

Dengue grave em lactentes

Felipe A. Camargo¹, Claudia P. Ferreira²
UNESP-IBB, Botucatu, SP

Resumo. Os quatro sorotipos diferentes do vírus da dengue (DENV 1-4) conseguem ocasionar diferentes gravidades da doença, a dengue febril, a forma mais leve, e a dengue hemorrágica (DH), a forma mais grave. Em particular, a DH pode ocorrer nos lactentes na infecção primária por qualquer um dos sorotipos. Dessa forma, foi proposto uma reformulação no modelo [1], nas funções de neutralização e de aprimoramento baseados nos conceitos básicos de reações químicas. Usamos a técnica eFAST para análise de sensibilidade, para medirmos a contribuição de cada parâmetro para a resposta \mathcal{R}_0^L . Definimos a idade em que a DH ocorre no lactente como o momento em que a população células infectadas atinge a metade do valor de seu equilíbrio. Utilizamos a idade observada com os dados experimentais para a estimação de cinco parâmetros do modelo.

Palavras-chave. Modelagem matemática, Vírus da dengue, Dengue hemorrágica, Anticorpos neutralizantes e de aprimoramento.

1 Introdução

Um problema imunológico interessante e importante é a evolução da dengue clássica à dengue grave. Isso porque o desenvolvimento de vacinas eficientes depende do entendimento da contribuição dos anticorpos não neutralizantes no agravamento da infecção viral, que geralmente ocorre em infecções sequenciais por sorotipos heterólogos em crianças e adultos. Em particular, em lactentes, a dengue grave (DH) pode ocorrer durante a infecção primária, e está associada à presença de anticorpos transferidos verticalmente de mães imunes para o filho durante a gravidez através da placenta [2, 3].

Baseado em [4, 5], propomos uma reformulação das funções de aprimoramento $E(t)$ e neutralização $N(t)$ descritas em [1], para investigar a ocorrência de DH em lactentes nascidos de mães imunes à dengue, durante a primeira infecção pelo DENV. O modelo considera a interação entre os anticorpos maternos A , as células-alvo suscetíveis e infectadas, X e Y , respectivamente, e o vírus livre da dengue V . As suposições do modelo são: (1) os anticorpos maternos decaem exponencialmente na ausência do vírus da dengue a uma taxa *per capita* γ_A e consumidos na presença do DENV a uma taxa η ; (2) as células suscetíveis são produzidas a uma taxa constante Ω , tem uma taxa *per capita* de mortalidade natural γ_X , e se tornam células infectadas a uma taxa $\beta E(A)V$; (3) as células infectadas tem uma taxa *per capita* de mortalidade natural γ_Y ; (4) os vírus livres são produzidos por células infectadas a uma taxa *per capita* Φ , tem taxa *per capita* de mortalidade natural γ_V , são consumidos pelos anticorpos a uma taxa ξA e invadem células suscetíveis a uma taxa *per capita* E_0 .

O problema descrito anteriormente é modelado matematicamente pelo sistema de equações

¹felipe.a.camargo@unesp.br

²claudia.pio@unesp.br

diferenciais ordinárias não-linear resultante é dado por:

$$\begin{cases} \frac{dA}{dt} = -\gamma_A A - \eta AV \\ \frac{dX}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \beta E(A)XV \\ \frac{dY}{dt} = \beta E(A)XV - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - (\xi A + E_0)V - \gamma_V V \end{cases}, \quad (1)$$

sendo

$$E(A) = \frac{\theta^{n-p} A^p}{A^n + \theta^n} + E_0, \quad \text{com } 1 < p < n.$$

A Tabela 1 fornece os parâmetros do modelo com suas unidades e faixa de valores.

Tabela 1: Resumo dos parâmetros do modelo, descrição, unidades e intervalo de valores.

Parâmetro	Descrição	Valor/Unidade
$A(0)$	Quantidade inicial de anticorpo	30 – 8200 [moléculas] [ml] ⁻¹
$\log(2)\gamma_A - 1$	Meia-vida dos anticorpos	21 – 81 [dias]
Ω	Taxa de produção de X	$4 \times 10^3 - 17.5 \times 10^6$ [células] [ml] ⁻¹ [dias] ⁻¹
$\log(2)\gamma_X^{-1}, \log(2)\gamma_Y - 1$	Meia-vida de X e Y	1 – 30 [dias]
Φ	Taxa de produção de partículas de vírus por célula infectada	$10^4 - 10^7$ [RNA cópias] [células] ⁻¹ [dias] ⁻¹
$\log(2)\gamma_V - 1$	Meia-vida de partículas virais	2.5 – 17.5 [horas]
η	Taxa de anticorpos ligados a vírus de diminuição de anticorpos	$(0.09 - 1) \times 10^{-8}$ [ml] [RNA copias] ⁻¹ [dias] ⁻¹
n, p	Coefficiente de Hill	$n = 3, \quad 1 < p < n$
ξ	Fração de anticorpos ligados ao vírus	$(1 - 10) \times 10^{-2}$ [ml] [moléculas] ⁻¹ [dias] ⁻¹
β	Taxa de infecção	$(1 - 50) \times 10^{-11}$ [dias]
θ	Concentração de anticorpos produzindo metade da ocupação do receptor de vírus	$(0.1 - 5) \times 10^2$ [moléculas] [ml] ⁻¹
E_0	Taxa de invasão das células suscetíveis pelo vírus livre	$(0.1 - 3) \times 10^{-1}$ [dias] ⁻¹
$V(0)$	Quantidade inicial de vírus livre	15 – 900 [RNA cópias][ml] ⁻¹

2 Análise do modelo

Nessa seção mostraremos a existência e estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio.

Proposição 2.1. *As soluções do sistema (1) sujeitas às condições iniciais não negativas são não negativas e limitadas no intervalo $[0, +\infty)$.*

Proposição 2.2. *O sistema (1) admite dois pontos de equilíbrio: (i) livre da infecção e (ii) coexistência das populações.*

As demonstrações das Proposições (2.1) e (2.2) estão feitas em [1].

2.1 Equilíbrio livre da infecção

O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por

$$L_0 = \left(0, \frac{\Omega}{\gamma_X}, 0, 0\right). \quad (2)$$

Teorema 2.1. *O equilíbrio livre de doença L_0 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0^L < 1$, e instável se $\mathcal{R}_0^L > 1$, sendo*

$$\mathcal{R}_0^L = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \frac{\Phi}{(E_0 + \gamma_V)} \beta E_0. \quad (3)$$

O parâmetro adimensional \mathcal{R}_0^L é o número médio de novos vírus gerados por uma célula infectada primária ao longo de seu período infeccioso, introduzida em uma população de células totalmente suscetível. \mathcal{R}_0^L foi obtido a partir do operador de próxima geração [6] e a análise de estabilidade local do equilíbrio L_0 é feita a partir da matriz Jacobiana [7], ambos definidos na próxima seção.

2.2 Equilíbrio de coexistência das populações

O ponto de equilíbrio de coexistência das populações é dado por

$$L_1 = (A^*, X^*, Y^*, V^*), \quad (4)$$

sendo

$$A^* = 0, \quad X^* = \frac{\gamma_Y(E_0 + \gamma_V)}{\beta E_0 \Phi}, \quad Y^* = \frac{\Omega \beta E_0 \Phi - \gamma_X \gamma_Y (E_0 + \gamma_V)}{\gamma_Y \Phi \beta E_0} \quad (5)$$

e

$$V^* = \frac{\Omega \beta E_0 \Phi - \gamma_X \gamma_Y (E_0 + \gamma_V)}{\gamma_Y (E_0 + \gamma_V) \beta E_0}. \quad (6)$$

A condição de viabilidade biológica é dada por: $\Omega \beta E_0 \Phi - \gamma_X \gamma_Y (E_0 + \gamma_V) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^L > 1$.

Teorema 2.2. *Suponha que $\gamma_X = \gamma_Y = \gamma$ e $\mathcal{R}_0^L > 1$. Então, o ponto de equilíbrio L_1 é localmente assintoticamente estável.*

A análise de estabilidade local do equilíbrio L_1 é feita a partir da matriz Jacobiana [7].

3 Resultados numéricos

O sistema (1) foi resolvido usando método de Runge-Kutta de quarta ordem, com condição inicial de $A(0) = 4000$ [moléculas] [ml]⁻¹, $X(0) = \Omega/\gamma_X$ e $Y(0) = 0$ ambos em [células] [ml]⁻¹ e $V(0) = 30$ [cópias de RNA] [ml]⁻¹. Nas simulações, utilizamos o seguinte conjunto de parâmetros: $\gamma_X = \gamma_Y = 0,1429$, $\gamma_A = 0,0198$, $\gamma_V = 0,9785$ e $E_0 = 1,4 \times 10^{-2}$ todos em [dias]⁻¹, $\eta = 1 \times 10^{-8}$ em [ml] [cópias de RNA]⁻¹ [dias]⁻¹, $\Omega = 4 \times 10^6$ [células] [ml]⁻¹ [dias]⁻¹, $\Phi = 1,4 \times 10^4$ [cópias de RNA] [células]⁻¹ [dias]⁻¹, $\xi = 5,5 \times 10^{-2}$ em [moléculas] [ml]⁻¹ [dias]⁻¹, $\theta = 400$ em [moléculas] [ml]⁻¹, $\beta = 8 \times 10^{-11}$ em [ml] [cópias de RNA]⁻¹ [dias]⁻¹, $n = 3$ e $p = 1,3$. Portanto, $\mathcal{R}_0^L \approx 3,1 > 1$ e o equilíbrio endêmico é assintoticamente estável.

A Figura 1 mostra a evolução temporal das populações de anticorpos, das células-alvo suscetíveis e infectadas, do vírus da dengue e das funções $E(A(t))$ e $N(A(t))$.

Nas simulações consideramos $t = 0$ e $A(0)$, sendo o momento em que o lactente nasce e a quantidade de anticorpos maternos recebidos até o nascimento, respectivamente.

Na Figura 1(a) é possível observar que a evolução temporal da população de anticorpos decai exponencialmente, e em $t = 5$ meses o momento em que os anticorpos maternos falham em controlar o DENV, podendo assim ocorrer a dengue hemorrágica (DH). Na Figura 1(b) temos a evolução temporal da população de vírus. Nesta figura a linha tracejada representa o limite de detecção da população de vírus [8]. Na Figura 1(c) temos a evolução temporal das populações de células suscetíveis e infectadas, definidas respectivamente por $x = \frac{\gamma_X X}{\Omega}$ e $y = \frac{\gamma_Y Y}{\Omega}$.

Definimos a idade em que a DH ocorre no lactente, como o momento em que a população células infectadas atinge a metade do valor do seu equilíbrio, indicado na Figura 1(c) pela linha tracejada. Por fim, a Figura 1(d) mostra a evolução temporal das funções $E(A)$ e $N(A)$, respectivamente, a taxa de invasão das células-alvo suscetíveis pelo vírus e a taxa de neutralização do vírus pelos anticorpos.

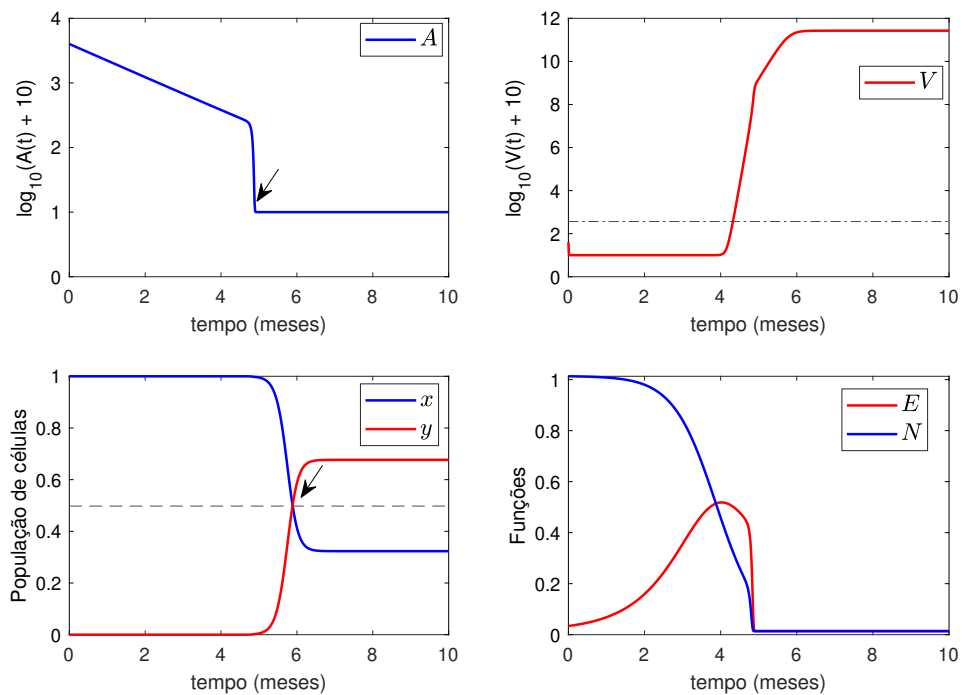


Figura 1: Evolução temporal das populações de (a) anticorpos, (b) vírus, (c) células-alvo suscetíveis (x) e infectadas (y), e em (d) das funções de aprimoramento $E(A(t))$ e neutralização $N(A(t))$.

A Figura 2 mostra a análise de sensibilidade do \mathcal{R}_0^L aos parâmetros do modelo utilizando a abordagem eFAST (*Extended Fourier Amplitude Sensitivity Test*) [9]. O método eFAST é uma análise de sensibilidade global baseada na análise de variância, e visa identificar qual fração da variância da medida observada (nesse caso de \mathcal{R}_0^L) pode ser explicada pela variação de cada parâmetro de entrada. Os valores de mínimo e máximo de cada parâmetro de entrada foram retirados da Tabela 1. As simulações foram realizadas utilizando o *software* RStudio usando o pacote fast99.

Nas simulações, os valores de alguns parâmetros foram retirados da literatura e outros como β , ξ , θ , E_0 e $V(0)$ foram estimados (Tabela 1), utilizando um algoritmo genético (AG) para encontrar o conjunto de parâmetros que minimiza a diferença entre o resultado do modelo e os dados experimentais observados [10]. O sorteio foi realizado usando os parâmetros em uma escala

logarítmica, e um total de 20000 conjuntos de parâmetros foi selecionado. A ordem de importância relacionada à contribuição de cada parâmetro para \mathcal{R}_0^L é $Q_1 = \Omega/\gamma_X$, Φ , β , E_0 e γ_Y^{-1} e γ_V . Observe que Q_1 e Φ estão, respectivamente, relacionados à produções de células saudáveis e de vírus.

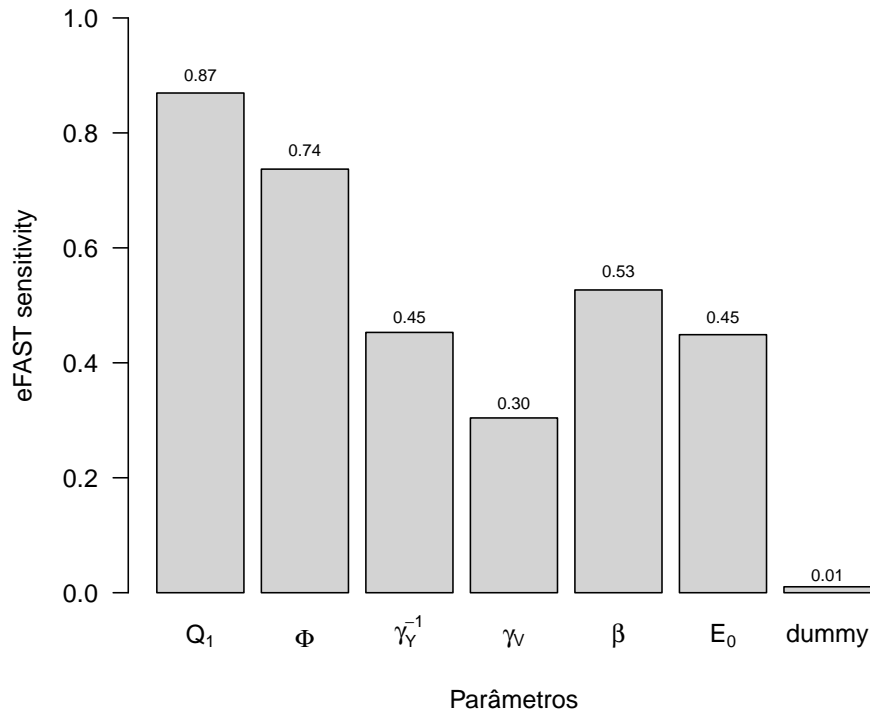


Figura 2: Análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0^L . O parâmetro Q_1 é Ω/γ_X . Um índice de sensibilidade com um valor menor que o *dummy* não é significativo.

4 Considerações Finais

Neste trabalho reformulamos as funções de aprimoramento $E(t)$ e neutralização $N(t)$ propostas por [1] a partir de conceitos básicos de reações químicas. Reproduzimos os resultados obtidos em [1] e verificar se as funções novas adequavam-se melhor ao problema proposto, o qual visa investigar a ocorrência de dengue hemorrágica em lactentes nascidos de mães imunes à dengue, durante a primeira infecção pelo DENV.

Analicamente encontramos dois pontos equilíbrios biologicamente viáveis: o equilíbrio livre da infecção L_0 e o equilíbrio de coexistência L_1 . A partir da análise de estabilidade local de L_0 , definimos o número reprodutivo básico \mathcal{R}_0^L . A eliminação do vírus é possível quando $\mathcal{R}_0^L < 1$, caso contrário o vírus persiste.

Por meio da análise de sensibilidade eFAST, medimos a contribuição de cada parâmetro para o \mathcal{R}_0^L e destacamos como sendo importantes os parâmetros relacionados às produções de células suscetíveis e de vírus, $Q_1 = \Omega/\gamma_X$ e Φ . Em [1] a análise de sensibilidade foi feita utilizando a técnica PRCC, que não é confiável quando a saída do modelo não é monótona em relação ao parâmetro avaliado. Como a função \mathcal{R}_0 (3) é não monotônica, a técnica mais adequada é o eFAST.

Comparando os valores dos parâmetros estimados para modelo (1) com os obtidos em [1], observamos um resultado muito próximo. Os valores estimados foram $\beta \in [1 - 50] \times 10^{-11}$, $\xi \in [1 - 10] \times 10^{-2}$ e $E_0 \in [1 - 30] \times 10^{-2}$, enquanto em [1], $\beta \in [3 - 99] \times 10^{-11}$, $\xi \in [7 - 90] \times 10^{-2}$ e $E_0 \in [0.2 - 15] \times 10^{-2}$. Destacamos, que estimamos um parâmetro a mais, a condição inicial do vírus $V(0)$, e que os resultados se mostraram pouco sensíveis a ela. Em geral, tanto as funções $E(t)$ e $N(t)$ propostas aqui como as descritas em [1] adequam-se ao problema proposto, sendo que as novas funções têm uma fácil interpretação, a partir de conceitos de reações químicas.

Agradecimentos

FAC agradece o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O projeto tem apoio de agência de fomento processo nº 2019/22157-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Referências

- [1] M. Adimy et al. “Maternal passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants”. Em: **Bulletin of mathematical biology** 82.2 (2020), p. 24. DOI: 10.1007/s11538-020-00699-x.
- [2] T. N. B. Chau et al. “Dengue in Vietnamese infants – results of infection-enhancement assays correlate with age-related disease epidemiology, and cellular immune responses correlate with disease severity”. Em: **The Journal of Infectious Diseases** 198.4 (2008), pp. 516–524.
- [3] A. Jain e U. C. Chaturvedi. “Dengue in infants: an overview”. Em: **FEMS Immunology & Medical Microbiology** 59.2 (2010), pp. 119–130.
- [4] M. Santillán. “On the use of the Hill functions in mathematical models of gene regulatory networks”. Em: **Mathematical Modelling of Natural Phenomena** 3.2 (2008), pp. 85–97. DOI: 10.1051/mmnp:2008056.
- [5] F. A. Camargo et al. “Modeling the Relationship Between Antibody-Dependent Enhancement and Disease Severity in Secondary Dengue Infection”. Em: **Bulletin of Mathematical Biology** 83.8 (2021), pp. 1–28.
- [6] O. Diekmann e J. A. P. Heesterbeek. **Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation**. John Wiley & Sons, 2000. DOI: 10.1093/ije/30.1.186.
- [7] L. Edelstein-Keshet. **Mathematical models in biology**. SIAM, 2005.
- [8] W.-K. Wang et al. “Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever”. Em: **Clinical Infectious Diseases** 43.8 (2006), pp. 1023–1030.
- [9] A. Saltelli, S. Tarantola e K. P. S. Chan. “A quantitative model-independent method for global sensitivity analysis of model output”. Em: **Technometrics** 41.1 (1999), pp. 39–56.
- [10] S. C. Kliks et al. “Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants”. Em: **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** 38.2 (1988), pp. 411–419. DOI: 10.4269/ajtmh.1988.38.411.