

## Um modelo de competição para a dinâmica da dengue: enfoque imunológico

Felipe A. Camargo<sup>1</sup>

UNESP, Botucatu, SP

Claudia P. Ferreira<sup>2</sup>

UNESP, Botucatu, SP

A dengue é um problema mundial que afeta principalmente regiões climáticas tropicais e subtropicais. É uma infecção viral transmitida por mosquitos, cujo principal vetor é o *Aedes aegypti* [5]. O fato de que apenas humanos podem desenvolver a doença mais a necessidade de um vetor para transmiti-la, fazem com que a doença se estabeleça em regiões urbana e semi-urbana, com surtos grandes em áreas com densidade populacional alta e que proporcionam condições ambientais ideais para a população de *Ae. aegypti* [3].

Apesar de todos os esforços feitos nos últimos anos, uma vacina comercial eficaz e acessível ainda não está no mercado [6]. Portanto, os métodos de controle da doença ainda estão restritos a população de vetores, e incluem métodos tradicionais (com adulticidas, larvicidas e destruição de recipientes de oviposição) e biológicos (liberação de mosquito ou inseto infectado com *wolbachia* e técnica de inseto estéril) [2, 4, 9].

A existência de quatro sorotipos do vírus, os quais compartilham uma alta porcentagem de cadeias de aminoácidos, promove uma imunidade cruzada eficaz, a qual depende do tempo decorrido entre infecções consecutivas heterólogas e do estado imunológico do indivíduo. Imunidade de longa duração é observada para infecções secundárias com o mesmo sorotipo [7, 8]. Em particular, infecções secundárias com um sorotipo diferente, e bebês de mães imunes a dengue, têm probabilidade significativa de desenvolver quadros graves como a dengue hemorrágica (DH) e síndrome do choque da dengue (SCD); portanto, a circulação simultânea de sorotipos de dengue em uma região aumenta o risco de hospitalizações e óbitos.

O objetivo desse trabalho é propor um modelo matemático que explique os fatores que promovem a dengue hemorrágica. Para isso, um modelo de equações diferenciais ordinárias não-lineares é descrito; as variáveis são o número de anticorpos da primeira e da segunda infecção, o número de células não infectadas e infectadas, e a quantidade de vírus da dengue, ao longo do tempo.

Após uma primeira infecção, uma parte da população de anticorpos continua circulando no sangue. Essa população decai exponencialmente e também é produzida, em pequena quantidade, por células de memória de longa duração. Na presença de células infectadas, essas células de memória são ativadas e uma quantidade grande de anticorpos é gerada rapidamente. Esses anticorpos são muito eficientes quando o vírus da segunda infecção é igual ao vírus da primeira infecção, mas podem exacerbar a infecção quando o vírus é diferente (*antibody dependent enhancement*, ADE). Uma segunda infecção heteróloga gera anticorpos neutralizantes. A hipótese que fazemos é que essas duas populações de anticorpos competem pelo vírus e que o resultado dessa competição pode ser a eliminação do vírus ou o ADE. O modelo considera também as populações de células sus-

---

<sup>1</sup>felipe.a.camargo@unesp.br

<sup>2</sup>claudia.pio@unesp.br

cetíveis e infectadas e a população de vírus livre, as quais são gerados pelas células infectadas. É uma extensão do modelo discutido em [1].

O modelo apresenta dois pontos de equilíbrio: o equilíbrio livre da doença e o de persistência. A estabilidade local assintótica de cada equilíbrio é discutida analiticamente. Defini-se, interpreta-se, o número de reprodutibilidade basal,  $R_0$ . Finalmente, simulações numéricas mostram diferentes cenários para a evolução da doença.

## Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e a FAPESP 19/23202-4.

## Referências

- [1] Adimy M., Mancera P. F. A., Rodrigues D. S., Santos F. L. P. and Ferreira C. P. *Maternal passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants*. Bulletin of Mathematical Biology, 82:24, 2020.
- [2] Benelli G. and Jeffries C., T. W. *Biological control of mosquito vectors: past, present, and future*. Insects, 7(52), 2017. DOI :10.3390/insects7040052.
- [3] Chen R. and Vasilakis N. *Dengue quo tu et quo vadis?* Viruses, 3:1562-1608, 2011.
- [4] Huang Y. J. S., Higgs S. and Vanlandingham D. *Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses*. Insects, 8(21), 2017. DOI 10.3390/insects8010021.
- [5] Kamal, M., Kenawy, M. A., Rady, M. H., Khaled, A. S. and Samy, A. M. *Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors aedes aegypti and ae. albopictus under changing climate*. PLoS ONE 13(12), 2018. DOI 10.1371/journal.pone.0210122.
- [6] Prompetchara E., Ketloy C., Thomas S. J. and Ruxrungtham K. *Dengue vaccine: Global development update*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2019. DOI 10.12932/AP-100518-0309.
- [7] Reich N, Shrestha S, King A, Rohani P, Lessler J, Kalayanarooj S, Yoon I, Gibbons R, Burke D, Cummings D. *Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity*. J R Soc Interface 10(86), 2013. DOI <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0414>.
- [8] Tricou V, Minh NN, Farrar J, Tran HT, Simmons CP. *Kinetics of viremia and ns1 antigenemia are shaped by immune status and virus serotype in adults with dengue*. PLoS Neglected Tropical Diseases 5(9):e1309, 2011.
- [9] Yang H, Ferreira C. *Assessing the effects of vector control on dengue transmission*. Applied mathematics and computation 198:401-413, 2008.