
Modelagem Matemática da Interação de Plaquetas com Hemácias e Merozoítos Durante a Infecção de Malária

Felipe Alves Rubio¹, Hyun Mo Yang²

Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, Campinas, SP

Resumo. Em regiões tropicais e subtropicais a malária representa um grande problema de saúde pública, estando entre as doenças infecciosas que mais matam no mundo. Um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias não lineares é elaborado para uma melhor compreensão da infecção de malária, em particular o efeito que a doença tem na produção das células vermelhas e plaquetas. Este modelo apresenta de maneira simplificada a dinâmica de hemácias e produção de plaquetas em interação com os merozoítos (forma infectante da malária no sangue). Estudou-se a estabilidade dos pontos de equilíbrio, simulações numéricas foram feitas para obter as trajetórias dinâmicas e confirmar propriedades dos pontos de equilíbrio.

Palavras-chave. Sistemas dinâmicos, Malária, Plaquetas, Estabilidade

1 Introdução

Em regiões tropicais e subtropicais, doenças transmitidas por mosquitos representam um grande problema de saúde pública e são responsáveis por doenças que acarretam gastos com medicação e diagnóstico, dias de ausência no trabalho entre outros fatores. Em meio a essas doenças estão a malária, febre amarela, dengue, chikungunya [3] e mais recentemente o zika.

No relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2017, foram registrados 445 mil mortes por malária. Esta doença é causada por um protozoário pertencente ao gênero *Plasmodium* que é transmitida pelo mosquito fêmea *Anopheles*, estando entre as doenças que mais matam em todo o mundo [9].

O mosquito infectado ao picar uma pessoa introduz esporozoítos no sangue por meio de sua saliva, os esporozoítos migram para o fígado, local este onde irão sofrer um período de replicação e maturação em que se diferenciam para merozoítos. Os merozoítos são liberados pelas células do fígado, entram na corrente sanguínea e infectam os eritrócitos (hemácias). Durante a fase que se encontram dentro da hemácia, estes se replicam liberando novos merozoítos da hemácia rompida. Após a liberação, os novos merozoítos infectam outros eritrócitos e esse ciclo repete-se a intervalos regulares, particular para cada espécie. A liberação periódica causa os sintomas típicos de calafrio, sudorese e febre, vistos em pacientes com malária [4]. As plaquetas tradicionalmente têm sido vistas

¹felipearubio@gmail.com

²hyunyang@ime.unicamp.br

como fragmentos mediadores da coagulação, no entanto estudos recentes revelaram uma grande variedade de novas descobertas moleculares em relação às plaquetas, incluindo sua importância na imunologia, particularmente na imunidade inata ([1], [7], [10]).

Plaquetas ligam-se preferencialmente aos eritrócitos infectados por merozoítos e esta junção é associada com a morte do parasita [5]. Além da ação direta das plaquetas nos merozoítos elas também interagem de forma indireta com o parasita. A ativação das plaquetas por *Plasmodium* pode levar à formação de microagregados de eritrócitos infectados e plaquetas, os quais podem obstruir os vasos sanguíneos, sendo encontrado sobretudo nos casos de malária por *P. falciparum* [2].

Desta forma, neste trabalho é proposto um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias não lineares para estudar o efeito que a doença tem nas hemácias circulantes na corrente sanguínea e na trombopoiese, isto é, na produção de plaquetas.

2 Modelo matemático

O modelo matemático proposto é subdividido em compartimentos, que ilustram a dinâmica: das hemácias não infectadas e infectadas, H e H_I , respectivamente, dos merozoítos livres, X , das células precursoras dos megacariócitos, Z , dos megacariócitos, M , e das plaquetas, P . Temos o seguinte sistema de equações,

$$\begin{aligned}
 \frac{dH}{dt} &= K_1 - \mu_H H - \beta H X \\
 \frac{dX}{dt} &= \alpha(\mu_H + \mu_I) H_I - \mu_X X - \delta_1 \beta H X - \gamma_X P X \\
 \frac{dH_I}{dt} &= \beta H X - (\mu_H + \mu_I) H_I - \gamma_a P H_I \\
 \frac{dZ}{dt} &= K_2 - \mu_Z Z - \sigma_1 Z \\
 \frac{dM}{dt} &= \sigma_1 Z - \mu_1 M - \epsilon_1 M \\
 \frac{dP}{dt} &= \delta_2 \epsilon_1 M - \mu_P P - \delta_4 \gamma_a P H_I - \delta_6 \gamma_X P X.
 \end{aligned} \tag{1}$$

Em condições normais, a produção de hemácias oriundas das células-tronco hematopoiéticas é considerada constante, independente da infecção. Tais células possuem um tempo de vida médio de aproximadamente 120 dias. Com relação ao parasita, após o período de reprodução no fígado ele se diferencia para merozoíto e por meio da corrente sanguínea entra em contato com as hemácias, que estão em circulação. Os merozoítos invadem essas hemácias transformando-nas em infectadas, considerou-se uma mortalidade adicional para essas células devido à infecção. A ação das plaquetas nas hemácias infectadas é considerada por meio de uma taxa de agregação que representa a formação de pequenos trombos na circulação devido à adesão das plaquetas.

Na dinâmica do merozoíto considerou-se que são liberados uma quantidade α durante o tempo de vida médio da hemácia infectada, possuem uma taxa de mortalidade μ_X e δ_1

representa a quantidade de merozoítos que irão invadir uma hemácia; assumiu-se que a quantidade de merozoítos liberados por uma hemácia é maior do que a quantidade que adentram uma hemácia, isto é, $\alpha > \delta_1$. O parâmetro γ_X representa a taxa de agregação das plaquetas nos merozoítos.

Para modelar a produção de plaquetas, foi considerado um compartimento para as células precursoras de megacariócitos, estes responsáveis por liberar as plaquetas na corrente sanguínea. Admitiu-se que são produzidas por um fluxo constante K_2 , possuem uma taxa de mortalidade μ_Z e se diferenciam para plaquetas à uma taxa de diferenciação σ_1 .

Os megacariócitos possuem uma taxa de mortalidade μ_1 e após um período ϵ_1 liberam plaquetas na corrente sanguínea. Libera-se uma quantidade δ_2 de plaquetas, μ_P representa a taxa de mortalidade natural das plaquetas, δ_4 e δ_6 a quantidade de plaquetas que se aderem em uma hemácia infectada e nos merozoítos, respectivamente.

Fez-se uma análise da estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo. Primeiramente, analisou-se o ponto de equilíbrio livre da infecção e posteriormente o caso em que há merozoítos em circulação.

2.1 Ponto de equilíbrio livre da infecção

Denotou-se este ponto de equilíbrio por P_0 . Tomando-se $X = 0$ no sistema (1) obtém-se o seguinte ponto, $P_0 = (\bar{H}, \bar{X}, \bar{H}_I, \bar{Z}, \bar{M}, \bar{P})$, em que os estados não nulos são dados por

$$\bar{H} = \frac{K_1}{\mu_H}, \quad \bar{Z} = \frac{K_2}{\mu_Z + \sigma_1}, \quad \bar{M} = \frac{\sigma_1}{\mu_1 + \epsilon_1} \frac{K_2}{\mu_Z + \sigma_1}, \quad \bar{P} = \frac{\delta_2 \epsilon_1 \sigma_1}{\mu_P (\mu_1 + \epsilon_1)} \frac{K_2}{\mu_Z + \sigma_1}. \quad (2)$$

A estabilidade local do ponto de equilíbrio P_0 é obtida analisando os autovalores da matriz jacobiana associada. Se todos os autovalores da matriz jacobiana associada são negativos o ponto de equilíbrio é localmente e assintoticamente estável.

O polinômio característico associado ao ponto P_0 é dado por,

$$p(\lambda) = (-\mu_Z - \sigma_1 - \lambda)(-\mu_1 - \epsilon_1 - \lambda)(-\mu_2 - \epsilon_3 - \lambda)(-\mu_P - \lambda)(-\mu_{P_2} - \lambda)(-\mu_H - \lambda)q(\lambda), \quad (3)$$

em que

$$q(\lambda) = \lambda^2 + q_1 \lambda + q_2. \quad (4)$$

Os coeficientes do polinômio q são dados por

$$q_1 = \bar{P} \gamma_a + \bar{P} \gamma_X + \bar{H} \beta \delta_1 + \mu_H + \mu_I + \mu_X, \quad (5)$$

$$q_2 = \mu_X (\mu_H + \mu_I) \left(1 + \frac{\bar{P}^2 \gamma_a \gamma_X}{\mu_X (\mu_H + \mu_I)} + \frac{\bar{P} \gamma_X}{\mu_X} + \frac{\bar{P} \gamma_a \mu_X}{\mu_X (\mu_H + \mu_I)} \right) (1 - R_0), \quad (6)$$

com

$$R_0 = \frac{K_1 (\alpha - \delta_1) \beta}{\mu_H} \frac{\mu_X}{\bar{P} \gamma_X + \mu_X} \frac{\mu_H + \mu_I}{\bar{P} \gamma_a + \mu_H + \mu_I} \left(1 - \frac{\gamma_a}{\gamma_a^{th}} \right) \quad (7)$$

e $\gamma_a^{th} = \frac{(\alpha - \delta_1)(\mu_H + \mu_I)}{\delta_1 \bar{P}}$. Assim, garantimos pelo critério de Routh-Hurwitz que todas as raízes do polinômio (4) possuem parte real negativa [6]. Portanto, obtemos o seguinte teorema,

Teorema 2.1. *Se $R_0 < 1$ então o ponto de equilíbrio P_0 é localmente e assintoticamente estável e instável se $R_0 > 1$.*

O limiar R_0 exibe a quantidade líquida de merozoítos que estarão em circulação no organismo, considerando também as plaquetas que estarão se agregando às células infectadas ou aos merozoítos. Note que a ação das plaquetas tem papel fundamental no controle da infecção, pois se desconsiderarmos os parâmetros de agregação γ_a e γ_X o valor de R_0 será maior. Além disso, a ação das plaquetas nas hemácias infectadas se mostra mais eficiente do que sua ação nos merozoítos de forma direta, pois se $\gamma_a > \gamma_a^{th}$ o parâmetro R_0 é negativo, o qual representa que a infecção está controlada.

2.2 Ponto de equilíbrio com presença de merozoítos

Nesta seção analisou-se o caso em que há interação dos merozoítos com as hemácias e plaquetas, ou seja, considerou-se $X \neq 0$. Para este caso, obtemos o seguinte ponto de equilíbrio $P^* = (H^*, X^*, H_I^*, Z^*, M^*, P^*)$, com

$$H^* = \frac{K_1}{\mu_H + \beta X^*}, \quad Z^* = \frac{K_2}{\mu_Z + \sigma_1}, \quad M^* = \frac{\sigma_1 K_2}{(\mu_1 + \epsilon_1)(\mu_Z + \sigma_1)},$$

e

$$P^* = \frac{\delta_2 \epsilon_1}{\mu_P + \delta_4 \gamma_a H_I^* + \delta_6 \gamma_X X^*} \frac{\sigma_1 K_2}{(\mu_1 + \epsilon_1)(\mu_Z + \sigma_1)}, \quad (8)$$

em que X^* e H_I^* são raízes do seguinte sistema de equações:

$$\beta H^* X^* - (\mu_H + \mu_I) H_I^* - \gamma_a P^* H_I^* = 0 \quad (9)$$

$$\alpha(\mu_H + \mu_I) H_I^* - \mu_X X^* - \delta_1 \beta H^* X^* - \gamma_X P^* X^* = 0. \quad (10)$$

Multiplicando a equação (9) por α e somando-a na equação (10) obtemos uma expressão para H_I^* em termos dos parâmetros do modelo e da variável X^* , dada por

$$H_I^* = \frac{h_1 - h_2}{(\alpha - \delta_1) \gamma_a \beta \delta_4 K_1 X^* + (\mu_H + \beta X^*)(\alpha \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 M^* + \delta_4 \gamma_a \mu_X X^*)}, \quad (11)$$

com $h_1 = (\mu_H + \beta X^*)(\gamma_X \delta_2 \epsilon_1 M^* X^* + (\mu_P + \delta_6 \gamma_X X^*) \mu_X X^*)$ e $h_2 = (\alpha - \delta_1)(\mu_P + \delta_6 \gamma_X X^*) \beta K_1 X^*$.

Substituindo a relação (11) na equação (9), obtém-se um equação polinomial na variável X , dada por $p(X) = B_4 X^4 + (B_3 - A_3) X^3 + (B_2 - A_2) X^2 + (B_1 - A_1) X + B_0 - A_0$, em

que

$$\begin{aligned}
 B_4 &= \beta^2 \gamma_X^2 \delta_6 \mu_X \left[\gamma_a \delta_4 \mu_X - \gamma_X (\delta_4 - \alpha \delta_6) \right], \\
 B_3 &= \beta \left\{ M^* \beta \gamma_X \delta_2 \epsilon_1 \left[-\gamma_X (\delta_4 - \alpha \delta_6) (\mu_H + \mu_I) + \gamma_a (\delta_4 + \alpha \delta_6) \mu_X \right] + \right. \\
 &\quad \mu_X \left[-\gamma_X (\mu_H + \mu_I) \left(2\gamma_X \delta_6 (\delta_4 - \alpha \delta_6) \mu_H + \beta (\delta_4 - 2\alpha \delta_6) \mu_P \right) + \right. \\
 &\quad \left. \left. \gamma_a \delta_4 (2\gamma_X \delta_6 \mu_H + \beta \mu_P) \mu_X \right] \right\}, \\
 B_2 &= M^* \beta \gamma_X \delta_2 \epsilon_1 \left\{ M^* \alpha \beta \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 + (\mu_H + \mu_I) \left[-2\gamma_X (\delta_4 - \alpha \delta_6) \mu_H + \alpha \beta \mu_P \right] \right\} + \\
 &\quad \mu_X \left\{ M^* \beta \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 \left[2\gamma_X (\delta_4 + \alpha \delta_6) \mu_H + \alpha \beta \mu_P \right] + (\mu_H + \mu_I) \left[\gamma_X^2 \delta_6 (-\delta_4 + \alpha \delta_6) \mu_H^2 \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - 2\beta \gamma_X (\delta_4 - 2\alpha \delta_6) \mu_H \mu_P + \alpha \beta^2 \mu_P^2 \right] \right\} + \gamma_a \delta_4 \mu_H (\gamma_X \delta_6 \mu_H + 2\beta \mu_P) \mu_X^2, \\
 B_1 &= \mu_H \left\{ M^* \gamma_X \delta_2 \epsilon_1 \left[2M^* \alpha \beta \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 - (\mu_H + \mu_I) \left[\gamma_X (\delta_4 - \alpha \delta_6) \mu_H - 2\alpha \beta \mu_P \right] \right] + \right. \\
 &\quad \left. \left\{ (\mu_H + \mu_I) \mu_P \left[-\gamma_X (\delta_4 - 2\alpha \delta_6) \mu_H + 2\alpha \beta \mu_P \right] + M^* \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 \left[\gamma_X (\delta_4 + \alpha \delta_6) \mu_H + \right. \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left. 2\alpha \beta \mu_P \right] \right\} \mu_X + \gamma_a \delta_4 \mu_H \mu_P \mu_X^2 \right\}, \\
 B_0 &= \alpha \mu_H^2 \left[M^* \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 + (\mu_H + \mu_I) \mu_P \right] \left(M^* \gamma_X \delta_2 \epsilon_1 + \mu_P \mu_X \right), \\
 A_3 &= K_1 \beta^2 \gamma_X \left\{ \gamma_X \delta_6 (\alpha - \delta_1) (-\delta_4 + \alpha \delta_6) (\mu_H + \mu_I) + \gamma_a \delta_4 \left[\delta_4 + (\alpha - 2\delta_1) \delta_6 \right] \mu_X \right\}, \\
 A_2 &= K_1 \beta \left\{ K_1 \beta \gamma_a \gamma_X (\alpha - \delta_1) \delta_4 (-\delta_4 + \delta_1 \delta_6) + M^* \beta \gamma_a \gamma_X \delta_2 (2\alpha \delta_4 - \delta_1 \delta_4 - \alpha \delta_1 \delta_6) \epsilon_1 \right. \\
 &\quad - \alpha \gamma_X^2 \delta_4 \delta_6 \mu_H^2 + \gamma_X^2 \delta_1 \delta_4 \delta_6 \mu_H^2 + \alpha^2 \gamma_X^2 \delta_6^2 \mu_H^2 - \alpha \gamma_X^2 \delta_1 \delta_6^2 \mu_H^2 - \alpha \gamma_X^2 \delta_4 \delta_6 \mu_H \mu_I \\
 &\quad + \gamma_X^2 \delta_1 \delta_6 \delta_4 \mu_H \mu_I + \alpha^2 \gamma_X^2 \delta_6^2 \mu_H \mu_I - \alpha \gamma_X^2 \delta_1 \delta_6^2 \mu_H \mu_I - \alpha \beta \gamma_X \delta_4 \mu_H \mu_P \\
 &\quad + \beta \gamma_X \delta_1 \delta_4 \mu_H \mu_P + 2\alpha^2 \beta \gamma_X \delta_6 \mu_H \mu_P - 2\alpha \beta \gamma_X \delta_1 \delta_6 \mu_H \mu_P - \alpha \beta \gamma_X \delta_4 \mu_I \mu_P \\
 &\quad + \beta \gamma_X \delta_1 \delta_4 \mu_I \mu_P + 2\alpha^2 \beta \gamma_X \delta_6 \mu_I \mu_P - 2\alpha \beta \gamma_X \delta_1 \delta_6 \mu_I \mu_P \\
 &\quad \left. + \gamma_a \delta_4 \left[\gamma_X (\delta_4 + \alpha \delta_6 - 2\delta_1 \delta_6) \mu_H + \beta (\alpha - 2\delta_1) \mu_P \right] \mu_X \right\}, \\
 A_1 &= K_1 \beta \left\{ -M^* \gamma_a \delta_2 \epsilon_1 \left[\gamma_X (-2\alpha \delta_4 + \delta_1 \delta_4 + \alpha \delta_1 \delta_6) \mu_H + \alpha \beta \delta_1 \mu_P \right] \right. \\
 &\quad + (\alpha - \delta_1) \mu_P \left[K_1 \beta \gamma_a \delta_1 \delta_4 + (\mu_H + \mu_I) \left[-\gamma_X (\delta_4 - 2\alpha \delta_6) \mu_H + \alpha \beta \mu_P \right] \right] \\
 &\quad \left. + \gamma_a (\alpha - 2\delta_1) \delta_4 \mu_H \mu_P \mu_X \right\}, \\
 A_0 &= K_1 \alpha \beta \mu_H \mu_P \left[(\alpha - \delta_1) (\mu_H + \mu_I) \mu_P - M^* \gamma_a \delta_1 \delta_2 \epsilon_1 \right].
 \end{aligned}$$

Analisando todos os casos possíveis para o sinal dos coeficientes de $p(X)$ [8] e considerando a regra do sinal de Descartes, obtemos a seguinte tabela de possibilidades de raízes reais positivas para a variável X^* ,

Casos	raízes reais positivas para X^*
$\alpha > \alpha^{th}$ e $R_0 > 1$	1
$\alpha > \alpha^{th}$ e $0 < R_0 < 1$	0 ou 2
$\alpha < \alpha^{th}$, $\gamma_X < \gamma_X^{th}$ e $R_0 > 1$	1
$\alpha < \alpha^{th}$, $\gamma_X < \gamma_X^{th}$ e $0 < R_0 < 1$	0 ou 2
$\alpha < \alpha^{th}$, $\gamma_X > \gamma_X^{th}$ e $R_0 > 1$	1
$\alpha < \alpha^{th}$, $\gamma_X > \gamma_X^{th}$ e $0 < R_0 < 1$	0 ou 2

em que

$$\alpha^{th} = \frac{\delta_4}{\delta_6}, \quad \gamma_X^{th} = \frac{\gamma_a \mu_X}{(\mu_H + \mu_I) \left(1 - \frac{\alpha}{\alpha^{th}}\right)}.$$

Portanto, nos diagramas de bifurcação para a variável X^* neste modelo não encontrou-se apenas o comportamento clássico “Forward”, mas também há situações que têm-se o comportamento “Backward”. Para ilustrar essa situação fixou-se os valores de todos os parâmetros e variou-se apenas o parâmetro γ_a e γ_X . Na figura abaixo, a cor azul representa que o ponto de equilíbrio é estável e a cor vermelha, instável.

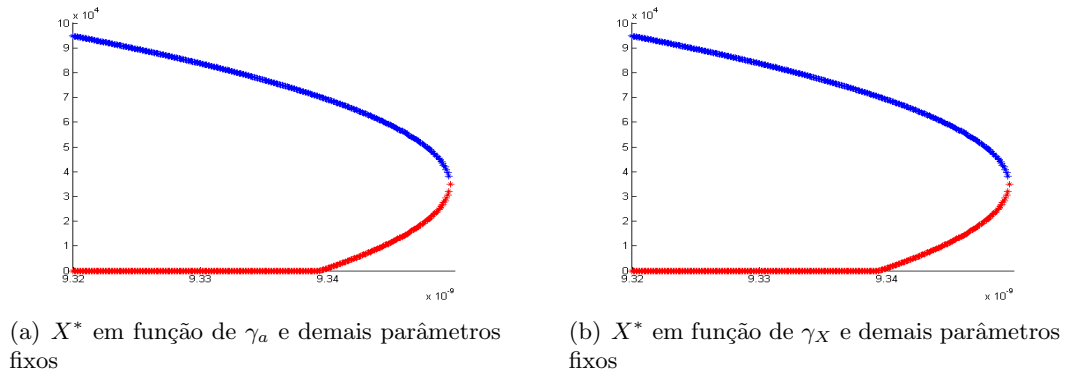


Figura 1: Exemplo de comportamento Backward para X^* variando γ_a e γ_X .

3 Conclusões

Encontrou-se que na ausência do parasita, as hemácias são produzidas normalmente, de modo que ao longo do tempo atingem um estado de equilíbrio. No entanto com a presença de merozoítos no organismo, a diminuição da concentração das hemácias ocorre em uma relação direta com o parâmetro de infecção β , ou seja, quanto maior for a infecção maior será a diminuição das hemácias que estão em circulação no organismo. Analisando a ação das plaquetas, esta ação nas hemácias infectadas se mostra mais eficiente para o controle da doença do que a ação das plaquetas nos merozoítos diretamente, pois o parâmetro γ_a é

capaz de tornar o valor de R_0 negativo. Obteve-se também que mesmo para valores de R_0 abaixo da unidade, é possível encontrar altos níveis de hemácias infectadas e merozoítos na corrente sanguínea, de modo que estes níveis são estáveis em relação a sua estabilidade. Este comportamento é inerente em bifurcações “backward”.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

- [1] K. J. Clemetson. Platelets and pathogens, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67:495–498, 2010. DOI:10.1007/s00018-009-0204-2.
- [2] D. Cox, S. McConkey. The role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67:557–568, 2010. DOI: 10.1007/s00018-009-0211-3.
- [3] M. Ghosh, A. A. Lashari, X.-Z. Li. Biological control of malaria: A mathematical model, *Applied Mathematics*, 219:7923–7939, 2013. DOI:10.1016/j.amc.2013.02.053.
- [4] A. Iggidr, J.-C. Kamgang, G. Sallet, J.-J. Tewa. Global analysis of new malaria intrahost model with a competitive exclusion principle, *Journal on Applied Mathematics*, 67:260–278, 2006. DOI:10.1137/050643271.
- [5] B. J. McMorran, L. Wieczorski, K. E. Drysdale, J.-A. Chang, H. M. Huang, C. Smith, C. Mitiku, J. G. Beeson, G. Burgio, S. J. Foote. Platelet factor 4 and Duffy antigen required for platelet killing of Plasmodium falciparum, *Science*, 338:1348–1351, 2012. DOI: 10.1126/science.1228892.
- [6] L. H. A. Monteiro. *Sistemas Dinâmicos*. Livraria da Física, São Paulo, 2011.
- [7] C. N. Morrell. Understanding platelets in malaria infection, *Current Opinion in Hematology*, 21:445–449, 2014. DOI:10.1097/MOH.0000000000000073.
- [8] F. A. Rubio. Modelagem matemática da ação das plaquetas na prevenção de infecção de hemácias por merozoítos, Dissertação de Mestrado, Unicamp, 2017.
- [9] World Health Organization. Malaria. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/en/>. Acessado em: 21 de março de 2018.
- [10] M. R. Yeaman. Platelets: at the nexus of microbial defence, *Nature Reviews Microbiology*, 12:426–437, 2014. DOI:10.1038/nrmicro3269.