{ua\beta}{\beta k}v, \end{aligned}$$

segue que,

$$v = \frac{k\lambda}{ua} - \frac{d}{\beta} \Rightarrow v = \frac{\lambda\beta k - uad}{\beta au}. \quad (3.16)$$

Substituindo (3.16) em (3.14) e isolando y , tem-se:

$$y = \frac{u}{k} \left(\frac{\lambda\beta k - uad}{\beta au} \right) \Rightarrow y = \frac{\lambda\beta k - uad}{\beta ak}. \quad (3.17)$$

Portanto,

$$P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z}) = \left(\frac{ua}{\beta k}, \frac{\lambda\beta k - uad}{\beta ak}, \frac{\lambda\beta k - uad}{\beta au}, 0 \right). \quad (3.18)$$

3.3 Análise da Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio

Em NOWAK e BANGHAM (1996) é definido o quociente

$$R_0 = \frac{\lambda}{d} \times \frac{k}{a} \times \frac{1}{u} \times \beta \quad (3.19)$$

chamado de *taxa reprodutiva básica do vírus*, na qual $\frac{\lambda}{d}$ representa a quantidade total de células não infectadas, $\frac{k}{a}$ é o número de partículas virais produzidas a partir de uma célula e $\frac{1}{u}$ indica o tempo médio de vida do vírus. Esta taxa é definida como o número de células infectadas proveniente de qualquer célula infectada, na ausência da resposta do CTL. Note que condicionar o R_0 permite analisar com maior facilidade a estabilidade em cada um dos pontos de equilíbrio encontrados na seção anterior. Neste estudo, a análise da estabilidade é realizada com técnicas clássicas, dessa forma, através da análise dos sinais da parte real dos autovalores associados aos pontos de equilíbrio e verificando as condições do Critério de Routh-Hurwitz.

Considere assim a matriz Jacobiana no ponto $(x, y, v, z) \in \Delta$ associada ao sistema de equações (3.1) dada por:

$$J(x, y, v, z) = \begin{bmatrix} -d - \beta v & 0 & -\beta x & 0 \\ \beta v & -a - pz & \beta x & -py \\ 0 & k & -u & 0 \\ 0 & cz & 0 & cy - b \end{bmatrix}. \quad (3.20)$$

Os seguintes resultados colaboram na análise da estabilidade em cada um dos pontos de equilíbrio.

Proposição 3.1. *Se $R_0 = 1$ então $P_0 = P_2$ e $J(P_0) = J(P_2)$ possui três autovalores negativos e um nulo.*

Demonstração.

Observe que se $R_0 = 1$, então de

$$\lambda \beta k = dau \quad \text{e} \quad \frac{au}{\beta k} = \frac{\lambda}{d}, \quad (3.21)$$

segue que $P_0 = P_2$. Considere

$$J(P_0) - I\gamma = \begin{bmatrix} -d - \gamma & 0 & -\beta \left(\frac{\lambda}{d}\right) & 0 \\ 0 & -a - \gamma & \beta \left(\frac{\lambda}{d}\right) & 0 \\ 0 & k & -u - \left(\frac{\lambda}{d}\right) - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -b - \gamma \end{bmatrix}. \quad (3.22)$$

Assim, o polinômio característico associado a $J(P_0)$ é

$$p_0(\gamma) = \det(J(P_0) - I\gamma) = (-d - \gamma)(-b - \gamma) \left(\gamma^2 + (a + u)\gamma + au - \frac{\lambda \beta k}{d} \right). \quad (3.23)$$

Mas, dado que $\lambda\beta k = dau$ tem-se que

$$\begin{aligned}
p_0(\gamma) &= (-d - \gamma)(-b - \gamma) \left(\gamma^2 + (a + u)\gamma + au - \frac{\lambda\beta k}{d} \right) \\
&= (-d - \gamma)(-b - \gamma) \left(\gamma^2 + (a + u)\gamma + \frac{dau - \lambda\beta k}{d} \right) \\
&= (-d - \gamma)(-b - \gamma)(\gamma^2 + (a + u)\gamma) \\
&= -\gamma(-d - \gamma)(-b - \gamma)(-(a + u) - \gamma).
\end{aligned}$$

Portanto, $\gamma_1 = 0$, $\gamma_2 = -d$, $\gamma_3 = -b$ e $\gamma_4 = -(a + u)$, isto é, três autovalores negativos e um zero.

Proposição 3.2. *Se $R_0 > 1$ tem-se que o ponto de equilíbrio P_0 é instável mas, se $R_0 < 1$ o ponto é assintoticamente estável (GREJO; COLETTI, 2021).*

Demonstração.

Da equação (3.23) tem-se que duas raízes do polinômio característico são $\gamma_1 = -b$ e $\gamma_2 = -d$. Resta analisar os sinais dos autovalores restantes. Para o polinômio de segundo grau $\gamma^2 + (a + u)\gamma + au - \frac{k\beta\lambda}{d}$, as raízes γ_3 e γ_4 são tais que

$$\gamma_3 + \gamma_4 = -(a + u) < 0 \quad (3.24)$$

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 = au - \frac{k\beta\lambda}{d}.$$

Por hipótese: $R_0 > 1$ então

$$1 < \frac{k\beta\lambda}{aud} \Rightarrow au - \frac{k\beta\lambda}{d} < 0. \quad (3.25)$$

Portanto,

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 < 0 \quad (3.26)$$

então de (3.24) e (3.26), um dos autovalores é negativo e o outro é positivo. Assim, o ponto de equilíbrio P_0 é instável, ou seja, o vírus consegue sobreviver. Por outro lado, se $R_0 < 1$ então $au - \frac{k\beta\lambda}{d} > 0$, então

$$\gamma_3 \cdot \gamma_4 > 0 \quad (3.27)$$

por tanto, de (3.24) e (3.27), os dois autovalores são negativos. Deste modo, o ponto de equilíbrio é assintoticamente estável, o que significa a extinção do vírus.

Observação 3.1. *Dado que pretende-se encontrar soluções positivas para o sistema, considere-se que todas as coordenadas dos pontos anteriores são positivas. Assim, para o P_1 tem-se que*

$$\begin{aligned}
z^* &= \frac{1}{p} \left(\frac{\beta\lambda kc}{ucd + \beta kb} - a \right) > 0 \Rightarrow \beta\lambda kc > a(ucd + \beta kb), \\
&\Rightarrow \frac{\beta\lambda kc}{aud} > \frac{a(ucd + \beta kb)}{aud}, \\
&\Rightarrow cR_0 > c + \frac{\beta kb}{ud}, \\
&\Rightarrow R_0 > 1 + R_0 \frac{ab}{\lambda c}.
\end{aligned}$$

A constante

$$D_0 = \frac{c\lambda}{ab}$$

é denominada taxa de defesa básica. Segue daí que

$$\begin{aligned} R_0 > 1 + R_0 \frac{ab}{\lambda c} &\Rightarrow R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}, \\ &\Rightarrow R_0 \left(1 - \frac{1}{D_0}\right) > 1, \end{aligned} \quad (3.28)$$

e portanto, $1 < D_0$.

Verificando a estabilidade do ponto P_1 através do Critério de Routh-Hurwitz. Seja

$$J(P_1) - I\gamma = \begin{bmatrix} -d - \frac{\beta kb}{cu} - \gamma & 0 & -\frac{\beta \lambda cu}{cdu + \beta kb} & 0 \\ \frac{\beta kb}{cu} & -\frac{\lambda \beta ck}{cdu + \beta kb} - \gamma & \frac{\beta \lambda cu}{cdu + \beta kb} & -\frac{pb}{c} \\ 0 & k & -u - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{c}{p} \left(\frac{\lambda \beta ck}{cdu + \beta kb} - a \right) & 0 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

o polinômio característico do Jacobiano no ponto P_1 dado por:

$$p_1(\gamma) = \gamma^4 + a_1\gamma^3 + a_2\gamma^2 + a_3\gamma + a_4,$$

em que,

$$\begin{aligned} a_1 &= u + d + \frac{\beta bk}{cu} + \frac{\lambda \beta ck}{cdu + \beta kb}, \\ a_2 &= du + \frac{\beta bk}{c} + \frac{\lambda \beta cdk}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda \beta^2 bk^2}{u(cdu + \beta kb)} + \frac{\lambda \beta bck}{cdu + \beta kb} - ab, \\ a_3 &= b \left(-au - ad - \frac{\beta abk}{cu} + \frac{\lambda \beta^2 k^2}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda \beta cku}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda \beta cdk}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda \beta^2 bk^2}{u(cdu + \beta kb)} \right), \\ a_4 &= b \left(\lambda \beta k - adu - \frac{a \beta bk}{c} \right). \end{aligned}$$

Dado que a_1 é a soma de quantidades positivas, tem-se que $a_1 > 0$. Por outro lado, note que:

$$\begin{aligned} a_2 &= du + \frac{\beta bk}{c} + \frac{\lambda \beta cdk}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda \beta^2 bk^2}{u(cdu + \beta kb)} + \frac{\lambda \beta bck}{cdu + \beta kb} - ab \\ &= du + \frac{\beta bk}{c} + \underbrace{\frac{\lambda \beta bk}{cdu + \beta kb} \left(\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} \right)}_{(1)} - ab. \end{aligned}$$

Verificando que (1) é positivo. De (3.11) tem-se que $z^* = \left(\frac{\lambda \beta ck}{cdu + \beta kb} - a \right) \frac{1}{p} > 0$, portanto

$$\frac{\lambda \beta bk}{cdu + \beta kb} > \frac{ab}{c}.$$

Multiplicando ambos lados por $\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} > 0$ tem-se

$$\begin{aligned} \frac{\lambda\beta bk}{cdu + \beta kb} \left(\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} \right) &> \frac{ab}{c} \left(\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} \right) \\ \frac{\lambda\beta bk}{cdu + \beta kb} \left(\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} \right) &> \frac{\beta abk}{uc} + ab + ad \\ \underbrace{\frac{\lambda\beta bk}{cdu + \beta kb} \left(\frac{\beta k}{u} + c + \frac{cd}{b} \right)}_{(1)} - ab &> \frac{\beta abk}{uc} + ad > 0 \end{aligned}$$

Portanto, $a_2 > 0$. Por outro lado, observe que:

$$\begin{aligned} a_3 &= b \left(-au - ad - \frac{\beta abk}{cu} + \frac{\lambda\beta^2 k^2}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda\beta cku}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda\beta cdk}{cdu + \beta kb} + \frac{\lambda\beta^2 bk^2}{u(cdu + \beta kb)} \right) \\ &= -b \underbrace{\left(au + ad + \frac{\beta abk}{cu} - \frac{\lambda\beta^2 k^2}{cdu + \beta kb} - \frac{\lambda\beta cku}{cdu + \beta kb} - \frac{\lambda\beta cdk}{cdu + \beta kb} - \frac{\lambda\beta^2 bk^2}{u(cdu + \beta kb)} \right)}_{(2)} \end{aligned}$$

Seja

$$\begin{aligned} F_1 &= au + ad + \frac{\beta abk}{cu} \\ F_2 &= \frac{\lambda\beta k}{cdu + \beta kb} \left(\beta k + cu + cd + \frac{\beta bk}{u} \right) \end{aligned}$$

Assim, a expressão (2) é igual a $F_1 - F_2$. Dado que $z^* > 0$ tem-se que

$$\frac{\lambda\beta k}{cdu + \beta kb} > \frac{a}{c},$$

logo,

$$\begin{aligned} \underbrace{\frac{\lambda\beta k}{cdu + \beta kb} \left(\beta k + cu + cd + \frac{\beta bk}{u} \right)}_{F_2} &> \frac{a}{c} \left(\beta k + cu + cd + \frac{\beta bk}{u} \right) \\ F_2 &> \frac{\beta ak}{c} + \underbrace{au + ad + \frac{\beta abk}{cu}}_{F_1} \\ F_2 &> \frac{\beta ak}{c} + F_1 \\ F_2 - F_1 &> \frac{\beta ak}{c} > 0 \end{aligned}$$

Assim, a expressão (2) é negativa. Como $a_3 = -b \cdot \text{expressão}(2)$, tem-se que $a_3 > 0$. Para mostrar que $a_4 > 0$ é utilizada a Observação 3.1. Assim, é possível deduzir que $\lambda c - ab > 0$,

logo,

$$\begin{aligned}
z^* = \frac{1}{p} \left(\frac{\beta \lambda k c}{u c d + \beta k b} - a \right) > 0 &\Rightarrow \frac{a u d}{\beta k} < \frac{\lambda c - a b}{c} \\
&\Rightarrow \frac{\beta k}{a u d} > \frac{c}{\lambda c - a b} \\
&\Rightarrow \lambda \beta c k - a \beta b k - a u d c > 0 \\
&\Rightarrow \underbrace{\lambda \beta k - \frac{a \beta b k}{c}}_{a_4} - a u d > 0
\end{aligned}$$

Utilizando o Critério de Routh-Hurwitz (1.14),

$$\Delta^* = \{(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \in \mathbb{R}_+^8 : a_1 > 0, a_2 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0 \text{ e } RH > 0\}.$$

em que $RH = a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4$,

Proposição 3.3. *Se $(\lambda, \beta, a, b, c, d, k, u) \in \Delta^*$ então o ponto de equilíbrio P_1 é assintoticamente estável.*

Para caracterizar a estabilidade do ponto endêmico P_2 é enunciada a Proposição a seguir.

Proposição 3.4. *Se $1 < R_0 < \frac{b}{c}$ então o ponto P_2 é assintoticamente estável.*

Demonstração.

Tem-se que:

$$J(P_2) - I\gamma = \begin{bmatrix} \frac{\lambda \beta k}{a u} - \gamma & 0 & -\frac{a u}{k} & 0 \\ \frac{\lambda \beta k}{a u} - d & -a - \gamma & \frac{a u}{k} & p \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) \\ 0 & k & -u - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \end{bmatrix}.$$

considere a sua transposta

$$(J(P_2) - I\gamma)^T = \begin{bmatrix} \frac{\lambda \beta k}{a u} - \gamma & \frac{\lambda \beta k}{a u} - d & 0 & 0 \\ 0 & -a - \gamma & k & 0 \\ -\frac{a u}{k} & \frac{a u}{k} & -u - \gamma & 0 \\ 0 & p \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) & 0 & c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \end{bmatrix}.$$

Segue que

$$\begin{aligned}
\det(J(P_2) - I\gamma)^T &= \left(-\frac{\lambda \beta k}{a u} - \gamma \right) \left[\left((-a - \gamma)(-u - \gamma) \left(c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \right) \right) - \left(a u \left(c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \right) \right) \right] \\
&\quad - \left(-\frac{\lambda \beta k}{a u} - d \right) \left(a u \left(c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \right) \right) \\
&= \left(a u \left(c \left(\frac{\lambda \beta k - a u d}{\beta a k} \right) - b - \gamma \right) \right) \left[\left(-\frac{\lambda \beta k}{a u} - \gamma \right) (-a - \gamma)(-u - \gamma) - a u \left(-\frac{\lambda \beta k}{a u} - \gamma \right) - \lambda \beta k + a u d \right]
\end{aligned} \tag{3.29}$$

calculando o segundo fator de (3.29) tem-se:

$$\left(-\frac{\lambda\beta k}{au} - \gamma\right)(-a - \gamma)(-u - \gamma) - au\left(-\frac{\lambda\beta k}{au} - \gamma\right) - \lambda\beta k + aud = -\gamma^3 + \left(-u - a - \frac{\lambda\beta k}{au}\right)\gamma^2 + \left(-\frac{\lambda\beta k}{a} - \frac{\lambda\beta k}{u}\right)\gamma - \lambda\beta k + aud. \quad (3.30)$$

sejam,

$$\begin{aligned} a_5 &= -u - a - \frac{\lambda\beta k}{au}, \\ a_6 &= -\frac{\lambda\beta k}{a} - \frac{\lambda\beta k}{u}, \\ a_7 &= -\lambda\beta k + aud. \end{aligned}$$

Assim, o polinômio associado ao ponto P_2 é

$$p_2(\gamma) = \left(au \left(c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak}\right) - b - \gamma\right)\right) (-\gamma^3 + a_5\gamma^2 + a_6\gamma + a_7). \quad (3.31)$$

Pela hipótese $1 < R_0 < \frac{b}{c}$ e $R_0 = \frac{\lambda\beta k}{aud}$. Assim, se $1 < R_0$ então $\lambda\beta k > aud$ e portanto, $\lambda\beta k - aud > 0$. Seja

$$\begin{aligned} \gamma_1 = c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak}\right) - b &\Rightarrow \frac{\gamma_1}{c} = \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak}\right) - \frac{b}{c} \\ &\Rightarrow \frac{\gamma_1}{c} = - \left(\frac{-\lambda\beta k + aud}{\beta ak} + \frac{b}{c}\right) \\ &\Rightarrow \frac{\gamma_1}{c} < 0 - \frac{b}{c} = \frac{-b}{c} \\ &\Rightarrow \gamma_1 < -b, \end{aligned}$$

mas $b > 0$, assim $\gamma_1 < 0$. Por outro lado, para o estudo da estabilidade de $p_2(\gamma)$ é utilizado o Critério de Routh-Hurwitz para o segundo fator de (3.31)

$$\bar{p}_2(\gamma) = \gamma^3 + \bar{a}_5\gamma^2 + \bar{a}_6\gamma + \bar{a}_7,$$

em que $\bar{a}_5 = -a_5$, $\bar{a}_6 = -a_6$ e $\bar{a}_7 = -a_7$.

Dado que $1 < R_0$ tem-se que

$$\lambda\beta k > aud \Rightarrow \lambda\beta k - aud = -a_7 = \bar{a}_7 > 0.$$

Portanto,

$$a_5 = -u - a - \frac{\lambda\beta k}{au} < 0 \Rightarrow -a_5 = \bar{a}_5 > 0.$$

Por outro lado,

$$\begin{aligned}
\bar{a}_5 \bar{a}_6 - \bar{a}_7 &= \left(u + a + \frac{\lambda \beta k}{au} \right) \left(\frac{\lambda \beta k}{a} + \frac{\lambda \beta k}{u} \right) - (\lambda \beta k - aud) \\
&= \frac{u \lambda \beta k}{a} + \lambda \beta k + \frac{\lambda^2 \beta^2 k^2}{a^2 u} + \lambda \beta k + \frac{a \lambda \beta k}{u} + \frac{\lambda^2 \beta^2 k^2}{au^2} - \lambda \beta k + aud \\
&= \lambda \beta k \left(\frac{u}{a} + \frac{a}{u} \right) + \frac{\lambda^2 \beta^2 k^2}{au} \left(\frac{1}{a} + \frac{1}{u} \right) + \lambda \beta k + aud > 0.
\end{aligned}$$

Assim, pelo Critério de Routh-Hurwitz dado que $\bar{a}_5 > 0$, $\bar{a}_7 > 0$ e $\bar{a}_5 \bar{a}_6 - \bar{a}_7 > 0$ os autovalores de $\bar{p}_2(\gamma)$ tem parte real negativa. Então, P_2 é assintoticamente estável.

Proposição 3.5. *Se $R_0 = 1 + \frac{R_0}{D_0}$ então $P_1 = P_2$ e $J(P_1) = J(P_2)$ tem um autovalor nulo.*

Demonstração.

Observe que:

$$\frac{D_0}{R_0} = \frac{\beta k b}{duc}.$$

Verificando que as coordenadas dos pontos P_1 e P_2 são iguais.

1.

$$\begin{aligned}
R_0 = 1 + \frac{\beta k b}{duc} &\Rightarrow \frac{\beta \lambda k}{dau} = \frac{duc + \beta k b}{dcu}, \\
&\Rightarrow \frac{dau}{\beta \lambda k} = \frac{dcu}{duc + \beta k b}, \\
&\Rightarrow \frac{au}{\beta k} = \frac{\lambda uc}{cdu + \beta k b},
\end{aligned}$$

logo, $x^* = \bar{x}$.

2.

$$\begin{aligned}
R_0 = 1 + \frac{\beta k b}{duc} &\Rightarrow \frac{\beta \lambda k}{dau} - 1 = \frac{\beta k b}{duc}, \\
&\Rightarrow \frac{\beta \lambda k - dau}{dau} = \frac{\beta k b}{cdu}, \\
&\Rightarrow \frac{\beta \lambda k - dau}{\beta a k} = \frac{b}{c},
\end{aligned}$$

logo, $y^* = \bar{y}$.

3.

$$\begin{aligned}
R_0 = 1 + \frac{\beta kb}{duc} &\Rightarrow \frac{\beta \lambda k}{dau} - 1 = \frac{\beta kb}{duc}, \\
&\Rightarrow \frac{\beta \lambda k - dau}{dau} = \frac{\beta kb}{cdu}, \\
&\Rightarrow \frac{d(\beta \lambda k - dau)}{\beta dau} = \frac{bk}{cu}, \\
&\Rightarrow \frac{\beta \lambda k - dau}{\beta au} = \frac{bk}{cu},
\end{aligned}$$

logo, $v^* = \bar{v}$.

4.

$$\begin{aligned}
R_0 = 1 + \frac{\beta kb}{duc} &\Rightarrow \frac{\beta \lambda k}{dau} = \frac{duc + \beta kb}{dcu}, \\
&\Rightarrow \frac{\lambda \beta ck}{du} = \frac{a(duc + \beta kb)}{du}, \\
&\Rightarrow \lambda \beta ck = a(duc + \beta kb), \\
&\Rightarrow \frac{\lambda \beta ck}{duc + \beta kb} = a, \\
&\Rightarrow \frac{1}{p} \left(\frac{\lambda \beta ck}{duc + \beta kb} - a \right) = 0,
\end{aligned}$$

logo, $z^* = \bar{z}$.

Segue que $P_1 = P_2$ e $J(P_1) = J(P_2)$. O polinômio característico associado ao ponto P_2 é dado na expressão (3.31). Observe que:

$$\begin{aligned}
R_0 = 1 + \frac{\beta kb}{duc} &\Rightarrow \frac{\lambda \beta k - aud}{aud} = \frac{\beta kb}{cdu}, \\
&\Rightarrow \frac{du(\lambda \beta k - aud)}{aud} = \frac{\beta kb}{c}, \\
&\Rightarrow \frac{\lambda \beta k - aud}{\beta ak} = \frac{b}{c}, \\
&\Rightarrow c \left(\frac{\lambda \beta k - aud}{\beta ak} \right) - b = 0.
\end{aligned}$$

Portanto, o polinômio $J(P_1) = J(P_2)$ tem um autovalor nulo.

3.3.1 Resumo do comportamento

Quando $R_0 \neq 1$ e $R_0 \neq 1 + \frac{R_0}{D_0}$ parte do comportamento das soluções estacionárias é descrito na Tabela 3.1 (PASTORE, 2005).

	$R_0 < 1$	$1 < R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0}$	$R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}$
$J(P_0)$	4 autovalores com parte real negativa. (poço)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva. (sela)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva. (sela)
$J(P_1)$	Ao menos 1 autovalor com parte real negativa.	Ao menos 1 autovalor com parte real negativa.	2 autovalores com parte real negativa.
$J(P_2)$	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva. (sela)	4 autovalores com parte real negativa. (poço)	3 autovalores com parte real negativa e 1 com parte real positiva. (sela)

Tabela 3.1: Caracterização dos pontos de equilíbrios.

A primeira linha é consequência direta da Proposição 3.2. Por outro lado, na segunda linha tem-se que como a_1 é positivo, pelo Critério Routh Hurwitz tem-se que existe ao menos um autovalor com parte real negativa. Portanto, tem-se que:

1. $a_4 > 0$ se $R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0}$,
2. $a_4 = 0$ se $R_0 = 1 + \frac{R_0}{D_0}$,
3. $a_4 < 0$ se $R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0}$.

Assim, somente se $a_4 < 0$ tem-se a existência de pelo menos dois autovalores com parte real negativa.

Concluindo, a terceira linha, note que:

1.

$$R_0 < 1 + \frac{R_0}{D_0} \Rightarrow c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak} \right) - b < 0,$$

assim, pelo Critério de Routh Hurwitz, as raízes de $-\gamma^3 + a_5\gamma^2 + a_6\gamma + a_7$ tem parte real negativa. Segue que todas as raízes de $p_2(\gamma)$ tem parte real negativa e portanto, P_2 é assintoticamente estável ou poço.

2.

$$R_0 > 1 + \frac{R_0}{D_0} \Rightarrow c \left(\frac{\lambda\beta k - aud}{\beta ak} \right) - b > 0,$$

Assim, $p_2(\gamma)$ tem somente três autovalores com parte real negativa e portanto, P_2 é ponto de sela.

3.

$$\begin{aligned}
R_0 < 1 &\Rightarrow \frac{\beta\lambda k}{dau} < 1, \\
&\Rightarrow \beta\lambda k < dau, \\
&\Rightarrow \beta\lambda k - dau < 0
\end{aligned}$$

Assim, $a_7 > 0 \Rightarrow \bar{a}_7 = a_7 < 0$ e pelo Critério de Routh Hurwitz, existe um autovalor com parte real positiva e portanto, P_2 é ponto de sela.

Como o sistema considerado em (3.1) é não linear, é apresentada na próxima seção a aproximação numérica da solução através do método de Runge-Kutta de quarta ordem (BURDEN; FAIRES, 2011). É importante ressaltar que só no ponto de equilíbrio endêmico P_1 , todas as variáveis estão interagindo, portanto, a atenção do estudo é centrada neste ponto no restante do desenvolvimento deste trabalho.

3.4 Solução Numérica para Parâmetros Escalares

Para o modelo sem tratamento, são os seguintes valores para os parâmetros (CAETANO; YO-NEYAMA, 1999; JAFELICE, 2003):

$$\begin{aligned} \lambda &= 0.3, & p &= 0.03, & c &= 0.01, \\ d &= 0.1, & u &= 0.01, & b &= 0.01, \\ a &= 0.01, & k &= 0.5, & \beta &= 1. \end{aligned}$$

e as condições iniciais:

$$\begin{aligned} x_0 &= 0.99, \\ y_0 &= 0.01, \\ v_0 &= 0.1, \\ z_0 &= 0.01. \end{aligned} \tag{3.32}$$

Considerando os parâmetros anteriores para $P_1 = (0.005, 1, 50, 9.64)$ tem-se que são cumpridas as condições do Critério Routh-Hurwitz (1.14) e portanto, o ponto P_1 é estável. Na Figura 3.1 é apresentada a aproximação da solução do sistema (3.1), em que as células não infectadas linfócitos T CD4+ estão na escala *log*.

O interessante destes parâmetros é que o comportamento qualitativo observado das aproximações numéricas, é similar com o observado no gráfico do histórico natural do HIV até a fase assintomática apresentado na Figura 1.

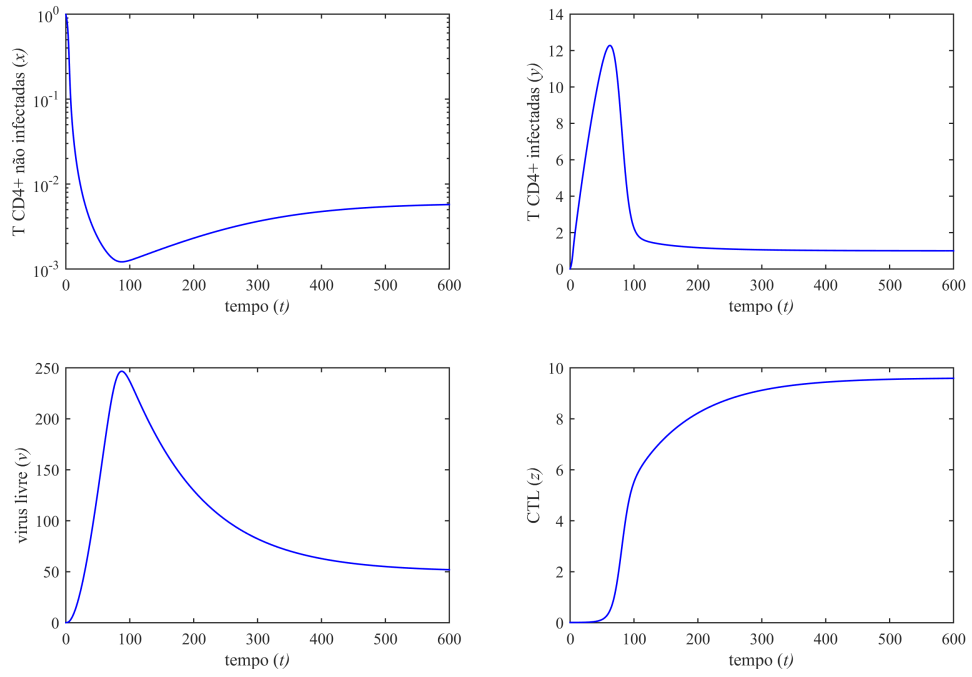


Figura 3.1: Solução numérica do sistema sem tratamento.

No próximo capítulo são introduzidos ao sistema em estudo dois parâmetros intervalares, a taxa de infecção do vírus pela célula do linfócito T CD4+ não infectada (β) e a taxa de reprodução do vírus (k), considerando as incertezas existentes devido ao tratamento com antirretrovirais.

Capítulo 4

Estabilidade do Modelo para a Dinâmica do HIV com Parâmetros Intervalares

Neste capítulo, são apresentadas as análises da estabilidade do ponto de equilíbrio endêmico, quando as quatro coordenadas são positivas, introduzindo parâmetros intervalares no sistema (3.1). Os parâmetros considerados intervalares são a taxa de produção de células linfócito T CD4+ infectadas pelo encontro de células não infectadas e as partículas de vírus (β) e a taxa de produção de partículas do vírus a partir de células infectadas (k), que foram escolhidas por estarem relacionadas diretamente com o tratamento antirretroviral.

4.1 Modelo com um Parâmetro Intervalar

Considere o seguinte sistema

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(\theta_1)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(\theta_1)xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= ky - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz\end{aligned}, \tag{4.1}$$

em que $0 \leq \theta_1 \leq 1$. Para o modelo com tratamento antirretroviral, define-se os seguintes valores para os parâmetros mencionados em JAFELICE *et al.* (2015), JAFELICE e LODWICK (2021):

$$\begin{aligned}\lambda &= 20, & p &= \frac{4}{10}, & c &= \frac{1}{14}, \\ d &= \frac{1}{4}, & u &= \frac{1}{2}, & b &= \frac{1}{15}, \\ a &= \frac{1}{5}, & k &= 0.13125,\end{aligned} \tag{4.2}$$

o valor tomado para k é o ponto médio entre $\frac{1}{16}$ e $\frac{1}{5}$. Estes pontos são os extremos do intervalo para a taxa de produção de vírus que foi obtida em JAFELICE *et al.* (2015). Além disso, $[\beta] = [0.1, 1]$ é o domínio da taxa de infecção do linfócito T CD4+ pelo vírus definido em JAFELICE *et al.* (2015), conforme a definição de intervalo restrito (2.2) tem-se,

$$\beta(\theta_1) = 0.1 + (1 - 0.1)\theta_1 = 0.1 + 0.9\theta_1, \quad 0 \leq \theta_1 \leq 1. \quad (4.3)$$

Estes parâmetros foram obtidos através de um autômato celular onde vivem artificialmente as células linfócito T CD4+ não infectadas e infectadas, o vírus livre e as células linfócito T citotóxicos CD8+ (CTL). O sistema de equações diferenciais (3.1) proporciona informações importantes para a construção do autômato celular, a dinâmica do autômato com os parâmetros em (4.2) e (4.3) gera comportamentos computacionais estáveis.

4.1.1 Conjuntos de Pontos de Equilíbrio

No Capítulo 3, foram definidos os pontos de equilíbrio do sistema. Lembrando que:

1. $P_0 = (\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0)$,
2. $P_1 = (x^*, y^*, v^*, z^*) = \left(\frac{\lambda cu}{cdu + \beta kb}, \frac{b}{c}, \frac{bk}{cu}, \frac{1}{p} \left(\frac{\beta \lambda kc}{ucd + \beta kb} - a \right) \right)$,
3. $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{v}, \bar{z}) = \left(\frac{ua}{\beta k}, \frac{\lambda \beta k - uad}{\beta ak}, \frac{\lambda \beta k - uad}{\beta au}, 0 \right)$.

É importante destacar, que neste caso, os pontos de equilíbrio $\mathbb{P}_1$ e $\mathbb{P}_2$ definidos anteriormente tornam-se conjuntos de pontos dependendo da variação do θ_1 , dados por:

$$\begin{aligned} \mathbb{P}_0 &= \left\{ \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right) \right\}, \\ \mathbb{P}_1 &= \left\{ \left(\frac{\lambda cu}{cdu + \beta(\theta_1)kb}, \frac{b}{c}, \frac{bk}{cu}, \frac{1}{p} \left(\frac{\beta(\theta_1)\lambda kc}{ucd + \beta(\theta_1)kb} - a \right) \right) : 0 \leq \theta_1 \leq 1 \right\}, \\ \mathbb{P}_2 &= \left\{ \left(\frac{ua}{\beta(\theta_1)k}, \frac{\lambda \beta(\theta_1)k - uad}{\beta(\theta_1)ak}, \frac{\lambda \beta(\theta_1)k - uad}{\beta(\theta_1)au}, 0 \right) : 0 \leq \theta_1 \leq 1 \right\}. \end{aligned} \quad (4.4)$$

Para o estudo, a atenção é centrada no conjunto de pontos $\mathbb{P}_1$ que são os pontos endêmicos de interesse do sistema em estudo. Dado que as coordenadas do y^* e v^* não variam com respeito a $\beta(\theta_1)$, tem-se que são constantes. Assim, considerando (4.2), assumem os seguintes valores,

$$y^*(\theta_1) = 0.9\bar{3} \quad \text{e} \quad v^*(\theta_1) = 0.2450.$$

Por outro lado, a partir de (4.2) e (4.3) tem-se:

$$\begin{aligned} x^*(\theta_1) &= \frac{\lambda cu}{cdu + \beta(\theta_1)kb} \\ &= \frac{(20)(\frac{1}{14})(\frac{1}{15})}{(\frac{1}{14})(\frac{1}{4})(\frac{1}{2}) + (0.1 + 0.9\theta_1)(0, 13125)(\frac{1}{15})} \\ &= \frac{0.714285714285714}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\begin{aligned}
z^*(\theta_1) &= \frac{1}{p} \left(\frac{\beta(\theta_1)\lambda kc}{ucd + \beta(\theta_1)kb} - a \right) \\
&= 2.5 \left(\frac{(20)(0.13125)(0.1 + 0.9\theta_1)(\frac{1}{14})}{(\frac{1}{14})(\frac{1}{4})(\frac{1}{2}) + (0.1 + 0.9\theta_1)(0.13125)(\frac{1}{15})} - \frac{1}{5} \right) \\
&= \frac{0.4179375\theta_1 + 0.0419732142857143}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \quad 0 \leq \theta_1 \leq 1.
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Observação 4.1. *Claramente, para todo $\theta_1 \in [0, 1]$, o denominador de $x^*(\theta_1)$ e $z^*(\theta_1)$ é*

$$0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143 > 0.$$

Na Figura 4.1 é possível observar o comportamento das coordenadas $x^*(\theta_1)$ e $z^*(\theta_1)$ dos pontos de equilíbrio do conjunto $\mathbb{P}_1$ com respeito a θ_1 , respectivamente. Na Figura 4.2 são apresentados as coordenadas de $x^*(\theta_1) \times z^*(\theta_1)$. Note que quando as células não infectadas do linfócito T CD4+ diminuem, as células infectadas do linfócito T CD4+ aumentam e consequentemente, o CTL aumenta, segundo o modelo em estudo.

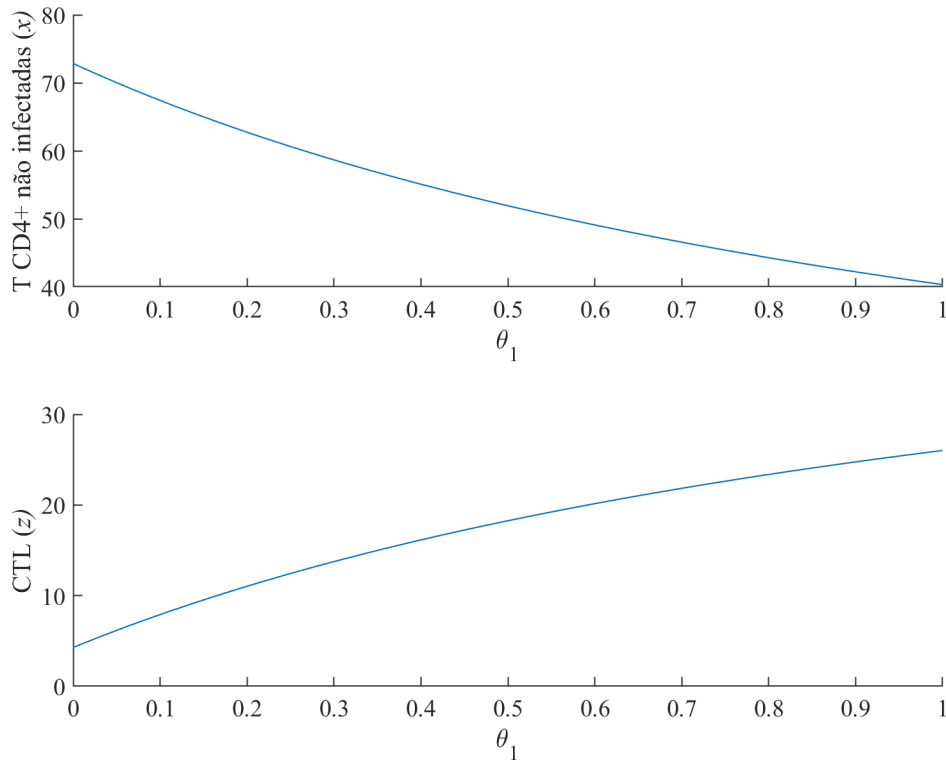


Figura 4.1: Evolução das células não infectadas do linfócitos T CD4+ e do CTL com respeito a θ_1 .

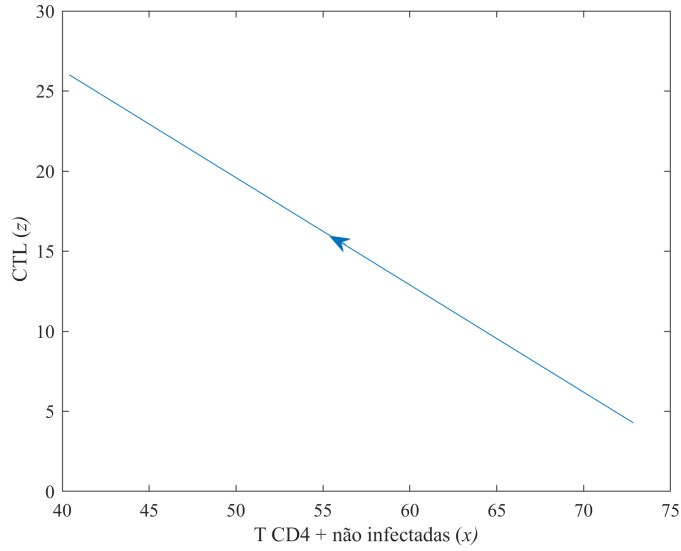


Figura 4.2: T CD4+ $\times$ CTL.

4.1.2 Estudo da Estabilidade do Sistema

Utilizando as operações intervalares restritas é possível calcular o polinômio característico $p_1(\theta_1, \gamma)$ do Jacobiano no conjunto de pontos $\mathbb{P}_1$. Considere

$$p_1(\theta_1, \gamma) = \det(J(\mathbb{P}_1) - I\gamma) = 0,$$

$$p_1(\theta_1, \gamma) = -k\det(A) + (-u - \gamma)\det(B), \quad (4.7)$$

em que,

$$\begin{aligned} \det(A) &= \begin{vmatrix} -d - \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) - \gamma & -\beta(\theta_1)x^*(\theta_1) & 0 \\ \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) & \beta(\theta_1)x^*(\theta_1) & -py^*(\theta_1) \\ 0 & 0 & -\gamma \end{vmatrix}, \\ \det(B) &= \begin{vmatrix} -d - \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) - \gamma & 0 & 0 \\ \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) & -a - pz^*(\theta_1) - \gamma & -py^*(\theta_1) \\ 0 & cz^*(\theta_1) & -\gamma \end{vmatrix}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Calculando,

$$\begin{aligned} \det(A) &= -\gamma [(-d - \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) - \gamma)(\beta(\theta_1)x^*(\theta_1)) - (-\beta(\theta_1)x^*(\theta_1))(\beta(\theta_1)v^*(\theta_1))] \\ &= b_1\gamma + b_2\gamma^2, \end{aligned}$$

com,

$$b_1 = \frac{0.017857142857143 + 0.160714285714286\theta_1}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143},$$

$$b_2 = \frac{0.071428571428571 + 0.642857142857143\theta_1}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}.$$

Multiplicando por $-k$ obtém-se a primeira parcela de (4.7),

$$-k\det(A) = \frac{(-0.00234375 - 0.02109375\theta_1)\gamma + (-0.009375 - 0.084375\theta_1)\gamma^2}{0.007875\theta + 0.00980357142857143}. \quad (4.9)$$

Por outro lado,

$$\begin{aligned} \det(B) &= (-d - \beta(\theta_1)v^*(\theta_1) - \gamma) [(-a - pz^*(\theta_1) - \gamma)(-\gamma) - (-py^*(\theta_1))(cz^*(\theta_1))] \\ &= -c_0\gamma^3 - c_1\gamma^2 - c_2\gamma - c_3 \end{aligned}$$

com,

$$\begin{aligned} c_0 &= \frac{(0.007875\theta_1 + 0.009803571428571)}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ c_1 &= \frac{0.0017364375\theta_1^2 + 0.173073375\theta_1 + 0.021441080357143}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ c_2 &= \frac{0.037209375\theta_1^2 + 0.06160125\theta_1 + 0.006266160714286}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ c_3 &= \frac{0.0024574725\theta_1^2 + 0.003306105\theta_1 + 0.0003072439285714285}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}. \end{aligned}$$

Multiplicando por $(-u - \gamma)$ obtém-se a segunda parcela de (4.7),

$$(-u - \gamma)\det(B) = d_0\gamma^4 + d_1\gamma^3 + d_2\gamma^2 + d_3\gamma + d_4, \quad (4.10)$$

com,

$$\begin{aligned} d_0 &= \frac{0.007875\theta_1 + 0.009803571428571}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ d_1 &= \frac{0.0017364375\theta_1^2 + 0.177010875\theta_1 + 0.026342937500003}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ d_2 &= \frac{0.03807759375\theta_1^2 + 0.1481379375\theta_1 + 0.016986700892858}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ d_3 &= \frac{0.02106216\theta_1^2 + 0.03410673\theta_1 + 0.003440324285715}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\ d_4 &= \frac{0.00122873625\theta_1^2 + 0.0016530525\theta_1 + 0.000153621964285735}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}. \end{aligned}$$

Somando (4.9) e (4.10) obtém-se o polinômio característico

$$p_1(\theta_1, \gamma) = a_0(\theta_1)\gamma^4 + a_1(\theta_1)\gamma^3 + a_2(\theta_1)\gamma^2 + a_3(\theta_1)\gamma + a_4(\theta_1), \quad (4.11)$$

em que,

$$\begin{aligned}
a_0(\theta_1) &= \frac{0.007875\theta_1 + 0.009803571428571486}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143} = 1, \\
a_1(\theta_1) &= \frac{0.0017364375\theta_1^2 + 0.1777010875\theta_1 + 0.026342937500003}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\
a_2(\theta_1) &= \frac{0.03807759375\theta_1^2 + 0.0637629375\theta_1 + 0.007611700892858}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\
a_3(\theta_1) &= \frac{0.02106216\theta_1^2 + 0.01301298\theta_1 - 0.001096574285715}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}, \\
a_4(\theta_1) &= \frac{0.00122873625\theta_1^2 + 0.0016530525\theta_1 + 0.0001536219642857535}{0.007875\theta_1 + 0.00980357142857143}.
\end{aligned}$$

Como $a_4(\theta_1)$ é soma de quantidades positivas tem-se que $a_4(\theta_1) > 0$ para todo $0 \leq \theta_1 \leq 1$. Por outro lado, se $\gamma = 0$ em (4.11) tem-se que

$$p_1(\theta_1, \gamma) = \det(J(\mathbb{P}_1)) \Rightarrow \det(J(\mathbb{P}_1)) = a_4(\theta_1) > 0,$$

Portanto, $\det(J(\mathbb{P}_1)) \neq 0$. Dada a dificuldade para obter uma expressão analítica para os autovalores, foram usadas duas estratégias de estudo da estabilidade. Primeiramente, foram feitos os gráficos da variação dos autovalores em relação a θ_1 , utilizando os *software* wxMaxima e MATLAB com licença estudantil. Na Figura 4.3 pode ser observado que todos os autovalores tem parte real negativa, portanto, o conjunto de pontos $\mathbb{P}_1$ é estável para a escolha de $[\beta] = [0.1, 1]$.

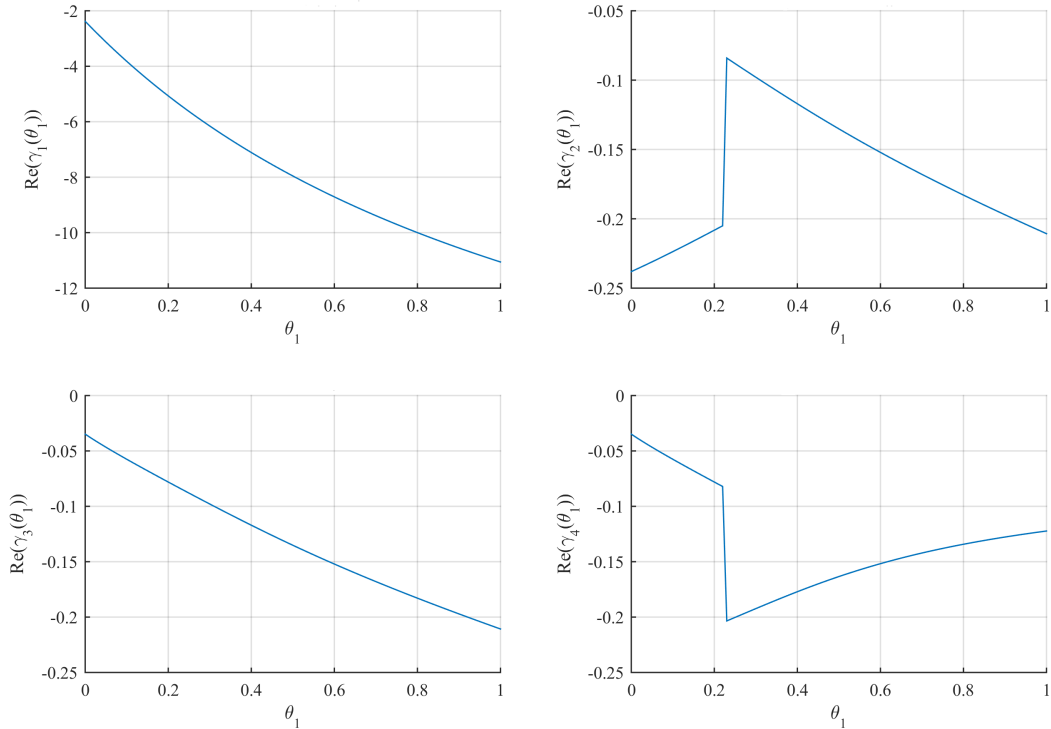


Figura 4.3: Gráficos da parte real dos autovalores de $p_1(\theta_1, \gamma)$ para $[\beta] = [0.1, 1]$.

Por outro lado, usando o Critério de Routh-Hurwitz (1.14) observe na Figura 4.4 que

$$a_0(\theta_1), a_1(\theta_1), a_2(\theta_1), a_3(\theta_1), a_4(\theta_1) > 0$$

e

$$RH(\theta_1) = a_1(\theta_1)a_2(\theta_1)a_3(\theta_1) - a_3(\theta_1)^2a_0(\theta_1) - a_1(\theta_1)^2a_4(\theta_1) > 0$$

para todo $0 \leq \theta_1 \leq 1$. Assim, as hipóteses do Critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas como pode ser observado na Figura 4.4 portanto, o sistema é estável para o β definido.

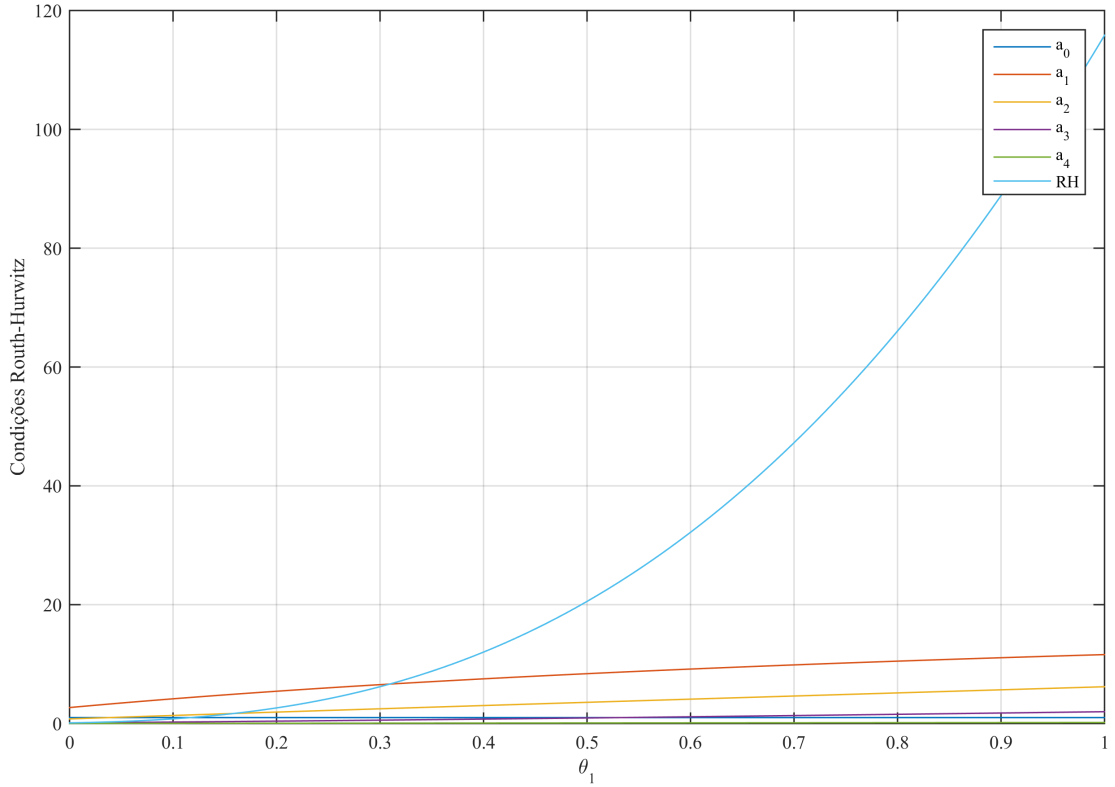


Figura 4.4: Coeficientes de $p_1(\theta_1, \gamma)$ para $\beta = [0.1, 1]$.

Com o intuito de estudar o comportamento do polinômio característico quando são feitas variações nos extremos do parâmetro intervalar β , uma análise das funções geradas pela escolha destes extremos é realizada, concluindo que para cada escolha de $\beta(\theta_1)$ tem-se um polinômio característico diferente. Dessa forma, no estudo é considerando $[\beta] = [\underline{\beta}, \bar{\beta}]$ com $\bar{\beta} = 1$ fixo que é o caso em que o indivíduo não recebe tratamento antirretroviral, então utilizando a Definição 2.2 tem-se:

$$\beta(\theta_1, \underline{\beta}) = \underline{\beta} + (\bar{\beta} - \underline{\beta})\theta_1 = \underline{\beta} + (1 - \underline{\beta})\theta_1 \quad (4.12)$$

com $0 \leq \theta_1 \leq 1$ e $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$. Note que na Figura 4.5 são apresentadas alguns gráficos de $\beta(\theta_1, \underline{\beta})$ mostrando as variações de (4.12) a partir de $\underline{\beta}$.

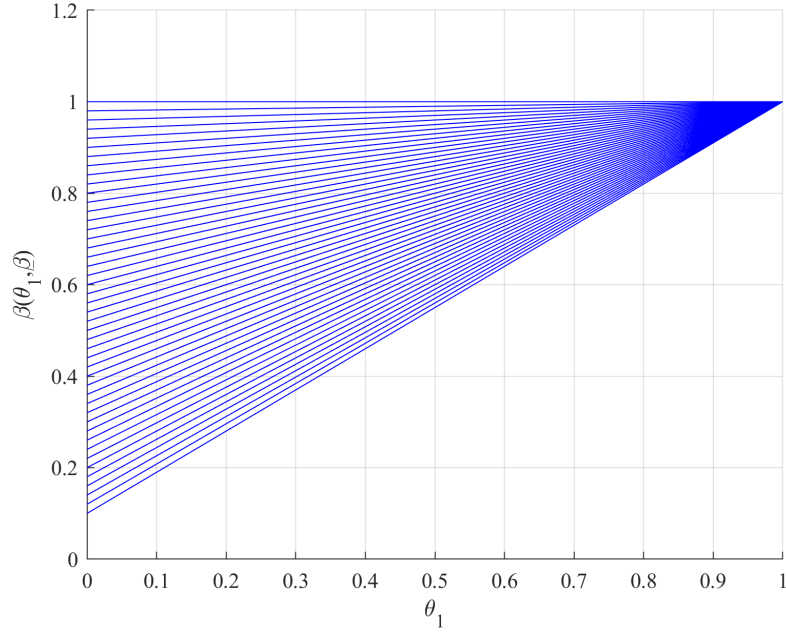


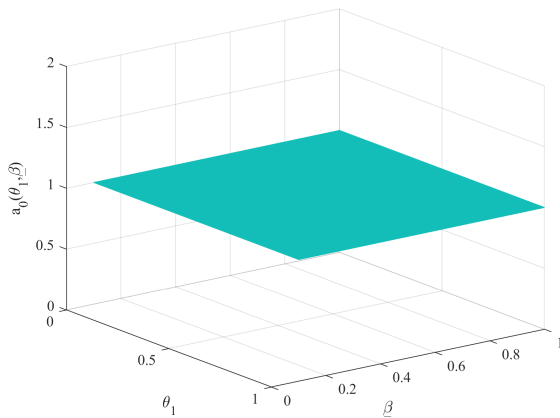
Figura 4.5: Gráfico dos diferentes $\beta(\theta_1, \underline{\beta})$ gerados com a escolha do $\underline{\beta}$.

Considere então

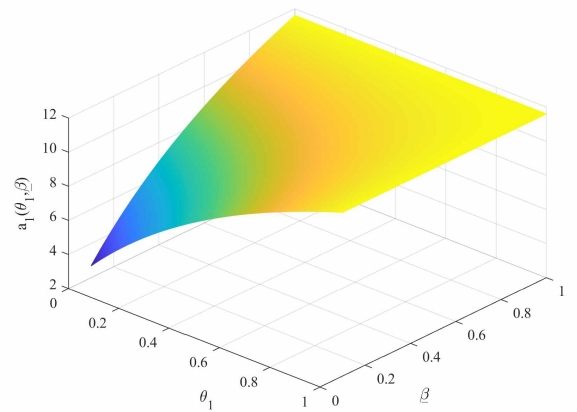
$$p_1(\theta_1, \underline{\beta}, \gamma) = a_0(\theta_1, \underline{\beta})\gamma^4 + a_1(\theta_1, \underline{\beta})\gamma^3 + a_2(\theta_1, \underline{\beta})\gamma^2 + a_3(\theta_1, \underline{\beta})\gamma + a_4(\theta_1, \underline{\beta}). \quad (4.13)$$

Utilizando os *softwares* MATLAB e wxMaxima, é calculada a expressão geral do polinômio característico $p_1(\theta_1, \underline{\beta}, \gamma)$ com $\underline{\beta}$ variando de 0.1 até 1 com espaçamento de 0.001, para avaliar as condições de estabilidade via o Critério de Routh-Hurwitz. Assim, foi possível verificar que o sistema é estável para todo $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$.

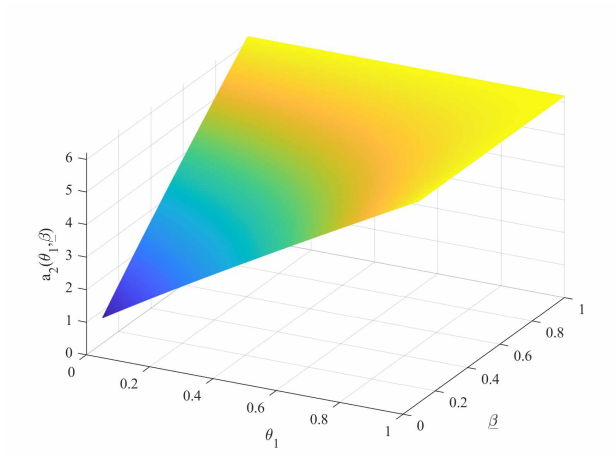
Para a análise da estabilidade do sistema foram utilizados os gráficos das superfícies geradas para as condições do Critério de Routh-Hurwitz, como pode ser evidenciado na Figura 4.6 para os valores de $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$ tem-se que o $RH(\theta_1, \underline{\beta})$ e os coeficientes do polinômio característico são positivos. O menor valor que o $RH(\theta_1, \underline{\beta})$ assume é 0.10770772984373.



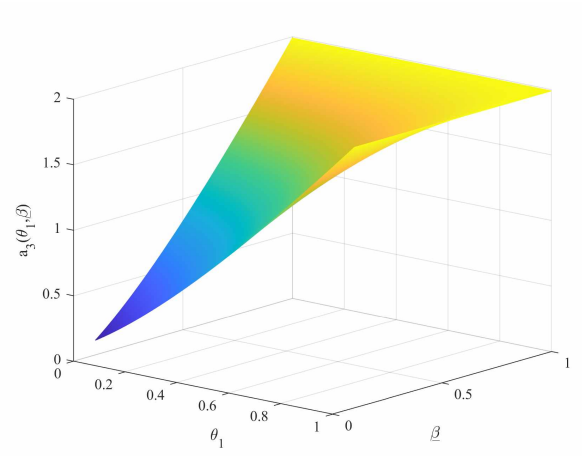
(a) Superfície de $a_0(\theta_1, \underline{\beta})$.



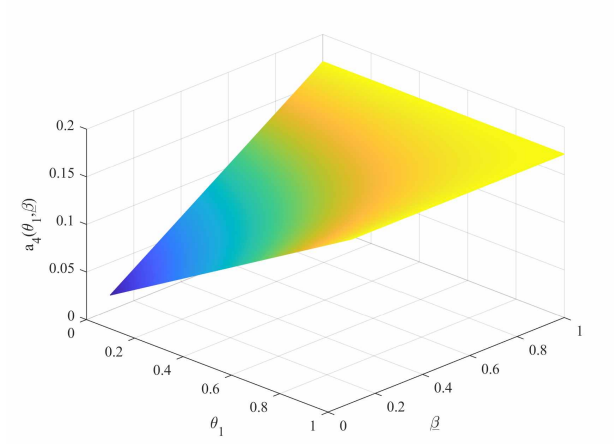
(b) Superfície de $a_1(\theta_1, \underline{\beta})$.



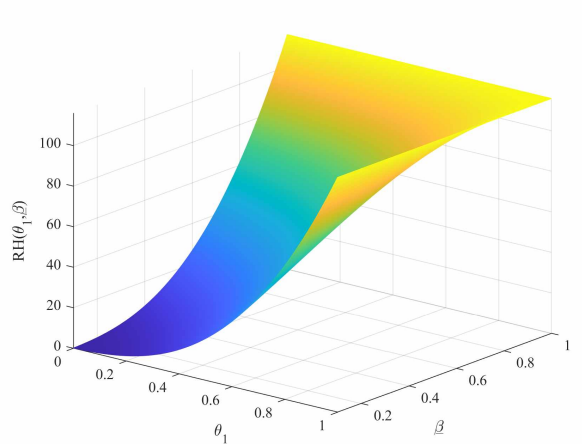
(c) Superfície de $a_2(\theta_1, \underline{\beta})$.



(d) Superfície de $a_3(\theta_1, \underline{\beta})$.



(e) Superfície de $a_4(\theta_1, \underline{\beta})$.



(f) Superfície de $RH(\theta_1, \underline{\beta})$.

Figura 4.6: Condições do Critério Routh-Hurwitz pela variação do $\underline{\beta}$.

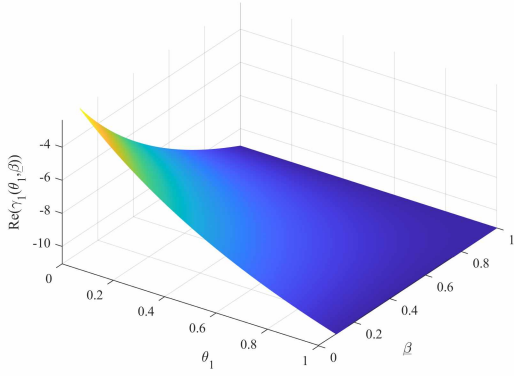
Note na Figura 4.6(e) que $a_4(\theta_1, \underline{\beta}) > 0$ para todo $0 \leq \theta_1 \leq 1$ e $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$, se $\gamma = 0$ em (4.13) tem-se que

$$p_1(\theta_1, \underline{\beta}, \gamma) = \det(J(\mathbb{P}_1)) \quad (4.14)$$

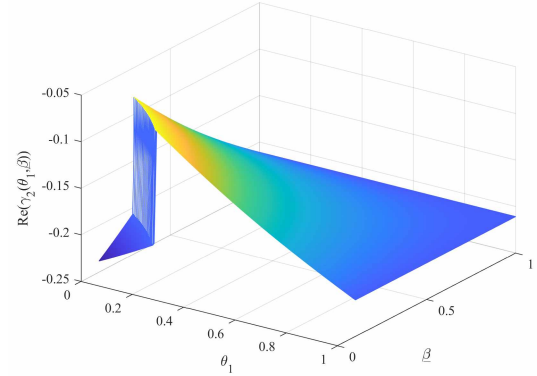
isto é,

$$\det(J(\mathbb{P}_1)) = a_4(\theta_1) > 0. \quad (4.15)$$

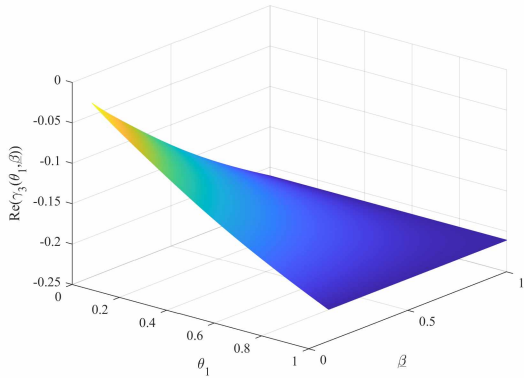
Portanto, $\det(J(\mathbb{P}_1)) \neq 0$. Além disso, observe que para $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$ tem-se que a parte real dos autovalores de $p_1(\theta_1, \gamma)$ são negativas o que é evidenciado na Figura 4.7 e portanto, o sistema é assintoticamente estável no conjunto de pontos $\mathbb{P}_1$.



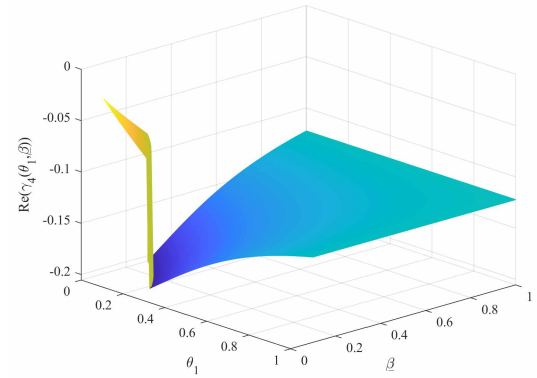
(a) Superfície de $Re(\gamma_1(\theta_1, \underline{\beta}))$.



(b) Superfície de $Re(\gamma_2(\theta_1, \underline{\beta}))$.



(c) Superfície de $Re(\gamma_3(\theta_1, \underline{\beta}))$.



(d) Superfície de $Re(\gamma_4(\theta_1, \underline{\beta}))$.

Figura 4.7: Parte real dos autovalores do polinômio $p_1(\theta_1, \gamma)$ pela variação do $\underline{\beta}$.

Outro estudo que pode ser realizado, é considerar na equação (4.12), o $\underline{\beta}$ como uma função de θ_3 , com $0 \leq \theta_3 \leq 1$, isto é,

$$\beta(\theta_1, \theta_3) = 0.1 + 0.9\theta_3 + (1 - (0.1 + 0.9\theta_3))\theta_1. \quad (4.16)$$

4.1.3 Soluções do Sistema

Utilizando novamente o método de aproximação Runge-Kutta de quarta ordem (BURDEN; FAIRES, 2011) no *software* MATLAB foram obtidas as aproximações das soluções do sistema (4.1). Na Figura 4.8 são apresentadas as projeções das coordenadas das soluções dos sistemas, nos planos $x \times t$, $y \times t$, $v \times t$ e $z \times t$ com $\beta(\theta_1) = 0.1 + 0.9\theta_1$, as condições iniciais (3.32) e os parâmetros (4.2). A Figura 4.9 apresentam as aproximações das coordenadas das soluções para o sistema (4.1) em $\mathbb{R}^3$ com $\beta(\theta_1) = 0.1 + 0.9\theta_1$ com $0 \leq \theta_1 \leq 1$, os parâmetros (4.2) e as condições iniciais (3.32).

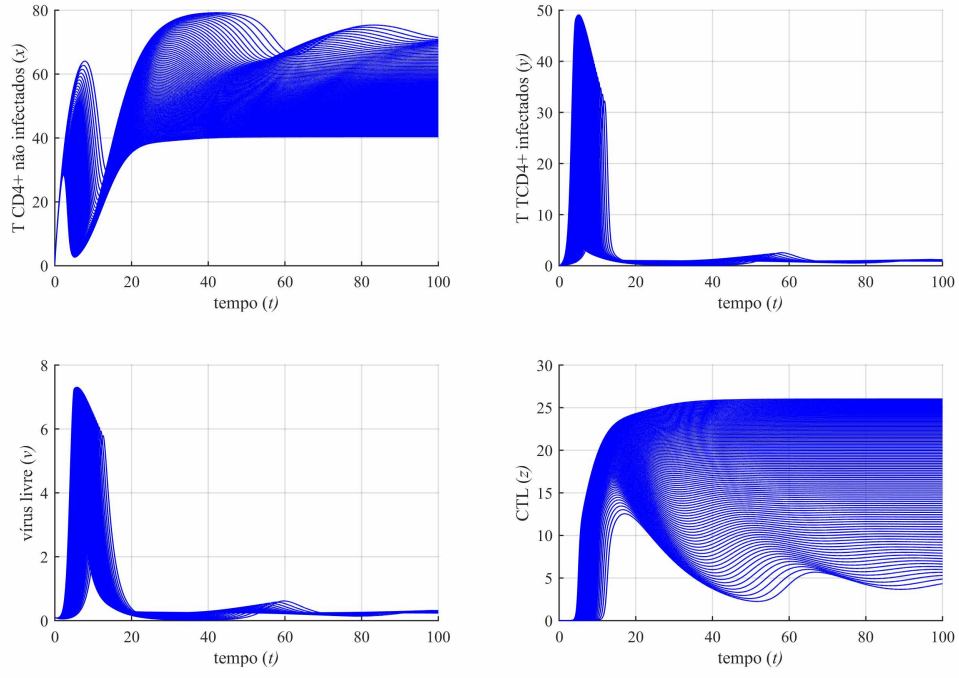
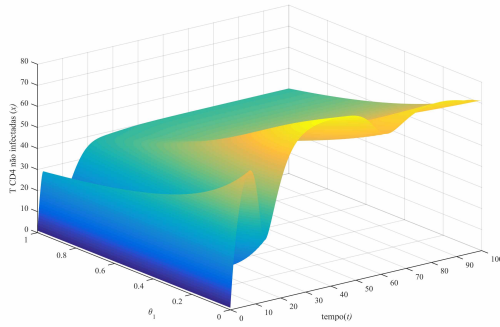
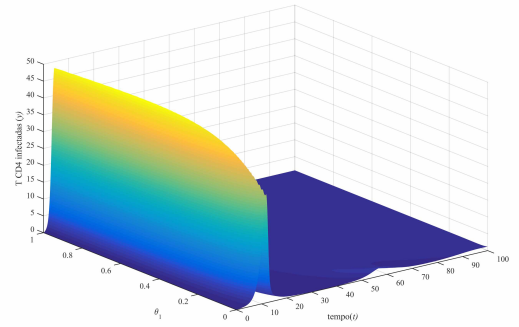


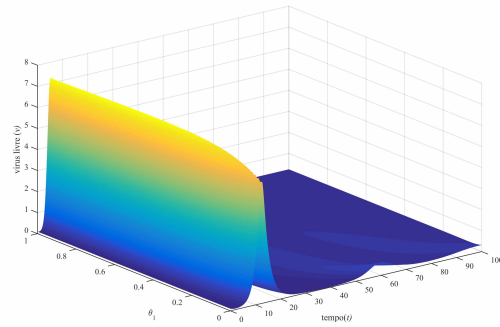
Figura 4.8: Projeções das aproximações das soluções obtidas.



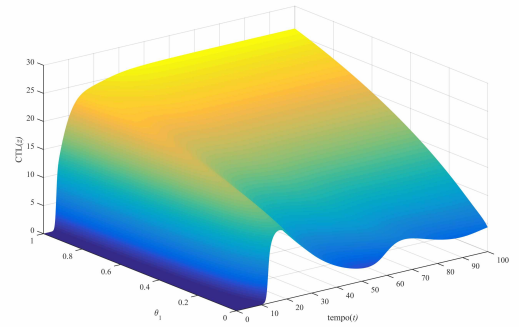
(a) Coordenada das soluções (x).



(b) Coordenada das soluções (y).



(c) Coordenada das soluções (v).



(d) Coordenada das soluções (z).

Figura 4.9: Coordenadas das soluções obtidas para $0 \leq \theta_1 \leq 1$ em $\mathbb{R}^3$.

Na próxima seção, é considerado mais um parâmetro intervalar, que é a taxa de reprodução do vírus (k).

4.2 Modelo com dois Parâmetros Intervalares

Considere o seguinte sistema

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(\theta_1)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(\theta_1)xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= k(\theta_2)y - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz\end{aligned}, \quad (4.17)$$

em que $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$. Os valores definidos novamente para os parâmetros em (4.17) são

$$\begin{aligned}\lambda &= 20, & p &= \frac{4}{10}, & c &= \frac{1}{14}, \\ d &= \frac{1}{4}, & u &= \frac{1}{2}, & b &= \frac{1}{15}, \\ a &= \frac{1}{5}.\end{aligned} \quad (4.18)$$

Para manter as condições de estabilidade já estudadas no caso em que só um parâmetro é intervalar, no caso β , considera-se

$$\beta(\theta_1) = 0.1 + 0.9\theta_1, \quad 0 \leq \theta_1 \leq 1.$$

Dos artigos (JAFELICE *et al.*, 2015) e (JAFELICE; LODWICK, 2021) tem-se que o k varia entre $\frac{1}{16}$ e $\frac{1}{5}$. Lembrando, para o caso em que só o β é intervalar, o k foi definido como o ponto médio entre estes dois valores. Desta vez, define-se o intervalo $[k] = [\underline{k}, \bar{k}]$, mas para expressá-lo como função linear de θ_2 define-se o valor médio entre $\frac{1}{16}$ e $\frac{1}{5}$ como $k^* = 0.13125$ e ϵ tal que $0 \leq \epsilon \leq 0.06875$. Assim, observa-se que:

$$\underline{k} = k^* - \epsilon \quad \text{e} \quad \bar{k} = k^* + \epsilon,$$

então,

$$k(\theta_2, \epsilon) = k^* - \epsilon + 2\theta_2\epsilon. \quad (4.19)$$

Para o estudo da estabilidade é necessário determinar o maior intervalo $[k] = [\underline{k}, \overline{k}] \subseteq [\frac{1}{16}, \frac{1}{5}]$, ou seja, o maior valor de ϵ . Considere o seguinte sistema

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(\theta_1)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(\theta_1)xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= k(\theta_2, \epsilon)y - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz\end{aligned}, \quad (4.20)$$

em que $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 0.06875$.

Outra abordagem que pode ser considerada é definir o ϵ da equação (4.19) através de uma função linear dependendo do θ_4 , dada por $\epsilon(\theta_4) = 0.06875\theta_4$. Assim,

$$k(\theta_2, \theta_4) = k^* - 0.06875\theta_4 + 0.1375\theta_2\theta_4. \quad (4.21)$$

4.2.1 Conjuntos de Pontos de Equilíbrio

Analogamente, ao estudado na Seção 4.4.1, os pontos de equilíbrio $\mathcal{P}_1$ e $\mathcal{P}_2$ são os conjuntos de pontos que dependem da variação, de θ_1 , θ_2 e ϵ .

$$\begin{aligned}\mathcal{P}_0 &= \left\{ \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right) \right\}, \\ \mathcal{P}_1 &= \left\{ \left(\frac{\lambda cu}{cdu + \beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon)b}, \frac{b}{c}, \frac{bk(\theta_2, \epsilon)}{cu}, \frac{1}{p} \left(\frac{\beta(\theta_1)\lambda k(\theta_2, \epsilon)c}{ucd + \beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon)b} - a \right) \right) \right\}, \\ \mathcal{P}_2 &= \left\{ \left(\frac{ua}{\beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon)}, \frac{\lambda\beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon) - uad}{\beta(\theta_1)ak(\theta_2, \epsilon)}, \frac{\lambda\beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon) - uad}{\beta(\theta_1)au}, 0 \right) \right\},\end{aligned} \quad (4.22)$$

com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$ e $0 \leq \epsilon \leq 0.06875$. Para o estudo, considera-se novamente o conjunto de pontos $\mathcal{P}_1$. Observe que somente a segunda coordenada de $\mathcal{P}_1$ continua sendo constante dado que as outras variam respeito θ_1 , θ_2 e ϵ ; e $y^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon) = 0.9\bar{3}$. As expressões para $x^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon)$, $v^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon)$ e $z^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon)$ são:

$$\begin{aligned}x^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon) &= \frac{\lambda cu}{cdu + \beta(\theta_1)k(\theta_2, \epsilon)b} \\ &= \frac{(20)(\frac{1}{14})(\frac{1}{15})}{(\frac{1}{14})(\frac{1}{4})(\frac{1}{2}) + (0.1 + 0.9\theta_1)(k^* - \epsilon + 2\theta_2\epsilon)(\frac{1}{15})} \\ &= \frac{0.714285714285714}{D},\end{aligned}$$

em que,

$$D = 0.01\bar{3}\theta_2\epsilon - 0.00\bar{6}\epsilon + \theta_1(0.12\theta_2\epsilon - 0.06\epsilon + 0.007875) + 0.009803571428571,$$

$$\begin{aligned}
z^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon) &= \frac{1}{p} \left(\frac{\beta(\theta_1) \lambda k(\theta_2, \epsilon) c}{ucd + \beta(\theta_1) k(\theta_2, \epsilon) b} - a \right) \\
&= 2.5 \left(\frac{(20)(0.13125 - \epsilon + 2\theta_2\epsilon)(0.1 + 0.9\theta_1)(\frac{1}{14})}{(\frac{1}{14})(\frac{1}{4})(\frac{1}{2}) + (0.1 + 0.9\theta_1)(k^* - \epsilon + 2\theta_2\epsilon)(\frac{1}{15})} - \frac{1}{5} \right) \\
&= z_1\theta_1 + z_2,
\end{aligned}$$

com

$$\begin{aligned}
z_1 &= \frac{6.368571428571428\theta_2\epsilon - 3.184285714285714\epsilon + 0.4179375}{D}, \\
z_2 &= \frac{0.707619047619047\theta_2\epsilon - 0.35380952380953\epsilon + 0.041973214285714}{D},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
v^*(\theta_1, \theta_2, \epsilon) &= \frac{bk(\theta_2, \epsilon)}{cu} \\
&= \frac{(\frac{1}{15}(\dot{k} - \epsilon + 2\theta_2\epsilon))}{(\frac{1}{14})(\frac{1}{2})} \\
&= 3.73\epsilon\theta_2 - 1.86\epsilon + 0.245.
\end{aligned}$$

Por outro lado, sendo $[k]$ como em (4.19) com $\epsilon = 0.06875$, tem-se as coordenadas de $\mathcal{P}_1$ na Figura 4.10.

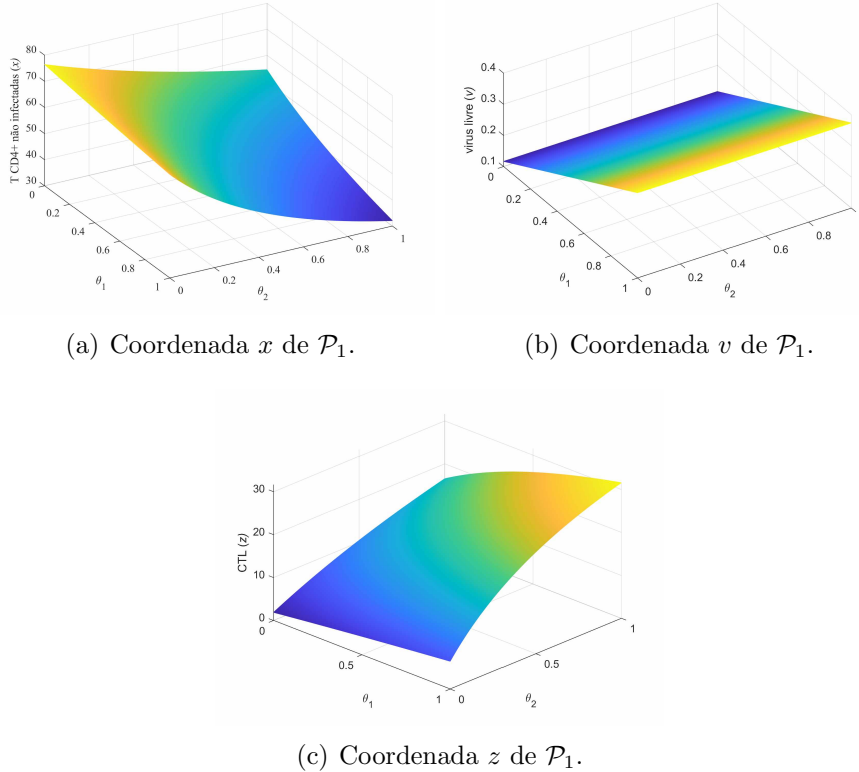


Figura 4.10: Coordenadas de $\mathcal{P}_1$ em relação a θ_1 e θ_2 com $\epsilon = 0.06875$.

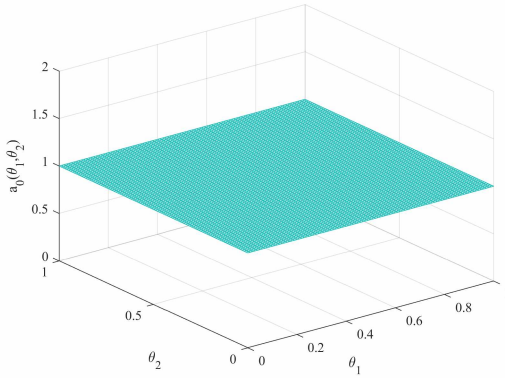
4.2.2 Estudo da Estabilidade do Sistema

Fazendo um processo análogo ao desenvolvido na Seção 4.1.2 é possível calcular o Jacobiano $p_1(\theta_1, \theta_2, \epsilon, \gamma)$ para o conjunto de pontos $\mathcal{P}_1$. Para auxiliar no processo foram utilizados os *softwares* MATLAB e wxMaxima e estratégias similares aquelas implementadas anteriormente, isto é, foi analisado o sinal dos autovalores e as condições do Critério de Routh-Hurwitz para estabelecer a estabilidade do sistema (4.20) no conjunto de pontos $\mathcal{P}_1$.

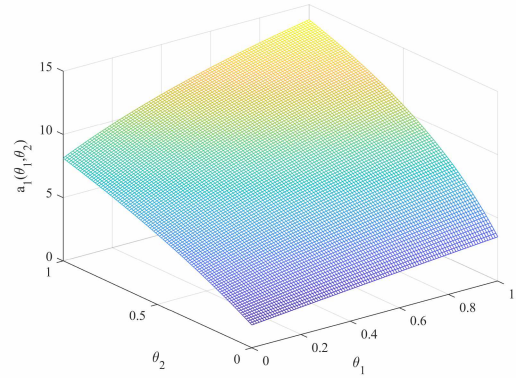
Primeiramente, é calculado de maneira geral $p_1(\theta_1, \theta_2, \epsilon, \gamma)$ fixando o $\underline{\beta}$ em 0.1 procurando qual seria a variação máxima do ϵ tal que as condições para manter a estabilidade fossem satisfeitas, isto é, procurando expandir o $[k] = [\underline{k}, \bar{k}]$ para um intervalo que tivesse o k^* como ponto médio. Procurando gerar um ϵ maior possível e garantir uma maior variação para o $[k]$, foram verificadas as condições do Critério de Routh-Hurwitz (1.14) para $\epsilon = 0.06875$, considere

$$p_1(\theta_1, \theta_2, \gamma) = a_0(\theta_1, \theta_2)\gamma^4 + a_1(\theta_1, \theta_2)\gamma^3 + a_2(\theta_1, \theta_2)\gamma^2 + a_3(\theta_1, \theta_2)\gamma + a_4(\theta_1, \theta_2), \quad (4.23)$$

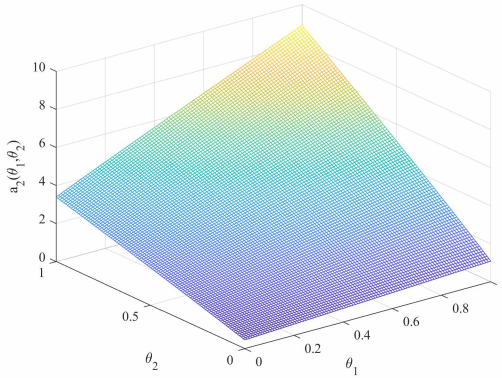
veja Figura 4.11.



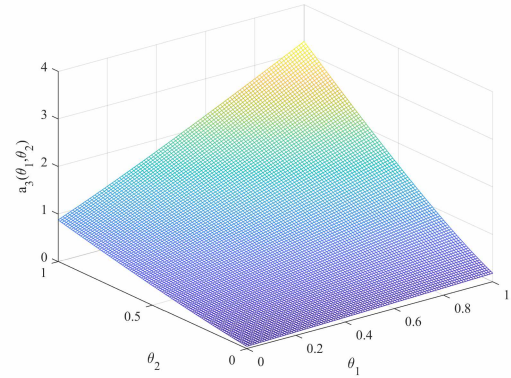
(a) Coeficiente $a_0(\theta_1, \theta_2)$.



(b) Coeficiente $a_1(\theta_1, \theta_2)$.



(c) Coeficiente $a_2(\theta_1, \theta_2)$.



(d) Coeficiente $a_3(\theta_1, \theta_2)$.

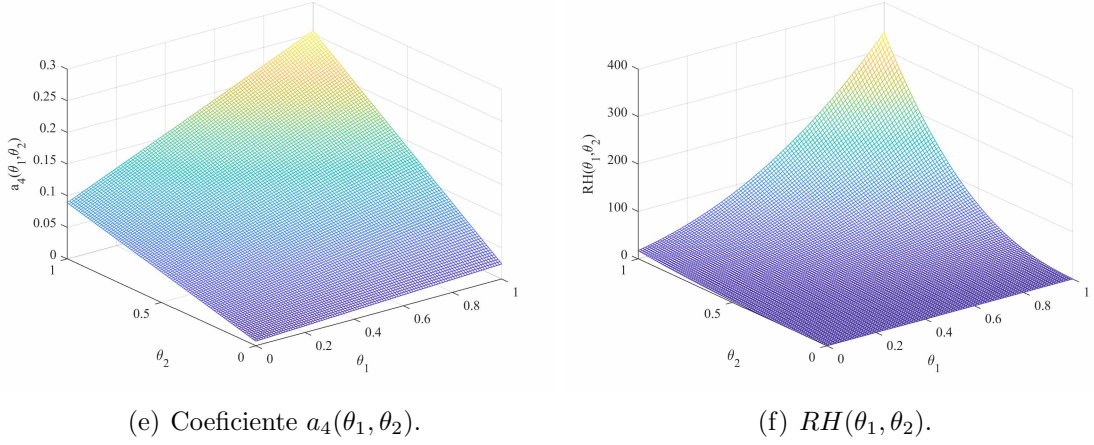


Figura 4.11: Coeficientes com $\underline{\beta} = 0.1$, $\epsilon = 0.06875$, θ_1 e θ_2 variando.

O menor valor assumido por $RH(\theta_1, \theta_2)$ é 0.014719961954298.

Observe que na Figura 4.11(e) que $a_4(\theta_1, \theta_2) > 0$ para todo $0 \leq \theta_1 \leq 1$ e $0.1 \leq \underline{\beta} \leq 1$, se $\gamma = 0$ em (4.23) tem-se que

$$p_1(\theta_1, \theta_2, \gamma) = \det(J(\mathcal{P}_1)), \quad (4.24)$$

isto é,

$$\det(J(\mathcal{P}_1)) = a_4(\theta_1, \theta_2) > 0. \quad (4.25)$$

Portanto, $\det(J(\mathcal{P}_1)) \neq 0$.

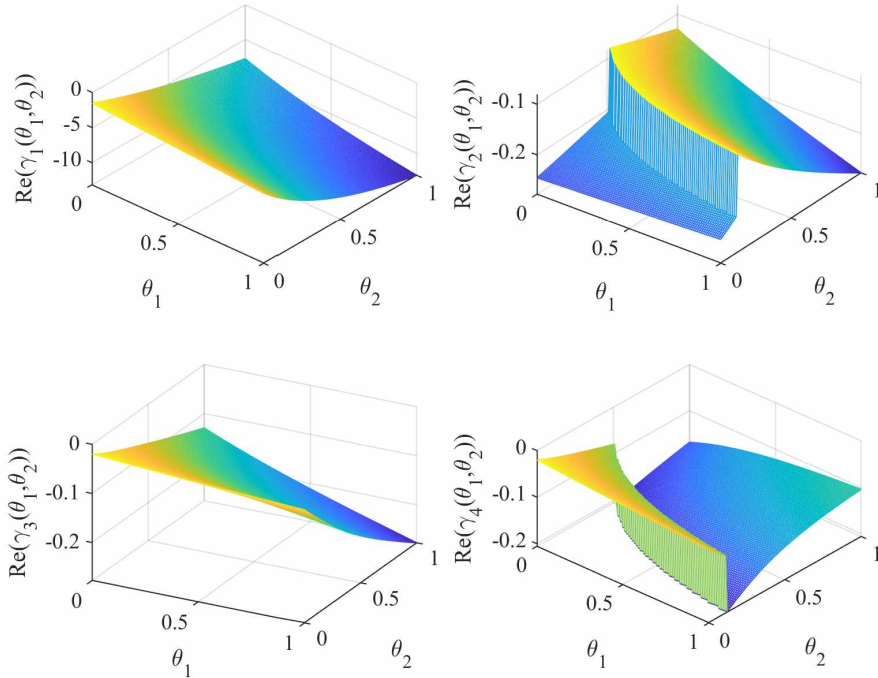


Figura 4.12: Parte real dos autovalores com $\underline{\beta} = 0.1$, $\epsilon = 0.06875$, θ_1 e θ_2 variando.

Segundo as informações obtidas no estudo, tem-se que para $[\beta] = [0.1, 1]$ e $\epsilon = 0.06875$ as condições do Critério de Routh-Hurwitz (1.14) são satisfeitas e os autovalores tem parte real

negativa, isto pode ser evidenciado nas Figuras 4.11 e 4.12. Como o propósito de introduzir o parâmetro ϵ ao sistema para obter todos os valores de $[k]$ para os quais as condições de estabilidade fossem satisfeitas, definiu-se $[k] = [\frac{1}{16}, \frac{1}{5}]$. Isto é,

$$k(\theta_2) = \frac{1}{16} + \left(\frac{1}{5} - \frac{1}{16}\right) \theta_2, \quad (4.26)$$

portanto,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(\theta_1)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(\theta_1)xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= k(\theta_2)y - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz \end{aligned} \quad (4.27)$$

4.2.3 Soluções do Sistema

Considere $\beta(\theta_1) = 0.1 + 0.9\theta_1$, $k(\theta_2) = \frac{1}{16} + (\frac{1}{5} - \frac{1}{16})\theta_2$, variando θ_1 e θ_2 entre 0 e 1, os parâmetros (4.18) e as condições iniciais (3.32). Usando novamente o método de Runge-Kutta de quarta ordem foram obtidas as aproximações das soluções do sistema. Veja na Figura 4.13 as projeções das aproximações das soluções do sistema (4.27) nos planos $x \times t$, $y \times t$, $v \times t$ e $z \times t$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$.

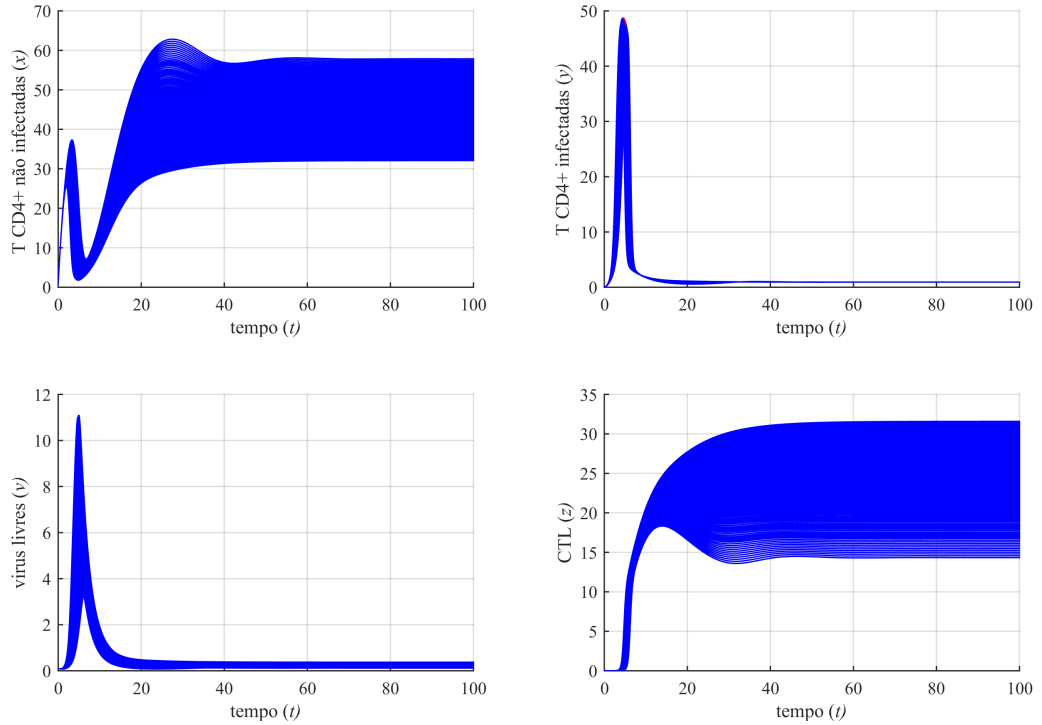


Figura 4.13: Projeções das aproximações das soluções obtidas.

4.3 Considerações Finais

Neste capítulo, foi realizado o estudo da estabilidade do sistema (3.1) introduzindo um ou dois parâmetros do tipo intervalar quando é considerado o tratamento antirretroviral. Primeiramente, o parâmetro intervalar considerado foi a taxa de infecção (β). A interpretação biológica deste parâmetro está relacionada a possibilidade de que o vírus infecte as células linfócitos T CD4+, assim, quanto maiores são os valores do β , maior será a infecção das células. Considerando $\beta(\theta_1) = 0.1 + 0.9\theta_1$ com $0 \leq \theta_1 \leq 1$ e os parâmetros (4.2) as condições de estabilidade do critério de Routh-Hurwitz são satisfeitas e os gráficos dos autovalores em função de θ_1 são apresentados. No segundo caso, foi adicionado também como parâmetro intervalar a taxa de produção do vírus (k). Assumindo o intervalo obtido anteriormente para $\beta(\theta_1)$ e os parâmetros (4.2) que satisfazem as condições de estabilidade, as possibilidades para os valores de k foram estudadas a partir do ponto médio do intervalo $[0.0625, 0.2]$. Os resultados desta análise para os sistemas (4.1) e (4.27) permitem obter faixas das aproximações das soluções quando a taxa de infecção do linfócito T CD4+ pelo vírus e a taxa de reprodução do vírus são intervalos, ampliando as possibilidades das definições de parâmetros que garantam a estabilidade do sistema quando os indivíduos recebem tratamento antirretroviral (PINZÓN; JAFELICE; CÂMARA, 2023).

No próximo capítulo, são estudados os parâmetros utilizando SBRF com o propósito de obter valores para θ_1 e θ_2 , que incorpore conhecimento biológico ao modelo.

Capítulo 5

Teoria Fuzzy Aplicada na Dinâmica do HIV com Tratamento Antirretroviral via Parâmetros Intervalares

A teoria dos conjuntos fuzzy constitui uma ferramenta matemática muito versátil para modelar informações imprecisas ou que tem algum grau de incerteza. Em geral, os parâmetros intervalares θ_1 e θ_2 que descrevem a taxa de infecção de linfócitos T CD4+ pelo vírus e taxa de produção do vírus com terapia antirretroviral são incertos. Estes parâmetros dependem da potência do medicamento e da adesão do indivíduo ao tratamento. Neste capítulo é construído um SBRF que leva em consideração estas variáveis.

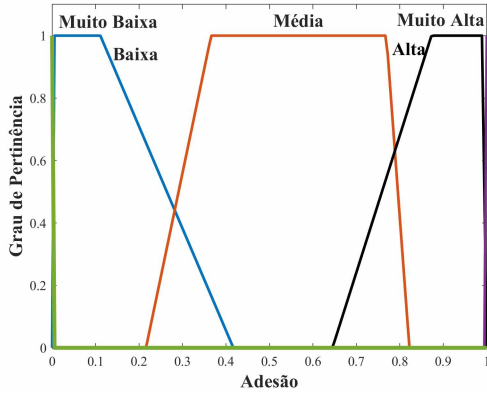
5.1 Sistema Baseado em Regras Fuzzy para o Modelo

Considere o sistema

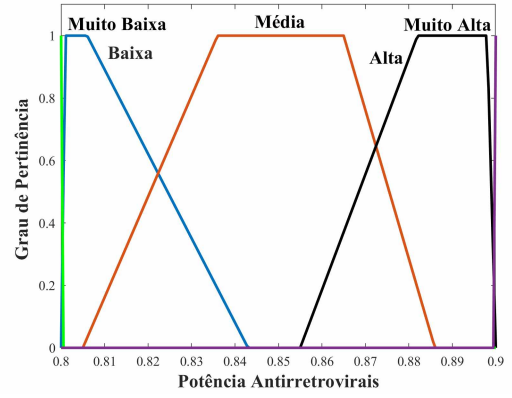
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - dx - \beta(\theta_1)xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta(\theta_1)xv - ay - pyz \\ \frac{dv}{dt} &= k(\theta_2)y - uv \\ \frac{dz}{dt} &= cyz - bz\end{aligned}, \tag{5.1}$$

$\theta_1 = \theta_1(A, M)$ e $\theta_2 = \theta_2(A, M)$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$, A é adesão ao tratamento e M é potência do medicamento.

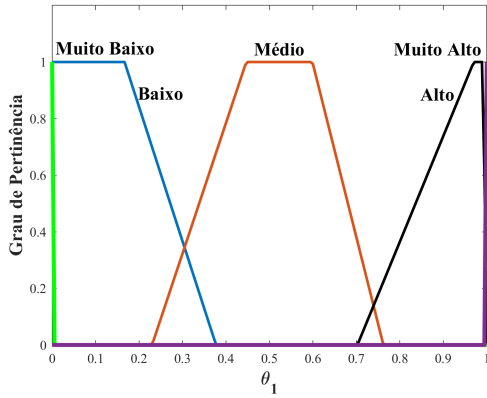
As variáveis de entrada do SBRF são a adesão ao tratamento (A) e a potência do medicamento (M). Por outro lado, θ_1 e θ_2 são as variáveis de saída do SBRF e assumem os valores linguísticos (Muito Baixo, Baixo, Médio, Alto, Muito Alto). As funções de pertinência de cada uma das variáveis linguísticas mencionadas são ilustradas na Figura 5.1, baseadas em JAFELICE *et al.* (2015), JAFELICE e LODWICK (2021).



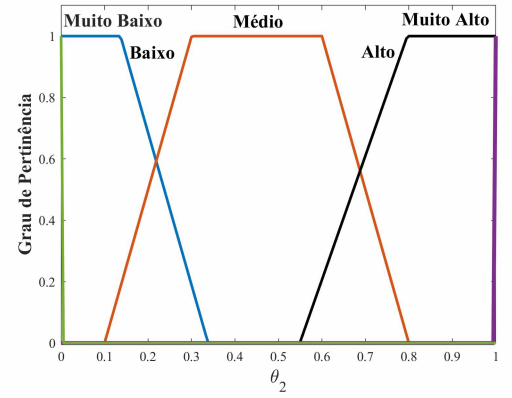
(a) Adesão ao tratamento (A).



(b) Potência de Medicamento(M).



(c) θ_1 .



(d) θ_2 .

Figura 5.1: Funções de pertinência das variáveis de entrada e saída.

O método de inferência utilizado é o de Mamdani e o método de defuzzificação é o centroide. As regras fuzzy são encontradas nas Tabelas 5.1 e 5.2.

Adesão (A)	Potência do medicamento (M)				
	Muito Baixa	Baixa	Média	Alta	Muito Alta
Muito Baixa	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto
Baixa	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Média	Médio	Alto	Médio	Alto	Média
Alta	Médio	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Muito Alta	Baixo	Baixo	Baixo	Muito Baixo	Muito Baixo

Tabela 5.1: Regras fuzzy para θ_1 .

Adesão (A)	Potência do medicamento (M)				
	Muito Baixa	Baixa	Média	Alta	Muito Alta
Muito Baixa	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto	Muito Alto
Baixa	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto
Média	Médio	Alto	Médio	Alto	Médio
Alta	Médio	Alto	Médio	Baixo	Baixo
Muito Alta	Médio	Médio	Médio	Muito Baixo	Muito Baixo

Tabela 5.2: Regras fuzzy para θ_2 .

Um exemplo da estrutura proposicional das regras fuzzy das Tabelas 5.1 e 5.2 é dado a seguir:

- Se a **Adesão ao tratamento** é **Muito Baixa** e a **Potência do medicamento** é **Muito Baixa** então θ_1 é **Muito Alto** e θ_2 é **Muito Alto**.

5.2 Estudo do Tratamento Antirretroviral de Dois Indivíduos HIV Soropositivos

Nesta seção, são apresentadas informações do tratamento antirretroviral de dois indivíduos HIV soropositivos baseadas na adesão ao tratamento e na potência do medicamento. Como no desenvolvimento desse trabalho é evidenciado as condições de estabilidade de sistemas, nesta seção esta abordagem também é realizada para o sistema (5.1). Outro tópico que é apresentado é a taxa de reprodutibilidade básica dos vírus para cada indivíduo, dada por:

$$R_0(\theta_1, \theta_2) = \frac{\lambda}{d} \times \frac{k(\theta_2)}{a} \times \frac{1}{u} \times \beta(\theta_1), \quad (5.2)$$

em que $\theta_1 = \theta_1(A, M)$ e $\theta_2 = \theta_2(A, M)$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$. Na Figura 5.2 é apresentado o gráfico de $R_0(\theta_1, \theta_2)$, observe que

$$\left[\min_{0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1} R_0(\theta_1, \theta_2), \max_{0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1} R_0(\theta_1, \theta_2) \right] = [5, 160].$$

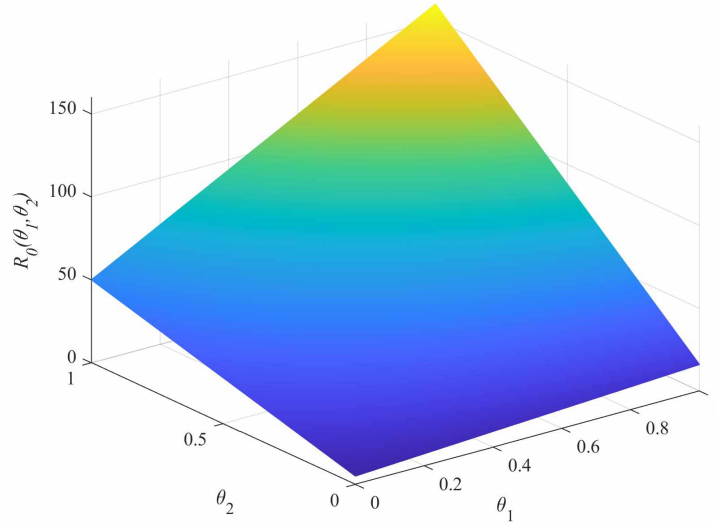


Figura 5.2: $R_0(\theta_1, \theta_2)$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$.

A seguir, o estudo para cada um dos indivíduos é realizado.

1. Primeiro Indivíduo

Na Figura 5.3 pode ser observado que introduzindo valores diferentes entre $[0.1, 1]$ para

a adesão (A) e $[0.8, 0.9]$ para potência do medicamento (M) são obtidos valores diferentes para θ_1 e θ_2 . Considerando a adesão ao tratamento $A = 0.127$ e a potência do medicamento $M = 0.854$ obtém-se os valores de $\theta_1 = 0.896$ e $\theta_2 = 0.829$.

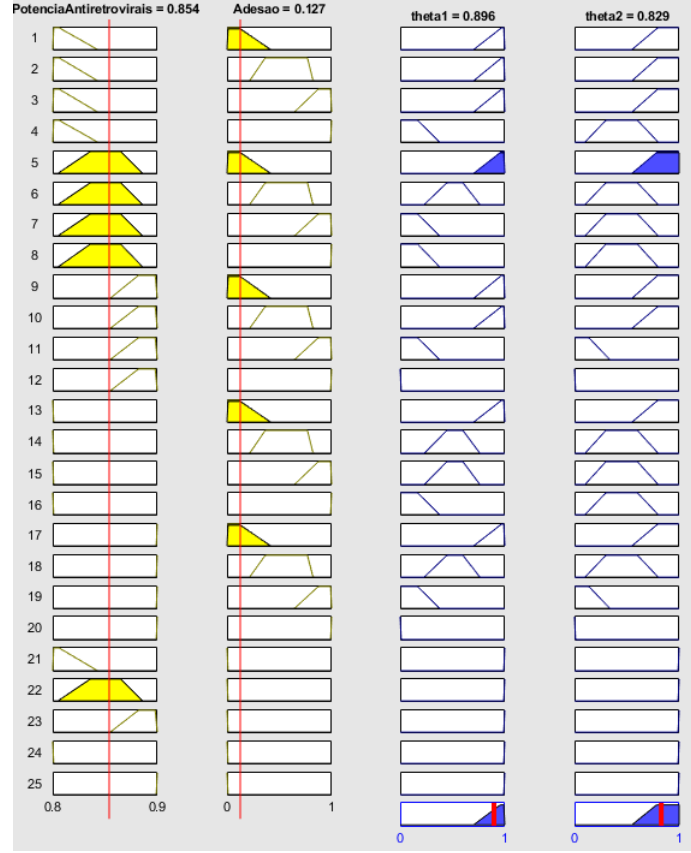


Figura 5.3: Regras do SBRF para $A = 0.127$ e $M = 0.854$.

Note que com os resultados da obtidos do SBRF tem-se que $\theta_1 = 0.896$ e $\theta_2 = 0.829$. Substituindo θ_1 em (4.3) e θ_2 em (4.26), tem-se

$$\begin{aligned}\beta(\theta_1) &= 0.1 + (1 - 0.1)(0.896) = 0.9064, \\ k(\theta_2) &= \frac{1}{16} + \left(\frac{1}{5} - \frac{1}{16}\right)(0.829) = 0.1764875.\end{aligned}\tag{5.3}$$

Assim, são definidos os pontos de equilíbrio endêmicos de interesse para o sistema (5.1), pela expressão:

$$\mathfrak{P}_1 = \left\{ \left(\frac{\lambda cu}{cdu + \beta(\theta_1)k(\theta_2)b}, \frac{b}{c}, \frac{bk(\theta_2)}{cu}, \frac{1}{p} \left(\frac{\beta(\theta_1)\lambda k(\theta_2)c}{ucd + \beta(\theta_1)k(\theta_2)b} - a \right) \right) \right\}, \tag{5.4}$$

em que $\theta_1 = \theta_1(A, M)$ e $\theta_2 = \theta_2(A, M)$ com $0 \leq \theta_1, \theta_2 \leq 1$. Substituindo os valores de (4.18) e de (5.3) tem-se:

$$(x^*, y^*, v^*, z^*) = (36.455940329966793, 0.9\bar{3}, 0.32944\bar{3}, 28.658968529040095). \tag{5.5}$$

Por outro lado, substituindo os valores dos parâmetros (5.3) na expressão (5.2) tem-se

$$R_0 \approx 127.974616.$$

2. Segundo Indivíduo

Analogamente ao primeiro caso, considerando a adesão ao tratamento $A = 1$ e a potência do medicamento $M = 0.88$, através do SBRF tem-se $\theta_1 = 0.161$ e $\theta_2 = 0.428$. Então,

$$\begin{aligned}\beta(\theta_1) &= 0.1 + (1 - 0.1)(0.161) = 0.2449, \\ k(\theta_2) &= \frac{1}{16} + \left(\frac{1}{5} - \frac{1}{16}\right)(0.428) = 0.12135.\end{aligned}\tag{5.6}$$

Assim, substituindo (4.18) e (5.6) na expressão (5.4) tem-se:

$$(x^*, y^*, v^*, z^*) = (65.471860214121520, 0.9\bar{3}, 0.22652, 9.228665035186477). \tag{5.7}$$

Por outro lado, substituindo os valores dos parâmetros (5.6) na expressão (5.2) tem-se $R_0 \approx 23.774892$.

Observe que o R_0 do primeiro indivíduo é maior do que o R_0 do segundo indivíduo, sendo compatível com a literatura, pois as células infectadas geram mais infectadas no primeiro caso. Na Figura 5.4 são apresentadas as aproximações das soluções do sistema (5.1) para os casos considerados anteriormente. Note que os gráficos apresentados na Figura 5.4 nos dois casos tendem aos pontos de equilíbrio (5.5) e (5.7), respectivamente, como é esperado devido à estabilidade do sistema nestes pontos.

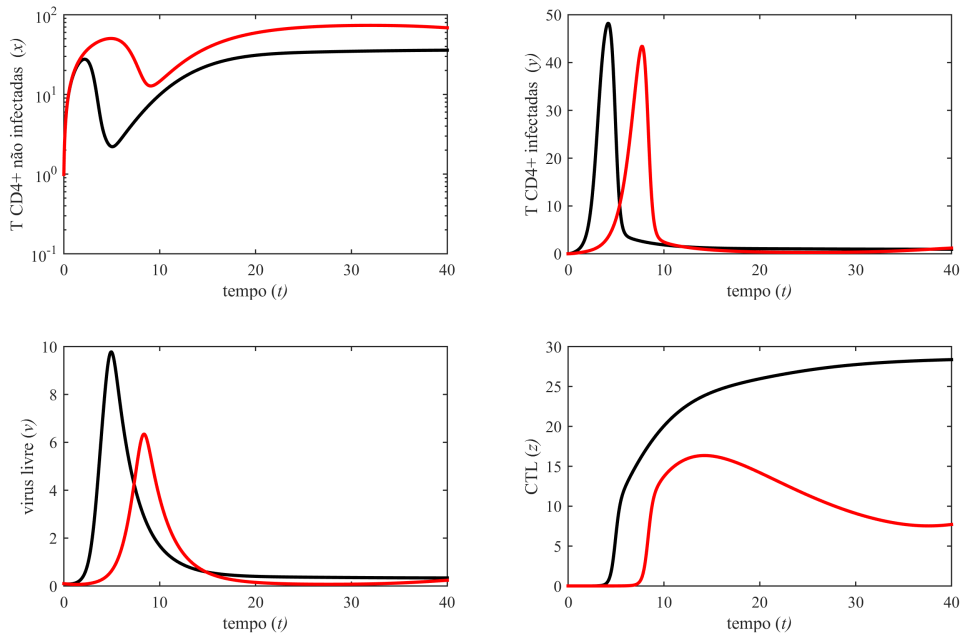


Figura 5.4: Soluções do sistema (5.1) para os casos em que $A = 0.127$ e $M = 0.854$ (em preto) e $A = 1$ e $M = 0.88$ (em vermelho) e o eixo das células T CD4+ não infectadas estão na escala $\log$.

Observe na Figura 5.4 que o comportamento das soluções do sistema para ambos indivíduos

descreve um comportamento semelhante ao biológico, dado que:

- A quantidade de células do linfócito T CD4+ não infectadas (x) é maior para o segundo caso em relação ao primeiro.
- Os picos da quantidade de células do linfócito T CD4+ infectadas (y) e de partículas de vírus livre (v) são atrasados no tempo e são menos proeminentes no segundo caso em relação ao primeiro indivíduo.
- Observe que o comportamento no caso da quantidade de células do linfócito T CD8+ (CTL) (z) expõe que no caso do primeiro indivíduo aumenta com o tempo e diminui no caso do segundo indivíduo.

No desenvolvimento deste capítulo foi evidenciado como os resultados obtidos pelo SBRF são compatíveis com o esperado no modelo biológico o qual permite relacionar diretamente como a qualidade do tratamento recebido pelo indivíduo pode afetar a evolução da doença.

As considerações finais desta pesquisa são apresentadas no próximo capítulo, juntamente com algumas propostas de trabalhos futuros.

Capítulo 6

Considerações Finais

Neste trabalho é apresentado o estudo da estabilidade de um modelo microscópico para o HIV proposto por [NOWAK e BANGHAM \(1996\)](#), considerando alterações em dois parâmetros, a taxa de infecção das células linfócito T CD4+ pelo HIV (β) e a taxa de reprodução do vírus (k). Estes parâmetros apresentam incertezas, pois dependem do tratamento antirretroviral. Sabe-se que a administração destes medicamentos nos indivíduos, em geral, causa efeitos colaterais e os indivíduos tem dificuldades em prosseguir com o tratamento. Também, cada indivíduo reage de forma diferente ao tratamento. Assim, optou-se em tratar a incerteza destes parâmetros utilizando a aritmética intervalar restrita que permite tratar estes parâmetros como funções de uma variável, em que a variável independente percorre o intervalo $[0, 1]$. Assim, este trabalho apresenta originalidades quando o estudo da estabilidade é realizado via aritmética intervalar restrita. Como o estudo realizado é numérico exigiu o aprendizado de muitas ferramentas computacionais dos *softwares*, para serem utilizadas de forma adequada.

Os três casos estudados quanto à estabilidade para os parâmetros β e k são:

- *Primeiro Caso: Os dois parâmetros são escalares.*

Neste caso são apresentados os pontos de equilíbrio do sistema e é estudada analiticamente a estabilidade de cada um desses pontos. Em particular, é utilizado o Critério de Routh-Hurwitz para gerar condições suficientes para estabelecer quando o ponto endêmico [\(3.11\)](#) é estável. Além disso, é apresentado o gráfico da aproximação numérica da solução do sistema sem tratamento antirretroviral.

- *Segundo Caso: A taxa de infecção das células linfócito T CD4+ pelo HIV (β) é intervalar.*
Neste caso, a estabilidade do conjunto de pontos endêmicos [\(4.4\)](#) do sistema [\(4.1\)](#) é estudada numericamente, em que o parâmetro k é o ponto médio do intervalo $[0.0625, 0.2]$ determinando que o conjunto de pontos $\mathbb{P}_1$ é estável para $0.1 \leq \beta \leq 1$.

- *Terceiro Caso: A taxa de infecção das células linfócito T CD4+ pelo HIV (β) e a taxa de reprodução do vírus (k) são intervalares.*
Nesta abordagem é estudada numericamente a estabilidade do conjunto de pontos endêmico [\(4.22\)](#) do sistema [\(4.20\)](#), concluindo-se que quando $0.1 \leq \beta \leq 1$ e $0.0625 \leq k \leq 0.2$, o ponto $\mathcal{P}_1$ é estável e estabelece faixas de estabilidade do sistema.

Finalmente, é realizada uma análise de dois indivíduos HIV soropositivos que aderem ao tratamento e são medicados de formas diferentes. Estas informações são levadas ao sistema de equações diferenciais que incorporam estas variáveis biológicas através de um SBRF. Os resultados obtidos são semelhantes aos comportamentos biológicos descritos na literatura. Esta combinação entre a aritmética intervalar restrita e a teoria dos conjuntos fuzzy pode colaborar com a modelagem matemática de fenômenos físicos, biológicos e de outras áreas do conhecimento.

O estudo da estabilidade do sistema (4.27) com os parâmetros (4.3), (4.18) e (4.26), obtidos via autômato celular, proporciona uma correspondência entre a estabilidade observada computacionalmente e a validação dos critérios teóricos para estabilidade.

Como trabalhos futuros pretende-se analisar a estabilidade dos pontos de equilíbrio considerando outros parâmetros intervalares através da aritmética intervalar restrita. Este estudo também poderia ser realizado, assumindo $\underline{\beta}$ e ϵ como intervalos e considerando $[\beta]$ e $[k]$ como em (4.16) e (4.21), respectivamente. Outra abordagem a ser realizada é estudar a estabilidade do modelo microscópico do HIV analiticamente com parâmetros intervalares, aprofundando o estudo da estabilidade quando os parâmetros intervalares variam as extremidades gerando uma sequência de intervalos encaixantes.

Referências Bibliográficas

BARROS, L.; BASSANEZI, R. C. *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*. 3. ed. Campinas: Grupo de Biomatemática, IMECC/UNICAMP, 2015.

BASSANEZI, R.; FERREIRA JR, W. *Equações Diferenciais com Aplicações*. 1. ed. São Paulo: Harbra, 1988.

BURDEN, L.; FAIRES, J. D. *Numerical Analysis*. 9. ed. Boston, MA: Brooks/Cole, 2011. ISBN 13:978-0-538-73351-9.

BURKILL, J. C. *Functions of intervals*. 1. ed. London: Proceedings of the London Mathematical Society, 1924. Disponível em: <https://doi.org/10.1112/plms/s2-22.1.275>.

CAETANO, M.; YONEYAMA, T. A comparative evaluation of open loop and closed loop drug administration strategies in the treatment of AIDS. *Academia Brasileira de Ciências*, v. 71, 1999.

CECCONELLO, M.; MIZUKOSHI, M.; LODWICK, W. A. Interval nonlinear initial-valued problem using constraint intervals: Theory and an application to the sars-cov-2 outbreak. *Information Sciences*, v. 577, p. 871–882, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ins.2021.08.045>.

FUCHS, B.; LEVIN, V. *Functions of a Complex Variable*. Boston: Reading Mass: Addison-Wesley, 1961. v. 2. 264 p.

GREJO, C.; COLETTI, C. Modelagem matemática para o efeito da resposta imunológica e do efeito citopático no combate de uma infecção viral. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5540/03.2021.008.01.0441>.

HALE, J. K. *Ordinary Differential Equations*. 2. ed. MALABAR, FLORIDA 32950: ROBERT E. KRIEGER PUBLISHING COMPANY, INC, 1980. ISBN 0-89874-011-8.

HANSEN, E. R. *Publications related to early interval work of R E Moore*. 2001. Disponível em: https://interval.louisiana.edu/Moores_early_papers/bibliography.html.

INOÑAN, A. K. E. *Aplicações da Extensão de Zadeh na Dinâmica do HIV com Retardo Fuzzy sob Tratamento Antirretroviral*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG., 2 2019.

JAFELICE, R.; BECHARA, B.; BARROS, L.; BASSANEZI, R.; GOMIDE, F. Cellular automata with fuzzy parameters in microscopic study of positive hiv individuals. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 50, n. 1, p. 32–44, 2009. ISSN 0895-7177. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcm.2009.01.008>.

JAFELICE, R. M. *Modelagem Fuzzy para Dinâmica de Transferência de Soropositivos para HIV em Doença Plenamente Manifesta*. Tese (phdthesis) — Universidade Estadual de Campinas, Campinas - S.P., 12 2003.

JAFELICE, R. M.; BARROS, L. C.; BASSANEZI, R. C. *Teoria dos conjuntos fuzzy com aplicações*. 2. ed. São Carlos-SP, Brasil: Sociedade Brasileira de Matemática Aplicada e Computacional, 2012.

JAFELICE, R. M.; LODWICK, W. A. Interval analysis of the HIV dynamics model solution using type-2 fuzzy sets. *Mathematics and Computers in Simulation*, v. 180, p. 306–327, 02 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.matcom.2020.08.022>.

JAFELICE, R. M.; SILVA, C. A. F.; BARROS, L. C.; BASSANEZI, R. C. A fuzzy delay approach for HIV dynamics using a cellular automaton. *Hindawi Publishing Corporation*, Volume 2015, n. Article ID 378753, p. 9 pages, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/378753>.

LEAL, U. *Incerteza Intervalar em Otimização e Controle*. Tese (phdthesis) — Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, 2015.

LODWICK, W. A. Constrained interval arithmetic. *CCM Report*, v. 138, 1999.

LODWICK, W. A. Interval and fuzzy analysis: A unified approach. *Advances in Imaging and Electronic Physics*, v. 148, p. 76–192, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1076-5670\(07\)48002-8](https://doi.org/10.1016/S1076-5670(07)48002-8).

LODWICK, W. A.; JAMISON, K. D. A constraint fuzzy interval analysis approach to fuzzy optimization. *Information Sciences*, v. 476, p. 38–49, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ins.2017.10.026>.

LUENBERGER, D. *Introduction to Dynamic Systems: Theory, Models and Applications*. [S.l.]: John Wiley Sons INC, 1979. ISBN 0-471-02594-1.

Ministério da Saúde do Brasil. *Cuidado integral às pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica*. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cuidado_integral_hiv_manual_multiprofissional.pdf.

Ministério da Saúde do Brasil. *Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis*. 2022. Disponível em: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv>.

MIZUKOSHI, M.; LODWICK, W. The interval eigenvalue problem using constraint interval analysis with an application to linear differential equations. *Fuzzy Sets and Systems*, v. 419, p. 141–157, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fss.2020.10.013>.

MIZUKOSHI, M. T.; JACQUEMARD, A.; LODWICK, W. A. Classification of hyperbolic singularities in interval 3-dimensional linear differential systems. Springer International Publishing, Cham, p. 13–27, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-50143-3_2.

MOORE, R. E. *Interval analysis*. NJ: Prentice-Hall: TEnglewood Cliffs, 1966.

MOORE, R. E. *Interval analysis*. NJ: Printice-Hall, Englewood Cliffs, 1969.

MOORE, R. E. *Methods and Application of Inteval Analysis*. Philadelphia: SIAM, 1979. Disponível em: <https://doi.org/10.1137/1.9781611970906>.

- MOORE, R. E. *Computational Functional Analysis*. England: Ellis Horwood Limited, 1985.
- MOORE, R. E.; YANG, C. *Interval analysis*. CA, USA: Technical Document LMSD-285875, Lockheed Missiles and Space Division, Sunnyvale, 1959.
- NALL, R.; MSN; CRNA; The Healthline Editorial Team. *Historia del VIH y el SIDA: 1981-2021, estadísticas y más*. 2022. Disponível em: <https://www.healthline.com/health/es/historia-del-sida-y-vih#terminando-con-una-epidemia>.
- NOWAK, M. A.; BANGHAM, C. R. M. Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science*, v. 272, n. 5258, p. 74–79, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.74>.
- PASTORE, D. *A Dinâmica do HIV no Sistema Imunológico na Presença de Mutação*. Tese (phdthesis) — Instituto Nacional de Matemática Pura e Aplicada, Rio de Janeiro – Brasil, 2005.
- PFITSCHER, A. P. C.; SPRINZ, E.; LARENTIS, D. Z. *HIV*. 2014. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5728/hiv.htm>.
- PINZÓN, L. A. H.; JAFELICE, R. S. M.; CÂMARA, M. Estudo da estabilidade de um modelo da dinâmica do HIV com parâmetros intervalares (Aceito). In: *II Reunião Mineira de Matemática*. Belo Horizonte: UFMG, 2023.
- PONTRYAGIN, L. *Ordinary Differential Equations*. London, Paris: Addison-Wesley Publishing Company, 1962.
- REDACCIÓN NATIONAL GEOGRAPHIC. *El SIDA: origen, transmisión y evolución del enfermedad*. 2023. Disponível em: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/sida>.
- REDACCIÓN NATIONAL GEOGRAPHIC, C. *Confirman la curación del VIH del segundo caso en el mundo*. 2020. Disponível em: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2020/03/confirman-la-curacion-del-vih-del-segundo-caso-en-el-mundo>.
- SANCHEZ, E. Solutions in composite fuzzy relation equations: application to medical diagnosis in brouwerian logic. In: *Fuzzy Automata and Decision Processes*. North-Holland, Amsterdam: M. M. Gupta, 1997. p. 221–234.
- SANCHEZ, E.; BARTOLIN, R. Fuzzy inference and medical diagnosis, a case study. *Int. J. Biom. Fuzzy Ass.*, v. 1, p. 4–21, 1990.
- SUNAGA, T. *Theory of an interval algebra and its application to numerical analysis*. 5. ed. Japão: Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics, 1958. ISBN 0916-7005.
- UNAIDS. *Relatório Global 2022: A Resposta Global da AIDS está ameaçada*. 2022. Disponível em: <https://unaids.org.br/2022/08/a-resposta-global-da-aids-esta-ameacada>.
- WARMUS, M. *Calculus of approximations*. 5. ed. Polonia: Bulletin de l'Academie Polonaise de Sciences, 1956.
- YING, H.; LIN, F.; MARCARTHUR, R.; COHN, J.; BARTH-JONES, D.; YE, H.; CRANE, L. A fuzzy discrete event system approach to determining optimal HIV/AIDS treatment regimens. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, v. 10, n. 4, p. 663–676, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/TITB.2006.874200>.

YOUNG, R. C. *The algebra of many-valued quantities*. 1. ed. Alemania: Mathematische Annalen, Springer-Verlag, 1931. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF01457934>.

ZADEH, L. Fuzzy sets. *Information and Control*, v. 8, p. 338–353, 1965. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0019-9958\(65\)90241-X](https://doi.org/10.1016/S0019-9958(65)90241-X).