

**MODELAGEM MATEMÁTICA E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL
DA INFECÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE EM LACTENTE**

Felipe de Almeida Camargo

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

**MODELAGEM MATEMÁTICA E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL
DA INFECÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE EM LACTENTE**

Felipe de Almeida Camargo

Orientador: Prof. Dr. **Fernando Luiz Pio dos Santos**

Coorientador: Prof. Dr. **Diego Samuel Rodrigues**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

Ficha Catalográfica

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Camargo, Felipe de Almeida.

Modelagem matemática e simulação computacional da
infecção do vírus da dengue em lactente / Felipe de
Almeida Camargo. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Fernando Luiz Pio dos Santos

Coorientador: Diego Samuel Rodrigues

Capes: 30000006

1. Dengue. 2. Modelos matemáticos. 3. Estabilidade. 4.
Análise de sensibilidade. 5. Runge-Kutta, Fórmulas de. 6.
Equações diferenciais ordinárias.

Palavras-chave: Análise de Estabilidade Local; Análise de
Sensibilidade; Resolução Numérica; Runge-Kutta; Sistema de
EDO.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 14:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III do Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / UNESP/Câmpus de Botucatu, Profa. Dra. LUCY TIEMI TAKAHASHI do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de Juiz de Fora, Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO, intitulada **Modelagem Matemática e simulação computacional da infecção do vírus da Dengue em lactantes** . Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS


Profa. Dra. LUCY TIEMI TAKAHASHI


Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA

Lembre da minha ordem: “Seja forte e corajoso! Não fique desanimado, nem tenha medo, porque eu, o Senhor, seu Deus, estarei com você em qualquer lugar para onde você for!”

Josué 1.9

Dedicatória

Dedico os meus pais Alipio e Lucia, meu irmão Bruno e a minha namorada Bethina, por todo amor, carinho, suporte e compreensão em todos esses anos. Em especial, à memória de meu pai, que onde quer que esteja, creio que está torcendo por mim. Meu amor e admiração por vocês é eterna, amo vocês.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por me amparar nos momentos difíceis que passei nessa caminhada, por me dar forças para superar as dificuldades e mostrar os caminhos certos, possibilitando a realização desse trabalho de mestrado.

Em especial aos meus pais Alipio e Lucia, meu irmão Bruno, minha cunhada Samique e meu sobrinho Bernardo, vocês são meus maiores exemplos de vida, inspiração e motivação. Obrigado por sempre me apoiarem e estarem ao meu lado, ajudando a realizar os meus sonhos.

Ao meus orientadores Prof. Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos e Prof. Dr. Diego Samuel Rodrigues pela amizade, motivação, auxílio, dedicação e confiança.

À minha namorada, Bethina, pelo amor, carinho, amizade, conselhos, paciência, companhia em todos os momentos, sendo eles difíceis ou fáceis e por sempre me motivar e acreditar em mim.

Aos meus amigos Eduardo, Thiago, Jacqueline, Marta, Jairo, Felipe Teles, Aruane, Gustavo, Thomas, Gabriela pelos excelentes momentos que compartilhamos, ajudas, risadas e por nossas amizades.

Ao Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera pela colaboração em meu projeto, conselhos, ajudas incontáveis e pela amizade.

À banca examinadora deste trabalho, Prof^a Dr^a Cláudia Pio Ferreira e Prof^a Dr^a Lucy Takahashi pelas sugestões e comentários relevantes neste trabalho.

Aos funcionários exemplares Júnior, Arthur, Luiz e dona Selda que sempre me ajudaram.

Ao departamento de Bioestatística da UNESP que me forneceu um ambiente adequado para realização desse trabalho e a todos os professores que sempre estiveram disponíveis à conversas e ajudas.

Agradeço apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Fundamentos biológicos	2
1.1.1 Dengue	2
1.1.2 Imunidade inata e adaptativa	5
2 MODELO MATEMÁTICO	8
2.1 Adimensionalização	11
2.2 Positividade	13
2.3 Pontos de equilíbrio	16
2.4 Análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio	18
2.5 Análise de sensibilidade	23
2.6 Simulações computacionais	28
2.6.1 Cenário $\mathcal{R}_0 < 1$	29
2.6.2 Cenário $\mathcal{R}_0 > 1$	31
3 CONCLUSÕES	38
REFERÊNCIAS	40

APÊNDICES**44**

3.1 Apêndice A: Critério de Routh–Hurwitz 44

Lista de Figuras

		Página
1	Distribuição de dengue mundial em 2016 (WHO, 2018).	4
2	Processo do fenômeno imunológico ADE (Nikin-Beers & Ciupe, 2015). . .	5
3	Diagrama do modelo compartimental.	9
4	Relação linear entre os resíduos $\hat{\theta}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\theta}, \hat{\mathcal{R}}_0) = 0,989135$. . .	26
5	Relação linear entre os resíduos $\hat{\omega}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\omega}, \hat{\mathcal{R}}_0) = -0,883255$. . .	26
6	Relação linear entre os resíduos $\hat{\epsilon}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\epsilon}, \hat{\mathcal{R}}_0) = 0,514582$. . .	27
7	Relação linear entre os resíduos $\hat{\varphi}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\varphi}, \hat{\mathcal{R}}_0) = -0,668597$. . .	27
8	Coefficiente de correlação parcial para os parâmetros $\epsilon, \theta, \omega, \varphi$ e <i>dummy</i> com \mathcal{R}_0	28
9	Dinâmica populacional de anticorpos ao longo do tempo. Condições iniciais: $X_0 = 0,60, Y_0 = 0,00, V_0 = 0,50$ e $t \in [0, 4)$	30
10	Dinâmica populacional de monócitos não infectados ao longo do tempo. Condições iniciais das variáveis de estado: $B_0 = 0,60, Y_0 = 0,00, V_0 = 0,50$	31
11	Dinâmica populacional de vírus ao longo do tempo $t \in [0, 0, 2)$. Condições iniciais: $B_0 = 0,60, X_0 = 0,60, Y_0 = 0,00$	32
12	Dinâmica populacional de monócitos infectados ao longo do tempo $t \in [0, 0, 1)$. Condições iniciais: $B_0 = 0,60, X_0 = 0,60, V_0 = 0,50$	32
13	Dinâmica populacional de anticorpos ao longo do tempo $t \in [0, 0, 02)$. Condições iniciais: $X_0 = 0,60, Y_0 = 0,00, V_0 = 0,50$	33
14	Dinâmica populacional de monócitos não infectados ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0, 1)$ e em (b) $t \in [0, 1, 5)$. As condições iniciais: $B_0 = 0,60, Y_0 = 0,00, V_0 = 0,50$. Ponto de equilíbrio numérico: $\bar{X} \approx 1,07 \times 10^{-1}$. . .	34

- 15 Dinâmica populacional de monócitos infectados ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0,1]$ e (b) $t \in [0,1, 5]$. As condições iniciais para demais variáveis de estado: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $V_0 = 0,50$; Ponto de equilíbrio numérico: $Y^* \simeq 2,5 \times 10^{-3}$ 35
- 16 Dinâmica populacional de vírus ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0,1]$ e (b) $t \in [0,1, 5]$. As condições iniciais para demais variáveis de estado: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $Y_0 = 0,00$; Ponto de equilíbrio numérico: $V^* \simeq 5,84 \times 10^{-1}$ 36
- 17 Condições iniciais: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $Y_0 = -0,0002$, $V_0 = -0,0050$. $B^* \approx 1,52 \times 10^3$, $X^* \approx 1,09$, $Y^* \approx -2,67 \times 10^4$ e $V^* \approx -5,99 \times 10^3$ 37

Lista de Tabelas

	Página
1	Descrição das variáveis de estado do modelo e suas respectivas escalas. 8
2	Valores dos parâmetros do modelo. 10
3	Intervalo de correlações segundo Rumsey (2011). 24
4	Intervalo dos parâmetros para a análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0 25
5	Parâmetros a serem utilizados nas simulações 29

MODELAGEM MATEMÁTICA E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DA INFECÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE EM LACTENTE

Autor: FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO

Orientador: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

Coorientador: Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

RESUMO

O vírus da dengue (DENV) possui quatro sorotipos distintos (DENV 1-4), podendo qualquer um desses ocasionar alterações fisiológicas de diferentes severidades em humanos, como a dengue febril (DF) na forma clássica e a dengue hemorrágica (DH), o caso mais severo.

Em particular, a DH pode ocorrer no lactente na infecção primária por qualquer um dos sorotipos, devido à transferência vertical de anticorpos específicos vindo de sua mãe imune ao DENV. Estes anticorpos específicos desempenham um papel importante na vida do lactente, conferindo proteção ao infante nos primeiros meses de vida, mas em seguida, à medida que os níveis séricos das imunoglobulinas diminuem, aumenta-se a chance de ocorrer uma infecção através da resposta dependente de anticorpos, causando a DH.

Propõe-se neste trabalho o desenvolvimento de um modelo matemático compartimental para investigar analiticamente e numericamente a dinâmica da DH em

lactente com infecção primária causada pelo DENV. O modelo matemático proposto neste trabalho é descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares, cujas variáveis de estados do modelo representam os anticorpos do lactente transferidos de sua mãe imune ao DENV, monócitos não infectados e infectados e o vírus da dengue ao longo do tempo também são considerados. O modelo foi analisado matematicamente, estabelecendo-se as condições para a existência dos pontos de equilíbrio livre da doença e o da persistência a partir do número reprodutivo básico do modelo \mathcal{R}_0 . Além disso, realizou-se uma análise de sensibilidade, com o intuito de investigar quais dos parâmetros associados ao \mathcal{R}_0 impactam ou influenciam mais em seu resultado.

O modelo foi resolvido numericamente através do método de Runge-Kutta de quarta ordem e os resultados numéricos ilustram os dois cenários relevantes biologicamente, o equilíbrio livre da doença e o da persistência da doença. Em ambos os cenários os resultados numéricos corroboram com o estudo de estabilidade local do modelo.

MATHEMATICAL MODELING AND COMPUTATIONAL SIMULATION OF DENGUE VIRUS INFECTION IN INFANT

Author: FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO

Adviser: Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

Co-adviser: Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

ABSTRACT

Dengue virus (DENV) has four distinct serotypes (DENV 1-4), and any of these can cause physiological changes of different severities in humans, such as febrile dengue fever (DF) in classical form and dengue hemorrhagic fever (DHF), when it is the severer case.

In particular, DHF can occur in the infant in the primary infection by anyone of the serotypes, due to the vertical transfer of specific antibodies from its immune mother to the infant. These specific antibodies play an important role in the infant's life, providing protection in the first months of life, however, as long as antibodies serum levels decrease, the probability of infection occurring through the antibody-dependent response increases, which implies in DHF.

In this study we propose to develop a mathematical compartmental model to investigate numerically and analytically the dynamics of DHF in infants with primary DENV infection. The mathematical model in this work is described by a system of

nonlinear ordinary differential equations, wherein the state variables represent the infant's antibodies, uninfected and infected monocytes and the dengue virus over time. The model was analyzed mathematically, establishing the conditions for the existence of dengue free equilibria points and the persistence of disease points from the basic reproductive number \mathcal{R}_0 of the model. Sensitivity analysis was carried out in this study in order to investigate which one of the parameters was more influential at \mathcal{R}_0 result.

The dynamical system was solved by fourth order Runge-Kutta method and its results illustrate the two biologically relevant scenarios, the dengue free equilibrium and the persistence of the disease. In both scenarios the numerical results corroborated with the local stability study of the model.

1 INTRODUÇÃO

Um modelo matemático é uma representação simplificada da realidade que utiliza o formalismo matemático para expressar relações e realizar predições por meio de equações diferenciais (Bailey, 1975). Neste sentido, as equações diferenciais são ferramentas matemáticas importantes na descrição de tais fenômenos. Tratam-se de modelos matemáticos úteis para a compreensão de problemas reais encontrados, por exemplo, na Biologia, na Física e na Medicina. Quanto mais próximos estamos de descrever um problema, mais complexas são essas equações (Boyce & Diprima, 2006).

Segundo Bassanezi (2011), a modelagem matemática de situações reais pode ser facilitada quando se faz uso de sistemas interligados, chamados de compartimentos, onde cada compartimento é caracterizado por suas propriedades físicas, biológicas, químicas entre outros. O sistema de compartimentos conectados é chamado de modelo compartimental.

Um modelo matemático compartimental é um conjunto de equações diferenciais ordinárias que representam um ou mais compartimentos, os quais podem estar conectados entre si e apresentar múltiplas entradas e saídas. Esses modelos são ferramentas importantes quando aplicados na área da saúde, destacamos ainda as áreas de Biomatemática, Biologia, Matemática e Medicina (Lima, 2006). O modelo matemático clássico compartimental para analisar a dinâmica do vírus da dengue foi proposto inicialmente por Bailey (1975) e Dietz (1974) composto por um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares ao longo do tempo.

O presente trabalho de dissertação de mestrado se insere num projeto maior de pesquisa intitulado “*Passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants*” em que fazem parte os Professores Dra Cláudia Pio Ferreira, Dr. Diego Samuel

Rodrigues, Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos e Dr. Paulo Fernando Mancera de Arruda do departamento de Bioestatística da UNESP-IBB, bem como o Prof. Dr. Mostafa Adimy do grupo pesquisa INRIA - Lyon, França, tendo como alunos de mestrado, Felipe de Almeida Camargo e Thiago Mariotto de Oliveira. Os trabalhos de mestrados de ambos os alunos consideram o mesmo modelo matemático, mas com enfoques diferente. O presente trabalho tem como principais focos, análise de sensibilidade e simulações numéricas, enquanto o de Thiago Mariotto de Oliveira em análise de estabilidade global, intitulado como “Modelagem Matemática de Dengue Hemorrágica em Lactentes”.

Dessa forma, este estudo propõe a modelagem matemática compartimental para descrever a dinâmica da infecção primária do vírus da dengue em lactente, que adquiriram anticorpos anti-dengue verticalmente de sua mãe imune. A composição deste trabalho está organizada da seguinte forma. Neste Capítulo, apresentam-se as características do vírus da dengue e seu vetor e alguns conceitos biológicos. No Capítulo 2, propõem-se o modelo compartimental imunológico, a adimensionalização desse modelo e o estudo da positividade. Apresentam-se também os pontos de equilíbrio associados ao modelo, o cálculo do número reprodutivo básico, faz-se o estudo local da estabilidade dos pontos de equilíbrio e em seguida são discutidos os resultados obtidos pela análise de sensibilidade e simulações do modelo. Por fim as conclusões do trabalho são apresentadas no Capítulo 3.

1.1 Fundamentos biológicos

Nesta secção apresentam-se os conceitos biológicos básicos para o desenvolvimento do modelo compartimental proposto neste estudo.

1.1.1 Dengue

A dengue é uma doença causada por um arbovírus¹ da família *Flaviviridae*² e do gênero *Flavivírus*. O principal vetor transmissor dessa doença é o mosquito *Aedes*

¹Um vírus que é, essencialmente, transmitido por artrópodes, como os mosquitos.

²Uma família de vírus, cujos os vetores são, essencialmente, artrópodes.

aegypti, cuja distribuição geográfica é ampla em regiões tropicais e subtropicais. O desenvolvimento e a proliferação do mosquito são influenciadas pela precipitação, temperatura e urbanização rápida e não planejada (Maroun et al., 2008).

Na literatura são relatados quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), podendo qualquer um desses ocasionar alterações fisiológicas de diferentes severidades, na forma clássica, a dengue febril (DF), e na forma mais grave, dengue hemorrágica (DH) ou síndrome do choque da dengue (SCD) (Castanha et al., 2016).

A dengue é a mais importante arbovirose que afeta o ser humano e constitui sério problema de saúde pública, causando a DH entre 2 a 5 milhões de pessoas por ano (WHO, 2018). Existem entre 50 e 100 milhões de infecções de dengue por ano em países tropicais e subtropicais, com aproximadamente 500.000 casos hospitalizados com a doença na sua forma grave e potencialmente fatal (WHO, 2018).

A DH foi reconhecida pela primeira vez nos anos 50 do século passado, durante epidemias de dengue nas Filipinas e na Tailândia. Atualmente, a dengue grave afeta a maioria dos países da Ásia e da América Latina e tornou-se uma das principais causas de hospitalização e morte entre crianças e adultos nessas regiões, conforme ilustrado na Figura 1 (WHO, 2018).

A recuperação de um indivíduo da infecção por um dos sorotipos fornece imunidade ao longo da vida contra o mesmo sorotipo. No entanto, a imunidade ou proteção cruzada para os indivíduos recuperados de uma infecção primária, que se tornam suscetíveis para os outros sorotipos, é apenas parcial e temporária (WHO, 2018). Infecções subsequentes por outros sorotipos elevam substancialmente o risco de ocasionar a dengue hemorrágica (Palmeira et al., 2012).

Apesar da principal forma de transmissão da doença ser por meio da picada do mosquito fêmea contaminado, há relatos de transmissão vertical de dengue (Maroun et al., 2008). A transmissão vertical do DENV e as imunoglobulinas³ (Ig) anti-DENV são apontadas como as responsáveis pela patogênese e suas manifestações em lactente (Jain & Chaturvedi, 2010; Palmeira et al., 2012).

³São glicoproteínas utilizadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar os antígenos.

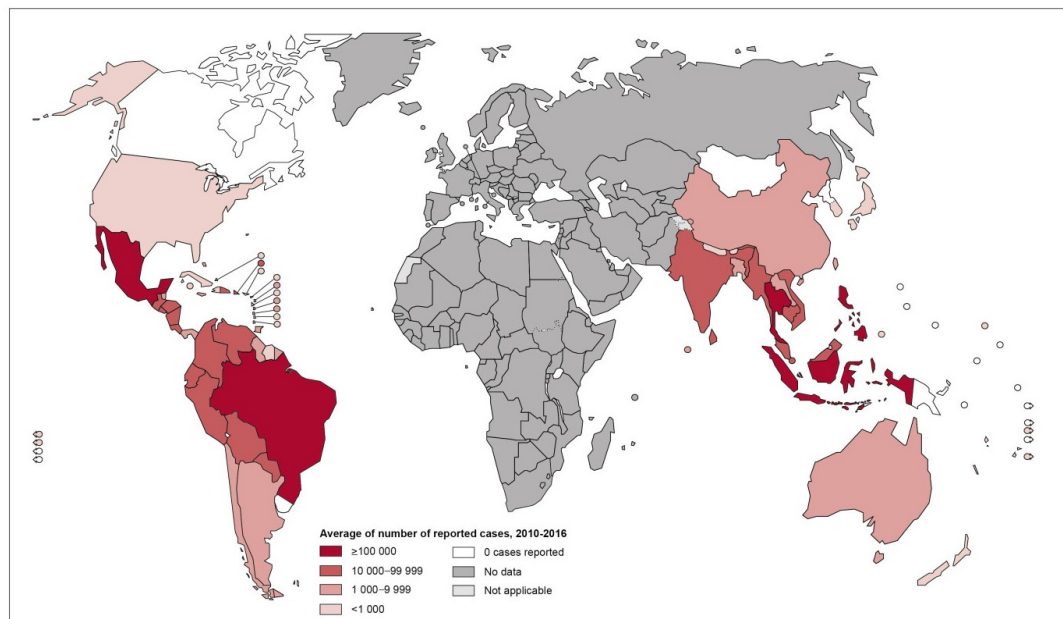


Figura 1 - Distribuição de dengue mundial em 2016 (WHO, 2018).

Sabe-se que a DH em lactente pode ocorrer na infecção primária e está associada a presença de anticorpos adquiridos durante a gestação, por transferência placentária (Castanha et al., 2016). Assim, a DH pode se desenvolver, basicamente, em: (i) crianças e adultos infectados com um segundo sorotipo do DENV após uma infecção primária por um sorotipo; (ii) em lactente, a DH é apontada nas infecções primárias e está associada à presença de anticorpos transferidos verticalmente de sua mãe imune por algum tipo de sorotipo durante a gravidez (Jain & Chaturvedi, 2010; Palmeira et al., 2012).

Estes anticorpos específicos desempenham um papel importante na vida do lactente, conferindo proteção durante os primeiros meses de vida, mas em seguida, à medida que seus níveis séricos diminuem, podem aumentar a chance de infecção através da resposta dependente de anticorpos (em inglês, *Antibody Dependent Enhancement*–ADE), causando a doença grave, como a DH. O fenômeno imunológico do ADE foi uma das grandes descobertas em relação à dengue (Cangussu, 2018). Porém, esses mecanismos envolvidos na transferência de anticorpos maternos de DENV-específicos para os lactente não são totalmente compreendidos (Castanha

et al., 2016; Nikin-Beers & Ciupe, 2015).

Em adultos e crianças o processo do ADE funciona da seguinte forma: o indivíduo suscetível é infectado pela primeira vez por um dos sorotipos do DENV, produz anticorpos neutralizantes específicos para esse sorotipo. Após a eliminação da infecção primária, os anticorpos específicos persistem no organismo e se ocorre outra infecção por um segundo sorotipo distinto, os anticorpos da infecção primária ligam-se a este segundo sorotipo não o neutralizam, mas facilitam a penetração das partículas virais do novo sorotipo, causando um aumento no número de células infectadas e de vírus livres, conforme ilustrado na Figura 2.

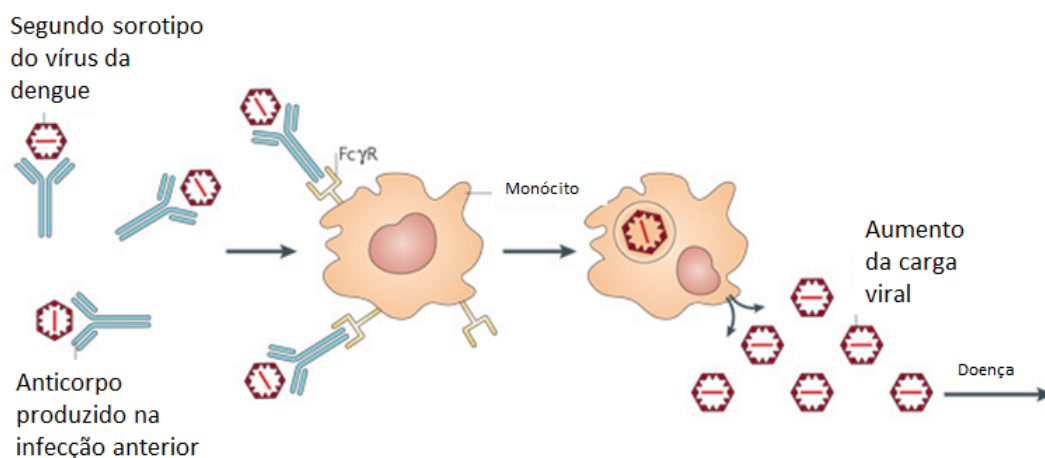


Figura 2: Processo do fenômeno imunológico ADE (Nikin-Beers & Ciupe, 2015).

Na seção seguinte apresentam-se os conceitos sobre imunidade inata e adaptativa necessários para compreender os mecanismos de combate a antígenos, como o DENV. Tais conceitos fornecem bases biológicas para o modelo que se quer propor neste estudo.

1.1.2 Imunidade inata e adaptativa

O papel dos sistema imunológico é reconhecer agentes agressores (antígenos⁴) e defender o organismo da sua ação, sendo constituído por órgãos, células e moléculas que asseguram essa proteção. A defesa contra os antígenos é mediada pelas reações

⁴Explicar o que é um antígeno.

iniciais da imunidade inata e pelas respostas tardias da imunidade adaptativa. A imunidade inata, também conhecida como imunidade natural fornece a primeira linha de defesa contra os antígenos (Abbas et al., 2015).

Os mecanismos associados à imunidade inata podem ser observados mesmo antes de qualquer interação sistema imune-patógeno, o que confere a esta imunidade rápido poder de resposta à invasão. Os principais componentes da imunidade inata são, barreiras físicas e químicas, tais como epitélio e agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais, fagócitos, células dendríticas, células NK (do inglês *natural killer*) e proteínas sanguíneas, como anticorpos do sistema complemento e outros mediadores de inflamação.

Por sua vez, a imunidade adaptativa é ativada pelo contato com agentes infecciosos e sua resposta à infecção aumenta a cada exposição sucessiva ao mesmo invasor. Existem dois tipos de imunidade adaptativa: a imunidade humoral e a imunidade celular (Abbas et al., 2015). A imunidade humoral gera uma resposta mediada por anticorpos produzidos pelos linfócitos B⁵ no sangue e nas secreções da mucosa. Os anticorpos reconhecem os antígenos e, após neutralizarem a infecção, os eliminam. A imunidade celular gera respostas mediadas pelos linfócitos T⁶, que são responsáveis pelos mecanismos de sinalização celular e apoptose (autodestruição), evitando a proliferação de antígenos.

A imunidade adaptativa ainda pode ser classificada em ativa e passiva. A imunidade ativa é aquela que é induzida pela exposição a um antígeno via vacina, enquanto que a passiva é a imunização por meio da transferência de anticorpos específicos de um indivíduo imunizado para um não imunizado. Quando acontece a transferência de anticorpos maternos para o feto, a imunidade passiva é chamada de natural (Abbas et al., 2015).

Do ponto de vista da modelagem matemática, os conceitos de Imunologia

⁵Tem um importante papel na imunidade humoral e é um essencial componente do sistema imune adaptativo. Sua principal função é a produção de anticorpos contra antígenos (Abbas et al., 2015).

⁶São um grupo de glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo contra antígenos. Seu papel principal é induzir a apoptose de células invadidas por vírus (Abbas et al., 2015).

apresentados não são comumente estudados em casos de DH em lactente, e está longe do ideal. A construção de um modelo matemático compartimental pode ser uma importante ferramenta, aliada para analisar e compreender o comportamento desses aspectos imunológico associados ao problema da DH em lactente.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é desenvolver um modelo matemático compartimental que permita a compreensão de fatores imunológicos básicos associados a infecção primária do vírus da dengue em lactente.

2 MODELO MATEMÁTICO

O modelo proposto é descrito por um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDO) não-lineares, cujas variáveis de estado do modelo representam os anticorpos de um lactente (B) transferidos verticalmente de sua mãe imune ao DENV, monócitos não infectados (X) e infectados (Y) e o vírus da dengue (V). A Tabela 1 exibe as variáveis de estado do modelo e suas respectivas escalas.

Tabela 1: Descrição das variáveis de estado do modelo e suas respectivas escalas.

Variável	Descrição	Unidades
B	Anticorpos	moléculas . ml ⁻¹
X	Monócitos não infectados	células . ml ⁻¹
Y	Monócitos infectados	células . ml ⁻¹
V	Vírus	RNA . ml ⁻¹

Os anticorpos maternos transferidos para o lactente via transferência placentária é modelado pela equação de B . Esses anticorpos morrem a uma taxa $\alpha > 0$, descrito pelo termo de decaimento natural αB e os anticorpos neutralizantes são consumidos a uma taxa $\eta > 0$, devido ao contato com o DENV, modelado pelo termo ηBV . Neste trabalho, a imunidade passiva do lactente, ou seja, aquela que vem da transferência de anticorpos específicos de mães imunes, é modelada por meio dos termos todos negativos do lado direito da equação de B do modelo (1).

A dinâmica natural dos monócitos não infectados X é dada pelo termo $A - \mu_1 X$, sendo $A > 0$ a taxa de produção e $\mu_1 > 0$ a taxa de mortalidade. A infecção é representada no termo βVX . Logo, os monócitos não infectado X quando entram em contato com vírus da dengue V , se infectam a uma taxa $\beta > 0$, tornando-se monócitos infectados Y . Esses monócitos infectados Y morrem a uma taxa $\mu_2 > 0$

e são descritos por $\mu_2 Y$.

Assume-se que a quantidade de vírus da dengue V , no interior dos monócitos é produzido de acordo com o termo kY , e que estes consigam infectar mais de um novo monócito. O vírus da dengue é eliminado do organismo a uma taxa $\delta > 0$ e neutralizado pelos anticorpos pela taxa $\gamma > 0$, descrito no termo neutralização γBV (Nikin-Beers & Ciupe, 2015). Na Figura 3 temos a ilustração da dinâmica.

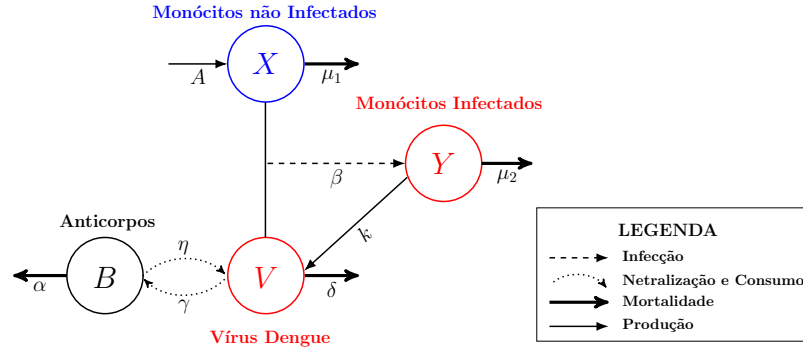


Figura 3: Diagrama do modelo compartimental.

Assim, considerando todas as informações anteriores, segue que o modelo matemático compartimental não-linear que descreve essas interações é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\eta BV - \alpha B \\ \frac{dX}{dt} = A - \mu_1 X - \beta VX \\ \frac{dY}{dt} = \beta VX - \mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = \kappa Y - \delta V - \gamma BV \end{array} \right. \quad (1)$$

Na Tabela 2 apresenta-se um resumo dos parâmetros do modelo (1) exibindo suas definições, escalas e valores assumidos com suas respectivas referências.

Tabela 2. Valores dos parâmetros do modelo.

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade	Referência
k	Taxa de produção de vírus	$1,70 \times 10^{-3}$	dia ⁻¹	Kou et al. (2011)
μ_1	Taxa de mortalidade de monócitos não infectados	$1,00 \times 10^{-2}$	dia ⁻¹	Duffin, R. P (2002)
μ_2	Taxa de mortalidade de monócitos infectados	3,5	dia ⁻¹	Mosquera et al. (2005)
α	Taxa de mortalidade de anticorpos	$3,00 \times 10^{-2}$	dia ⁻¹	Zalevsky et al. (2010)
A	Taxa de produção de monócitos não infectados	$4,00 \times 10^3$	células dia ⁻¹	Duffin, R. P (2002)
δ	Taxa de eliminação de vírus	5	RNA células ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)
β	Taxa de infectividade	$2,40 \times 10^{-8}$	ml RNA ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)
η	Taxa de consumo de anticorpos neutralizantes	$8,43 \times 10^{-6}$	ml RNA ⁻¹ dia ⁻¹	Estimado
γ	Taxa de neutralização de anticorpos	$8,00 \times 10^{-10}$	ml moléculas ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)

2.1 Adimensionalização

Ao adimensionalizar o modelo (1) busca-se simplificá-lo por meio da redução do número de parâmetros livres (Logan, 2013; Lin & Segel, 1988). O modelo (1) será adimensionalizado segundo os parâmetros exibidos na Tabela 2.

As dimensões das variáveis de estado são dadas por:

$$\left\{ \begin{array}{l} B : \text{mólecúlas} \cdot \text{ml}^{-1} = [\hat{B}] \\ X \text{ e } Y : \text{células} \cdot \text{ml}^{-1} = [C] \\ V : \text{RNA} \cdot \text{ml}^{-1} = [\hat{V}] \\ t : \text{dias} = [T] \end{array} \right. .$$

Dessa forma, os parâmetros do modelo têm as seguintes unidades:

$$\left\{ \begin{array}{l} [\eta] = \frac{1}{[T]} \frac{1}{[\hat{V}]}, \quad [\alpha] = \frac{1}{[T]}, \quad [\beta] = \frac{1}{[T]} \frac{1}{[\hat{V}]} \\ [\mu_1] = \frac{1}{[T]}, \quad [A] = \frac{[C]}{[T]}, \quad [\mu_2] = \frac{1}{[T]} \\ [\gamma] = \frac{1}{[T]} \frac{1}{[\hat{B}]}, \quad [k] = \frac{1}{[T]} \frac{[\hat{V}]}{[C]}, \quad [\delta] = \frac{1}{[T]} \end{array} \right. .$$

Sejam as seguintes relações para as variáveis adimensionais, diferenciadas

por (\star) :

$$\left\{ \begin{array}{l} B^* = \frac{B\gamma}{\alpha} \Rightarrow B = \frac{B^*\alpha}{\gamma} \\ t^* = t\alpha \Rightarrow t = \frac{t^*}{\alpha} \\ X^* = \frac{X\mu_1}{A} \Rightarrow X = \frac{X^*A}{\mu_1} \\ Y^* = \frac{Y\mu_1}{A} \Rightarrow Y = \frac{Y^*A}{\mu_1} \\ V^* = \frac{V\eta}{\delta} \Rightarrow V = \frac{V^*\delta}{\eta} \end{array} \right. . \quad (2)$$

Substituindo todas as relações anteriores no modelo (1), obtêm-se:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB^*}{dt^*} = -\frac{\delta}{\alpha}B^*V^* - B^* \\ \frac{dX^*}{dt^*} = \frac{\mu_1}{\alpha} - \frac{\mu_1}{\alpha}X^* - \frac{\delta\beta}{\alpha\eta}X^*V^* \\ \frac{dY^*}{dt^*} = \frac{\delta\beta}{\alpha\eta}X^*V^* - \frac{\mu_2}{\alpha}Y^* \\ \frac{dV^*}{dt^*} = \frac{\eta k A}{\delta\alpha\mu_1}Y^* - \frac{\delta}{\alpha}V^* - B^*V^* \end{array} \right. .$$

Escolhendo

$$\omega = \frac{\delta}{\alpha}, \quad \rho = \frac{\mu_1}{\alpha}, \quad \theta = \frac{\delta\beta}{\alpha\eta}, \quad \varphi = \frac{\mu_2}{\alpha} \quad \text{e} \quad \epsilon = \frac{\eta k A}{\delta\alpha\mu_1}, \quad (3)$$

segue o modelo adimensionalizado dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB^*}{dt^*} = -\omega B^* V^* - B^* \\ \frac{dX^*}{dt^*} = \rho(1 - X^*) - \theta X^* V^* \\ \frac{dY^*}{dt^*} = \theta X^* V^* - \varphi Y^* \\ \frac{dV^*}{dt^*} = \epsilon Y^* - \omega V^* - B^* V^* \end{array} \right. .$$

Omitindo-se as \star nas equações anteriores, têm-se finalmente o modelo adimensional a ser utilizado neste estudo:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\omega BV - B \\ \frac{dX}{dt} = \rho(1 - X) - \theta XV \\ \frac{dY}{dt} = \theta XV - \varphi Y \\ \frac{dV}{dt} = \epsilon Y - \omega V - BV \end{array} \right. . \quad (4)$$

Vale destacar que o modelo adimensionalizado contém agora somente cinco parâmetros ($\omega, \theta, \rho, \varphi$ e ϵ) em vez de nove ($\eta, \alpha, A, \mu_1, \beta, \mu_2, k, \delta, \gamma$). Na seção seguinte, faz-se o estudo da positividade do modelo (4).

2.2 Positividade

Para verificar que as variáveis de estado são todas não negativas ao longo do tempo. Analisa-se nesta seção a positividade do modelo, em outras palavras se as soluções das variáveis de estado entram no conjunto positivo e, as mesmas permanecem dentro deste conjunto para todo $t \in [0, b)$, $b > 0$ (Alberto, 2006; Perko, 1991; Rodrigues et al., 2018; Nikin-Beers & Ciupe, 2015).

O modelo (4) pode admitir coordenadas negativas, no entanto a modelagem trata-se de populações as quais devem ser não negativas, por esse motivo analisa-se a positividade do modelo (4), com as seguintes condições iniciais dadas pelo conjunto \mathcal{P}^+ :

$$\mathcal{P}^+ = \left\{ \begin{array}{l} (B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : B(0) = B_0 > 0, \\ X(0) = X_0 > 0, Y(0) = Y_0 > 0, V(0) = V_0 > 0 \end{array} \right\}. \quad (5)$$

Genericamente, o comportamento fora do \mathcal{P}^+ pode ter um efeito em \mathcal{P}^+ . Por exemplo, um ponto de equilíbrio assintoticamente estável fora do conjunto \mathcal{P}^+ pode atrair trajetórias cujas as condições iniciais estão em \mathcal{P}^+ . Como consequência, há pontos dessas trajetórias onde exatamente uma das variáveis B, X, Y ou V desaparecem e então o modelo deve ser analisado considerando a interação modelada pelas demais variáveis (Rodrigues et al., 2018).

Analisa-se o hiperplano $BYV = \{(B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : X = 0\}$. O sistema é reescrito da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\omega BV - B \\ \frac{dX}{dt} = \rho \\ \frac{dY}{dt} = -\varphi Y \\ \frac{dV}{dt} = \epsilon Y - \omega V - BV \end{array} \right. . \quad (6)$$

Como $\frac{dX}{dt} = \rho > 0$, logo a quantidade de monócitos não infectados são estritamente crescente no hiperplano BYV . Isto significa que para condições iniciais $X_0 > 0$, os valores permanecerão positivos para está população.

Seja o hiperplano $BXY = \{(B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : V = 0\}$. O sistema fica:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -B \\ \frac{dX}{dt} = \rho(1 - X) \\ \frac{dY}{dt} = -\varphi Y \\ \frac{dV}{dt} = \epsilon Y \end{array} \right. . \quad (7)$$

Note que, para $\frac{dV}{dt} > 0$ é necessário verificar-se $Y > 0$. Estuda-se a equação diferencial $\frac{dY}{dt} = -\varphi Y$. Tem-se como solução:

$$Y = Y_0 e^{-\varphi t} > 0.$$

Deste modo, para $V_0 > 0$, o valor de V permanecerá positivo para esta população.

Para o hiperplano $BXV = \{(B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : Y = 0\}$, o sistema é reescrito da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\omega BV - B \\ \frac{dX}{dt} = \rho(1 - X) - \theta XV \\ \frac{dY}{dt} = \theta XV \\ \frac{dV}{dt} = -\omega V - BV \end{array} \right. . \quad (8)$$

Tem-se que $X > 0$ e $V > 0$. Logo, $\frac{dY}{dt} = \theta XV > 0$. Assim, para condições iniciais $Y_0 > 0$, os valores de Y permanecerão positivos para esta população.

O hiperplano $XYV = \{(B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : B = 0\}$, o sistema (4) fica:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = 0 \\ \frac{dX}{dt} = \rho(1 - X) - \theta XV \\ \frac{dY}{dt} = \theta XV - \varphi Y \\ \frac{dV}{dt} = \epsilon Y - \omega V \end{array} \right. . \quad (9)$$

Note que, o hiperplano $XYV = \{(B, X, Y, V) \in \mathbb{R}^4 : B = 0\}$, é um subespaço invariante, pois $\frac{dB}{dt} = 0$, ou seja, uma vez que $B_0 > 0$, o valor de B permanecerá sendo não negativo para $t \in [0, b)$, $b > 0$.

Portanto, para as condições iniciais das variáveis de estado no conjunto \mathcal{P}^+ , os valores permanecem positivos para todas as populações. Concluí-se que as variáveis de estado B , X , Y , e V permanecem sempre positivas ao longo do tempo $t \in [0, b)$, $b > 0$.

2.3 Pontos de equilíbrio

Definido que as variáveis de estado são sempre positivas ao longo do tempo por meio da positividade, analisa-se nesta seção a existência dos pontos de equilíbrio. Para obtenção desses pontos, deve-se resolver o sistema homogêneo associado ao sistema (4), ou seja,

$$\begin{cases} -\omega BV - B & = 0 \\ \rho(1 - X) - \theta XV & = 0 \\ \theta XV - \varphi Y & = 0 \\ \epsilon Y - \omega V - BV & = 0 \end{cases} . \quad (10)$$

Segue do sistema (10) que:

$$\begin{cases} \bar{B} = 0 \text{ ou } \bar{V} = -\frac{1}{\omega} \\ \bar{X} = \frac{\rho}{\rho + \theta \bar{V}} \\ \bar{Y} = \frac{\theta \bar{X} \bar{V}}{\varphi} \\ \bar{V} = \frac{\epsilon \bar{Y}}{\omega + \bar{B}} \end{cases} . \quad (11)$$

Por meio do sistema (11), obtemos os pontos de equilíbrio associados ao sistema (4), definidos por $S_i = (\bar{B}, \bar{X}, \bar{Y}, \bar{V})$, $i = 1, 2, 3$, sendo:

O ponto de equilíbrio livre da doença, S_1 , é dado por:

$$S_1 = (0, 1, 0, 0).$$

O ponto de equilíbrio endêmico, S_2 , é obtido fazendo $\bar{B} = 0$ e $X \neq 1$ no sistema (11).

Dessa forma:

$$S_2 = \left(0, \frac{\rho}{\rho + \theta \bar{V}}, \frac{\theta \bar{X} \bar{V}}{\varphi}, \frac{\epsilon \bar{Y}}{\omega} \right).$$

Tem-se que:

$$\bar{V} = \frac{\epsilon}{\omega} \left(\frac{\theta \bar{X} \bar{V}}{\varphi} \right).$$

Então,

$$\bar{X} = \frac{\varphi \omega}{\epsilon \theta}.$$

Reescrevendo as expressões de \bar{V} e \bar{Y} descritas no sistema (11). Sabe-se que,

$$\bar{X} = \frac{\varphi \omega}{\epsilon \theta} = \frac{\rho}{\rho + \theta \bar{V}} \Rightarrow$$

$$\bar{V} = \frac{1}{\theta} \left(\frac{\rho \epsilon \theta}{\varphi \omega} - \rho \right) \Rightarrow$$

$$\bar{V} = \frac{\rho}{\theta} \left(\frac{\epsilon \theta}{\varphi \omega} - 1 \right),$$

e também que:

$$\bar{Y} = \frac{\theta}{\varphi} \left(\frac{\varphi \omega}{\epsilon \theta} \right) \left(\frac{\epsilon \theta}{\varphi \omega} - 1 \right) \frac{\rho}{\theta} \Rightarrow$$

$$\bar{Y} = \frac{\rho}{\varphi} \left(1 - \frac{\varphi \omega}{\epsilon \theta} \right).$$

Dessa maneira, S_2 é reescrito Da seguinte forma,

$$S_2 = \left(0, \frac{\varphi\omega}{\theta\epsilon}, \frac{\rho}{\varphi} \left(1 - \frac{\varphi\omega}{\epsilon\theta} \right), \frac{\rho}{\theta} \left(\frac{\epsilon\theta}{\varphi\omega} - 1 \right) \right).$$

Note que S_2 existe no sentido biológico, de acordo com a seguinte condição de existência:

$$1 - \frac{\varphi\omega}{\epsilon\theta} > 0 \Rightarrow 1 < \frac{\epsilon\theta}{\varphi\omega}.$$

O ponto de equilíbrio S_3 é obtido fazendo $\bar{V} = -\frac{1}{\omega}$ em (11), com isso segue que:

$$S_3 = \left(\frac{\omega(\epsilon\rho\theta - \omega\rho\varphi + \theta\varphi)}{\varphi(\omega\rho - \theta)}, \frac{\rho\omega}{\omega\rho - \theta}, -\frac{\theta\rho}{\varphi(\omega\rho - \theta)}, -\frac{1}{\omega} \right).$$

Pela positividade do modelo (4), destaca-se que o ponto S_3 deve ser desprezado, uma vez que pelo menos \bar{V} é negativo. Na secção de simulações computacionais ilustra-se o ponto de equilíbrio S_3 para o entendimento matemático completo.

2.4 Análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio

Seja $J(S_i)$ a matriz jacobiana do sistema (4) avaliada em cada ponto de equilíbrio S_i , $i = 1, 2$, dada por:

$$J(S_i) = \begin{pmatrix} -(\omega\bar{V} + 1) & 0 & 0 & -\omega\bar{B} \\ 0 & -(\rho + \theta\bar{V}) & 0 & -\theta\bar{X} \\ 0 & \theta\bar{V} & -\varphi & \theta\bar{X} \\ -\bar{V} & 0 & \epsilon & -(\omega + \bar{B}) \end{pmatrix}. \quad (12)$$

Logo para o ponto de equilíbrio S_1 , tem-se que:

$$J(S_1) = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\rho & 0 & -\theta \\ 0 & 0 & -\varphi & \theta \\ 0 & 0 & \epsilon & -\omega \end{pmatrix} \quad (13)$$

De

$$\det(J(S_1) - \lambda \mathbf{I}) = \begin{vmatrix} -(1 + \lambda) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\rho - \lambda & 0 & -\theta \\ 0 & 0 & -\varphi - \lambda & \theta \\ 0 & 0 & \epsilon & -\omega - \lambda \end{vmatrix}$$

e escolhendo a primeira linha do determinante acima, segue que:

$$\det(J(S_1) - \lambda \mathbf{I}) = \sum_{l=1}^4 a_{1l} \cdot A_{1l} = a_{11} \cdot A_{11} = -(1 + \lambda) \cdot A_{11},$$

sendo

$$A_{11} = (-1)^{1+1} \det(M_1),$$

em que,

$$\det(M_1) = \begin{vmatrix} -\rho - \lambda & 0 & -\theta \\ 0 & -\varphi - \lambda & \theta \\ 0 & \epsilon & -\omega - \lambda \end{vmatrix} \quad (14)$$

escolhendo a primeira coluna do determinante (14) temos,

$$\det(M_1) = \sum_{k=1}^3 a_{k1} \cdot A_{k1} = a_{11} \cdot A_{11} = -(\rho + \lambda) \cdot A_{11},$$

neste caso,

$$A_{11} = (-1)^{1+1} \det(M_2),$$

em que,

$$\det(M_2) = \begin{vmatrix} -\varphi - \lambda & \theta \\ \epsilon & -\omega - \lambda \end{vmatrix}, \quad (15)$$

Portanto,

$$\det(J(S_1) - \lambda \mathbf{I}) = (1 + \lambda)(\rho + \lambda) [(\varphi + \lambda)(\omega + \lambda) - \epsilon\theta]$$

Tomando

$$\bar{M}_2 = \begin{pmatrix} -\varphi & \theta \\ \epsilon & -\omega \end{pmatrix}, \quad (16)$$

temos que os autovalores associados ao ponto S_1 , são:

$$\lambda_1 = -1 \text{ e } \lambda_2 = -\rho,$$

e

$$\begin{aligned} \lambda_{3,4} &= \frac{1}{2} \left(\text{tr}(\bar{M}_2) \pm \sqrt{(\text{tr}(\bar{M}_2))^2 - 4 \det(\bar{M}_2)} \right) = \\ &= \frac{1}{2} \left(-(\varphi + \omega) \pm \sqrt{(\varphi + \omega)^2 - 4(\varphi\omega - \epsilon\theta)} \right). \end{aligned} \quad (17)$$

Portanto, S_1 é assintoticamente estável se $\varphi\omega - \epsilon\theta > 0$, que é o mesmo que,

$$\frac{\epsilon\theta}{\varphi\omega} < 1. \quad (18)$$

A expressão encontrada em (18), denomina-se por número reprodutivo básico (\mathcal{R}_0) para o modelo adimensional (4) e dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\epsilon\theta}{\varphi\omega}. \quad (19)$$

Para o ponto de equilíbrio S_2 , consideramos

$$S_2 = (0, \bar{X}, \bar{Y}, \bar{V}) \quad (20)$$

e de forma análoga aos cálculos do ponto de equilíbrio S_1 , tem-se:

$$J(S_2) = \begin{pmatrix} -(\omega\bar{V} + 1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\rho + \theta\bar{V}) & 0 & -\theta\bar{X} \\ 0 & \theta\bar{V} & -\varphi & \theta\bar{X} \\ -\bar{V} & 0 & \epsilon & -\omega \end{pmatrix}.$$

Logo,

$$\det(J(S_2) - \lambda\mathbf{I}) = \begin{vmatrix} -(\omega\bar{V} + 1) - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\rho + \theta\bar{V}) - \lambda & 0 & -\theta\bar{X} \\ 0 & \theta\bar{V} & -\varphi - \lambda & \theta\bar{X} \\ -\bar{V} & 0 & \epsilon & -\omega - \lambda \end{vmatrix}.$$

Escolhe-se novamente a primeira linha do determinante acima obtém-se:

$$\det(J(S_2) - \lambda\mathbf{I}) = (\omega\bar{V} + 1 + \lambda) [(\rho + \theta\bar{V} + \lambda)(\lambda^2 + \lambda(\varphi + \omega) + \varphi\omega - \epsilon\theta\bar{X}) + \epsilon\theta^2\bar{X}\bar{V}].$$

Uma das raízes de $\det(J(S_2) - \lambda\mathbf{I}) = 0$ é dada por:

$$\lambda = -\omega\bar{V} - 1.$$

As demais raízes são obtidas resolvendo a seguinte equação:

$$(\rho + \theta\bar{V} + \lambda)(\lambda^2 + \lambda(\varphi + \omega) + \varphi\omega - \epsilon\theta\bar{X}) + \epsilon\theta^2\bar{X}\bar{V} = 0 \quad (21)$$

que pode ser reescrita como:

$$\lambda^3 + \lambda^2(\varphi + \omega + \theta\bar{V} + \rho) + \lambda((\varphi + \omega)(\theta\bar{V} + \rho) + \varphi\omega - \epsilon\theta\bar{X}) + \varphi\omega(\theta\bar{V} + \rho) - \epsilon\rho\theta\bar{X} = 0. \quad (22)$$

Agora, reescrevendo S_2 em função de \mathcal{R}_0 ,

$$S_2 = \left(0, \frac{1}{\mathcal{R}_0}, \frac{\rho}{\varphi} \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right), \frac{\rho}{\theta} (\mathcal{R}_0 - 1) \right) \quad (23)$$

temos (23) da seguinte forma:

$$\lambda^3 + \lambda^2(\varphi + \omega + \rho\mathcal{R}_0) + \lambda \left(\rho\mathcal{R}_0(\varphi + \omega) + \varphi\omega - \frac{\epsilon\theta}{\mathcal{R}_0} \right) + \rho\mathcal{R}_0\varphi\omega - \frac{\epsilon\theta\rho}{\mathcal{R}_0} = 0.$$

Neste caso, a condição de estabilidade é dada pelo critério de Routh-Hurwitz (Edelstein-Keshet (2005)), descrito no Anexo 1, que garante: se $a_1 > 0$, $a_3 > 0$, e $a_1a_2 > a_3$, então o ponto de equilíbrio analisado é dito assintoticamente estável.

- Analisando se $a_1 > 0$,

$$a_1 = \varphi + \omega + \rho\mathcal{R}_0.$$

Conforme descrito na seção (2.2), todos os parâmetros do modelo são positivos.

Logo, como $\mathcal{R}_0 > 1$, segue que $a_1 > 0$.

- Analisando se $a_3 > 0$,

$$\begin{aligned} a_3 &= \rho\mathcal{R}_0\varphi\omega - \frac{\epsilon\theta\rho}{\mathcal{R}_0} = \\ &= \rho\varphi\omega \left(\mathcal{R}_0 - \frac{\epsilon\theta}{\varphi\omega} \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) = \\ &= \rho\varphi\omega \left(\mathcal{R}_0 - \frac{\mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0} \right) = \\ &= \rho\varphi\omega (\mathcal{R}_0 - 1) > 0, \end{aligned}$$

uma vez que φ , ω e ρ são positivos e como $\mathcal{R}_0 > 1$.

- $a_1a_2 > a_3$ é equivalente mostrar que $a_1a_2 - a_3 > 0$. Assim,

$$\begin{aligned} a_1a_2 - a_3 &= (\varphi + \omega + \rho\mathcal{R}_0) \left(\rho\mathcal{R}_0(\varphi + \omega) + \varphi\omega - \frac{\epsilon\theta}{\mathcal{R}_0} \right) - \rho\mathcal{R}_0\varphi\omega + \frac{\epsilon\theta\rho}{\mathcal{R}_0} = \\ &= (\varphi + \omega + \rho\mathcal{R}_0)\rho\mathcal{R}_0(\varphi + \omega) - \rho\mathcal{R}_0\varphi\omega + \rho\varphi\omega = \\ &= \varphi\rho\mathcal{R}_0(\varphi + \omega) + \rho^2\mathcal{R}_0^2(\varphi + \omega) + \omega^2\rho\mathcal{R}_0 + \rho\varphi\omega > 0. \end{aligned}$$

pois $\mathcal{R}_0 > 1$.

Portanto, como as condições de Routh-Hurwitz são todas satisfeitas. Segue que todos os autovalores têm parte real negativa. Logo, para $\mathcal{R}_0 > 1$, o ponto de equilíbrio S_2 é assintoticamente estável.

2.5 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é realizada para investigar como as variações nos parâmetros de entrada do modelo impactam os resultados observados Marino et al. (2008). Técnicas têm sido desenvolvidas para realizar análise de sensibilidade, como análise diferencial, análise de Monte Carlo, métodos de decomposição da variância entre outras. Utiliza-se neste estudo a análise de sensibilidade *Partial Rank Correlation Coefficient* (PRCC).

Os parâmetros são amostrados usando o método *Latin Hypercube Sampling* (LHS) que pertence a classe de Monte Carlo de métodos amostrais, introduzida por (McKay et al., 1979). As distribuições dos parâmetros aleatórios são divididos em intervalos de probabilidade iguais, criando-se então amostras de tamanho N (Cariboni et al., 2007). Considerando um número p de parâmetros a serem analisados, N então deve ser maior que $p + 1$ (Marino et al., 2008). Para garantir a precisão das saídas do modelo, usualmente toma-se $N \gg p + 1$ (Marino et al., 2008).

Na prática, se a priori é conhecida alguma informação do parâmetro, pode-se assumir que o parâmetro tem uma distribuição de probabilidade normal, ou seja, assume-se este valor como a média da distribuição e assim grande parte dos valores amostrados estarão próximos da média. Caso não se tenha nenhuma informação prévia a respeito do parâmetro, pode-se assumir que o mesmo segue uma distribuição de probabilidade uniforme.

Após definido as distribuições de probabilidade para cada parâmetro é feito uma seleção aleatória de cada parâmetro na amostra. é amostrado um valor de cada parâmetro dentro de um intervalo pré-definido uma única vez, de modo que todo o intervalo seja explorado, gerando uma matriz $N \times p$. São simulados N soluções do modelo usando cada combinação de parâmetros dado em cada linha.

Sejam a seguinte matriz de parâmetros (\mathbf{X}) e a matriz resposta (\mathbf{Y}):

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & \cdots & x_{1p} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & \cdots & x_{2p} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ x_{N1} & x_{N2} & x_{N3} & \cdots & x_{Np} \end{bmatrix}_{N \times p} \quad \mathbf{Y} = \begin{bmatrix} y_1 = f(x_{11}, x_{12}, \cdots, x_{1p}) \\ y_2 = f(x_{21}, x_{22}, \cdots, x_{2p}) \\ \cdots \\ y_p = f(x_{N1}, x_{N2}, \cdots, x_{Np}) \end{bmatrix}_{N \times 1}$$

O PRCC fornece uma medida da força de associação linear entre a saída do modelo (resposta) e uma entrada (parâmetro) (Marino et al., 2008). O coeficiente de correlação r entre o parâmetro x_{ij} e a solução y_i é dado por:

$$r_{x_{ij}, y_i} = \frac{\text{Cov}(x_{ij}, y_i)}{\sqrt{\text{Var}(x_{ij}) \text{Var}(y_i)}} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (24)$$

para $i = 1, \dots, N$, $j = 1, 2, \dots, p$ e com $-1 \leq r \leq 1$. $\text{Cov}(x_j, y)$ representa a covariância entre x_{ij} e y_i , enquanto $\text{Var}(x_{ij})$ e $\text{Var}(y_i)$ são respectivamente a variância de x_{ij} e a variância de y_i (\bar{x} e \bar{y} são as respectivas médias de amostra). Se x_{ij} e y_i são os dados brutos, então o coeficiente r é chamado de coeficiente de correlação amostral ou de Pearson. Se os dados forem ranqueados, o resultado é um coeficiente de correlação de Spearman ou ranqueado (Marino et al., 2008). A Tabela 3 apresenta os intervalos de correlações e suas respectivas interpretações.

Tabela 3. Intervalo de correlações segundo Rumsey (2011).

Valor de r	Interpretação
0,00 a $\pm 0,19$	Uma correlação bem fraca
$\pm 0,20$ a $\pm 0,39$	Uma correlação fraca
$\pm 0,40$ a $\pm 0,69$	Uma correlação moderada
$\pm 0,70$ a $\pm 0,89$	Uma correlação forte
$\pm 0,90$ a $\pm 1,00$	Uma correlação bem forte

O *Partial Correlation Coefficient* (PCC) fornece um coeficiente de correlação nos dados ranqueados, x_{ij} e y_i primeiramente são ranqueados da seguinte forma: o menor valor em x_{ij} e y_i recebe o valor 1, o segundo menor valor de x_{ij} e y_i recebe

o valor 2 e assim suscetivamente. Após este ranqueamento é que os modelos de regressão são construídos (Marino et al., 2008; Helton et al., 2006).

O PCC caracteriza a relação linear entre a entrada x_{ij} e a saída y_i depois que os efeitos lineares sobre y_i das entradas restantes são descontados (Storlie & Helton, 2008). O PCC entre x_{ij} e y_i é o coeficiente de correlação entre os dois resíduos $(x_{ij} - \hat{x}_j)$ e $(y_i - \hat{y})$, onde \hat{x}_j e \hat{y} são os seguintes modelos de regressão linear:

$$\hat{x}_j = c_0 + \sum_{\substack{p=1 \\ p \neq j}}^k c_p x_p \quad \text{e} \quad \hat{y} = b_0 + \sum_{\substack{p=1 \\ p \neq j}}^k b_p x_p \quad (25)$$

Apresenta-se nesta seção uma análise de sensibilidade para o número reprodutivo básico \mathcal{R}_0 descrito na equação (19), como não há informações prévias sobre a distribuição dos parâmetros, utiliza-se a distribuição uniforme, com um tamanho da amostra $N = 7000$ e $p = 4$ parâmetros. Na Tabela 4 é apresentado os intervalos dos parâmetros para avaliar a sensibilidade do \mathcal{R}_0 nestes intervalos escolhidos.

Tabela 4. Intervalo dos parâmetros para a análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0 .

Parâmetro	Valor
ϵ	$[3,82 \times 10^4, 4,48 \times 10^4]$
θ	$[4,74 \times 10^{-1}, 4,74 \times 10]$
ω	$[1,00 \times 10^2, 1,66 \times 10^2]$
φ	$[1,16 \times 10^2, 1,50 \times 10^2]$

O parâmetro θ correlaciona-se muito forte e positivamente com o \mathcal{R}_0 , ou seja, um aumento em θ espera-se que aumente o valor de \mathcal{R}_0 , como pode ser visto na Figura 4. Ainda, é importante notar que o único parâmetro dimensional que está associado ao parâmetro de infecção β do modelo dimensional é o θ , como na equação (3) da seção (2.1). Assim, um alto valor de θ significa em um aumento na taxa de infecção e por consequência um aumento no valor de \mathcal{R}_0 .

O parâmetro ω correlaciona-se fortemente e negativamente com o \mathcal{R}_0 assim, um aumento em ω espera-se que diminua o valor de \mathcal{R}_0 , como ilustrado na Figura 5. Biologicamente, pode-se dar a seguinte interpretação: lembrando que ω é a razão

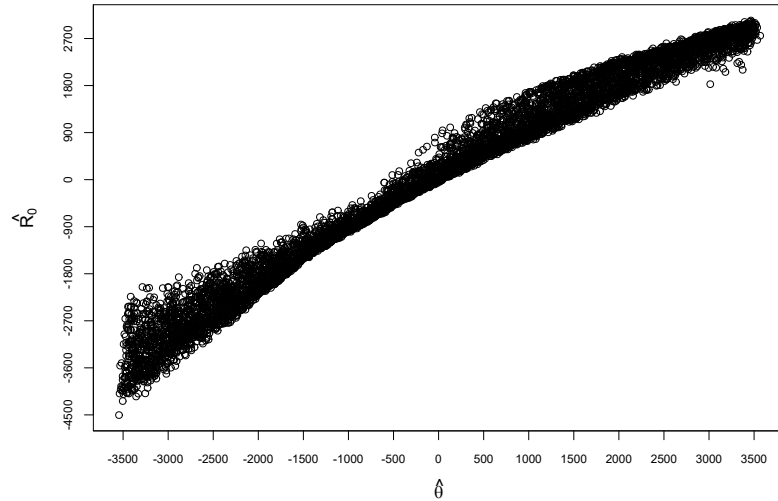


Figura 4: Relação linear entre os resíduos $\hat{\theta}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\theta}, \hat{\mathcal{R}}_0) = 0,989135$.

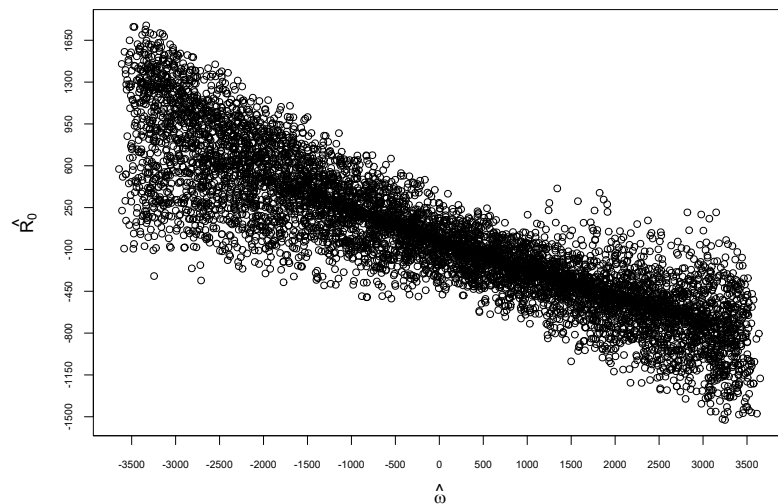


Figura 5: Relação linear entre os resíduos $\hat{\omega}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\omega}, \hat{\mathcal{R}}_0) = -0,883255$.

entre a taxa de eliminação de vírus e a taxa de mortalidade de anticorpos ($\omega = \delta/\alpha$), segue que aumentar ω implica em aumentar δ (com α fixo) ou diminuir α (com δ fixo). Em qualquer caso, \mathcal{R}_0 irá diminuir, podendo obter o cenário livre da doença.

Os demais parâmetros ϵ e φ apresentaram apenas uma correlação positiva e negativamente moderada com o \mathcal{R}_0 , conforme ilustrado nas Figuras 6 e 7, respectivamente.

A Figura 8 apresenta os resultados obtido por meio do método PRCC para

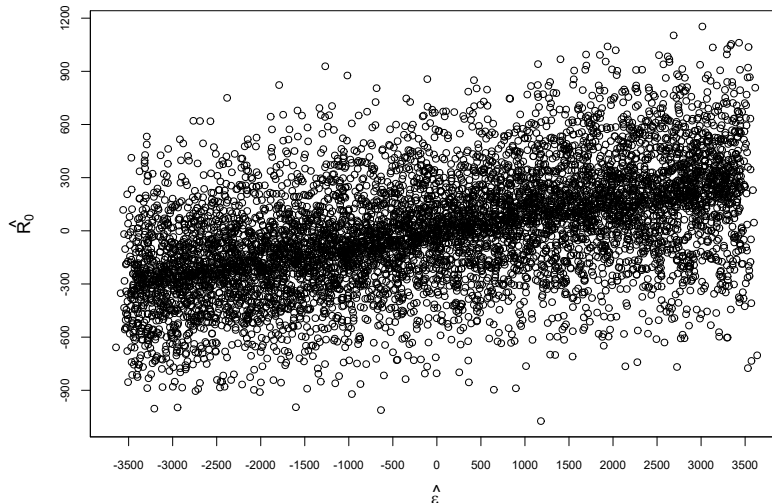


Figura 6: Relação linear entre os resíduos $\hat{\epsilon}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\epsilon}, \hat{\mathcal{R}}_0) = 0,514582$.

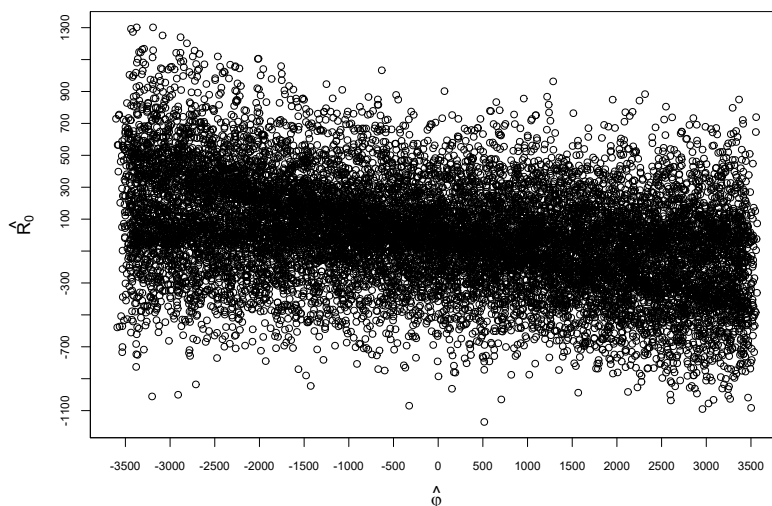


Figura 7: Relação linear entre os resíduos $\hat{\varphi}$ e $\hat{\mathcal{R}}_0$, com $\text{PRCC}(\hat{\varphi}, \hat{\mathcal{R}}_0) = -0,668597$.

os parâmetros relacionados ao \mathcal{R}_0 . O parâmetro *dummy* implementado é um controle negativo utilizado para atribuir um valor zero para um índice de sensibilidade, ou seja, quando o PRCC tem um índice de sensibilidade menor que o PRCC do parâmetro *dummy*, pode-se dizer que a influência da entrada do parâmetro na saída não é relevante segundo Vilches et al. (2018).

Conclui-se desta análise que os quatro parâmetros associados ao \mathcal{R}_0 tem relações de influência significativas, conforme ilustra a Figura 8, contudo, revelou-se

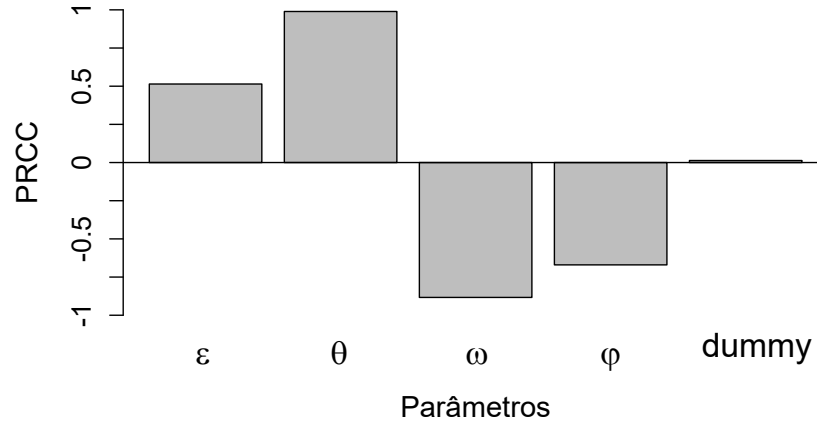


Figura 8: Coeficiente de correlação parcial para os parâmetros $\epsilon, \theta, \omega, \varphi$ e *dummy* com \mathcal{R}_0 .

por meio dessa análise que o parâmetro adimensional θ em comparação aos demais parâmetros, é o que mais influência na resposta de \mathcal{R}_0 e também o único relacionado ao parâmetro de infecção β . Dessa forma, toma-se diferentes valores para θ para compor cenários de interesse para as simulações numéricas.

2.6 Simulações computacionais

Simulações numéricas do modelo adimensional são aqui apresentadas, com o intuito de ilustrar a análise matemática efetuada nas seções anteriores, bem como compreender a dinâmica da dengue em latente com imunidade passiva.

O modelo (4) é resolvido numericamente através do método de Runge-Kutta de quarta ordem, com passo de tempo $\Delta t = 10^{-4}$ e tempo máximo de simulação $t_{\max} = 20$. O Runge-Kutta foi implementado computacionalmente na linguagem de programação C e utilizando um computador Intel [®] Core[™] i7 2.5 GHz, com 8GB de memória RAM.

Para as simulações consideram-se os seguintes:

1. o lactente possui anticorpos específicos vindo de sua mãe imune ao DENV, cuja quantidade de anticorpos em t_0 é estabelecida como B_0 ;
2. que as simulações ilustram o comportamento das variáveis de estado a partir

da infecção pelo DENV, ou seja, t_0 é estabelecido a partir da infecção ocorrida no lactente, e também, a idade média considerada do lactente inicialmente é de 4 a 6 meses segundo Castanha et al. (2016);

- os valores dos parâmetros do modelo são apresentados na Tabela 5, considerando os cenários $\mathcal{R}_0 < 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1$. Visto pela análise de sensibilidade, θ é o parâmetro mais altamente correlacionado com \mathcal{R}_0 . Dessa forma, θ irá definir os cenários segundo o \mathcal{R}_0 . Tomando-se $\theta = 4,74 \times 10^{-1}$, tem-se uma taxa de infectividade menor, o que estabelece o cenário $\mathcal{R}_0 < 1$. E para $\theta = 4,74 \times 10$, a taxa de infectividade será maior, resultando o cenário $\mathcal{R}_0 > 1$.

Tabela 5: Parâmetros a serem utilizados nas simulações

Parâmetros	Valores ($\mathcal{R}_0 < 1$)	Valores ($\mathcal{R}_0 > 1$)
ρ	$3,33 \times 10^{-1}$	$3,33 \times 10^{-1}$
ϵ	$3,82 \times 10^4$	$3,82 \times 10^4$
φ	$1,16 \times 10^2$	$1,16 \times 10^2$
θ	$4,74 \times 10^{-1}$	$4,74 \times 10$
ω	$1,66 \times 10^2$	$1,66 \times 10^2$

2.6.1 Cenário $\mathcal{R}_0 < 1$

Utilizando os valores da segunda coluna da Tabela 5, segue que $\mathcal{R}_0 = \frac{\epsilon\theta}{\omega\varphi} \approx 0,93 < 1$.

Os resultados das simulações numéricas da variável de estado B podem ser vistos na Figura 9. Com objetivo de mostrar a convergência das soluções de B para ponto de equilíbrio $\bar{B} = 0$, tomam-se as seguintes condições iniciais distintas: $B_0 = 0,20$, $B_0 = 0,60$ e $B_0 = 1,00$.

Observa-se a convergência para \bar{B} para as três condições tomadas, conforme pode ser visto na Figura 9. O decaimento dessas soluções é devido ao consumo dos anticorpos, pela interação com o vírus e pela própria mortalidade natural dos

anticorpos, dada a característica da equação diferencial de B no modelo (4), sendo todos os termos negativos.

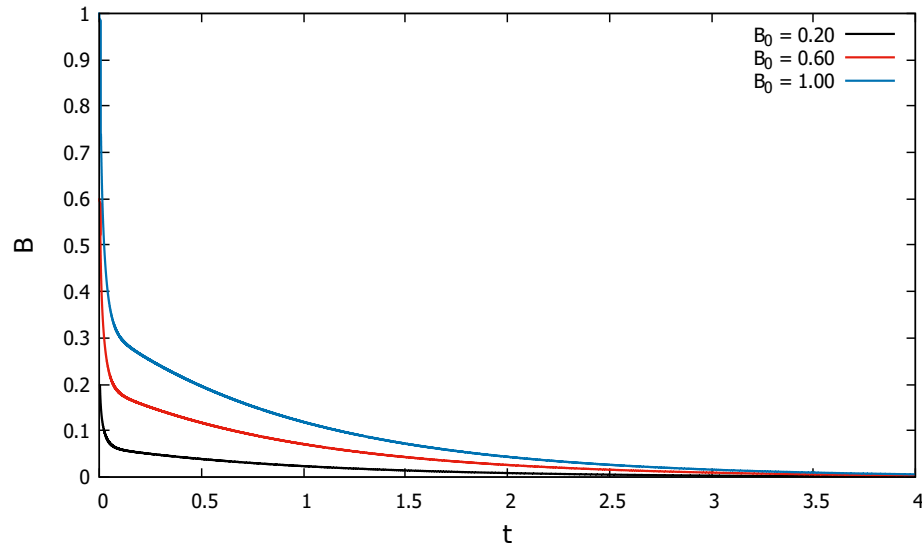


Figura 9: Dinâmica populacional de anticorpos ao longo do tempo. Condições iniciais: $X_0 = 0.60$, $Y_0 = 0.00$, $V_0 = 0.50$ e $t \in [0, 4)$.

A Figura 10 exibe os resultados das simulações considerando distintas condições iniciais para X : $X_0 = 0.60$, $X_0 = 0.85$ e $X_0 = 0.95$, com objetivo igual de mostrar a convergência das soluções de X para ponto de equilíbrio $\bar{X} = 1$.

Ao considerar a condição inicial $X_0 = 0,95$ próximo do ponto de equilíbrio $\bar{X} = 1$, nota-se que inicialmente o comportamento dos monócitos não infectados X é de decrescimento, devido ao contato com o vírus, tornando-se infectados. Esse comportamento é descrito pelo termo de infecção na equação diferencial de X no modelo (4). Em termos numéricos, após este período e dada neutralização do vírus, o primeiro termo na equação diferencial de X prevalece no modelo (4). Assim, a quantidade de monócitos não infectados aumentam e convergem para ponto de equilíbrio $\bar{X} = 1$.

De forma análoga, com objetivo de mostrar as convergências das soluções de Y e V para pontos de equilíbrio $\bar{Y} = 0$ e $\bar{V} = 0$. Simula-se considerando três condições iniciais distintas para Y e para V : $Y_0 = 0,10$, $Y_0 = 0,30$, $Y_0 = 0,50$; V : $V_0 = 0,20$, $V_0 = 0,50$ e $V_0 = 0,80$.

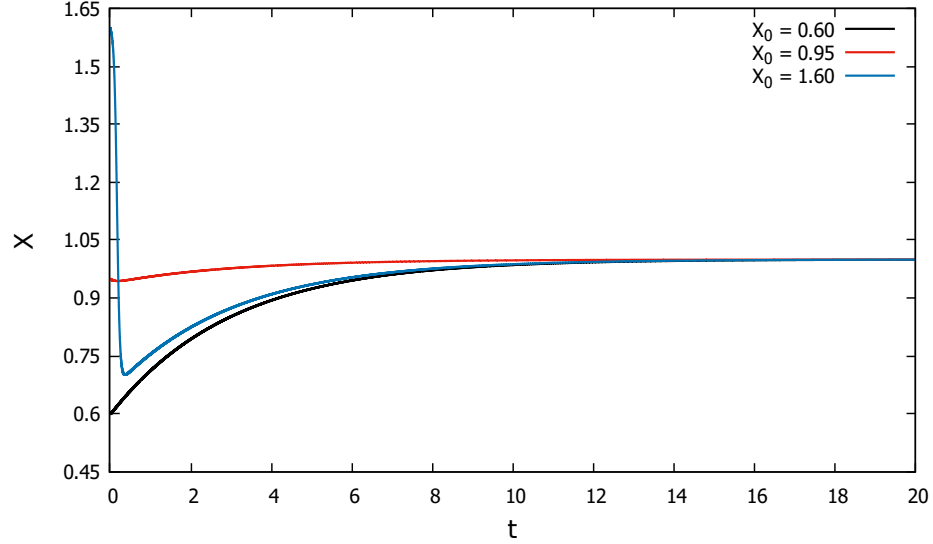


Figura 10: Dinâmica populacional de monócitos não infectados ao longo do tempo. Condições iniciais das variáveis de estado: $B_0 = 0,60$, $Y_0 = 0,00$, $V_0 = 0,50$.

Observando a Figura 11 é possível ver um rápido crescimento da carga viral de V no tempo de $[0, 0,02)$. Em seguida, tem-se a neutralização do vírus e a convergência para $\bar{V} = 0$. Esse fato afeta a dinâmica de monócitos infectados, como pode ser visto na Figura 12, onde o comportamento de Y é de decrescimento, mesmo para condições iniciais distintas.

Conclui-se com estes resultados numéricos, considerando o cenário $\mathcal{R}_0 \simeq 0,93 < 1$, que as variáveis de estado B , X , Y e V convergem para os valores das entradas do ponto de equilíbrio livre da doença, $S_1 = (0, 1, 0, 0)$, mesmo tomando condições iniciais distintas.

2.6.2 Cenário $\mathcal{R}_0 > 1$

Conforme analisado anteriormente, o parâmetro θ compõem os cenários de simulações de interesse. Dessa forma, toma-se $\theta = 4,74 \times 10$, utiliza-se os demais conjunto de parâmetros da terceira coluna da Tabela 5, obtém-se:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\epsilon\theta}{\omega\varphi} = 9,325714 > 1.$$

Os resultados das simulações numéricas para B , quando $\mathcal{R}_0 > 1$, descreve um

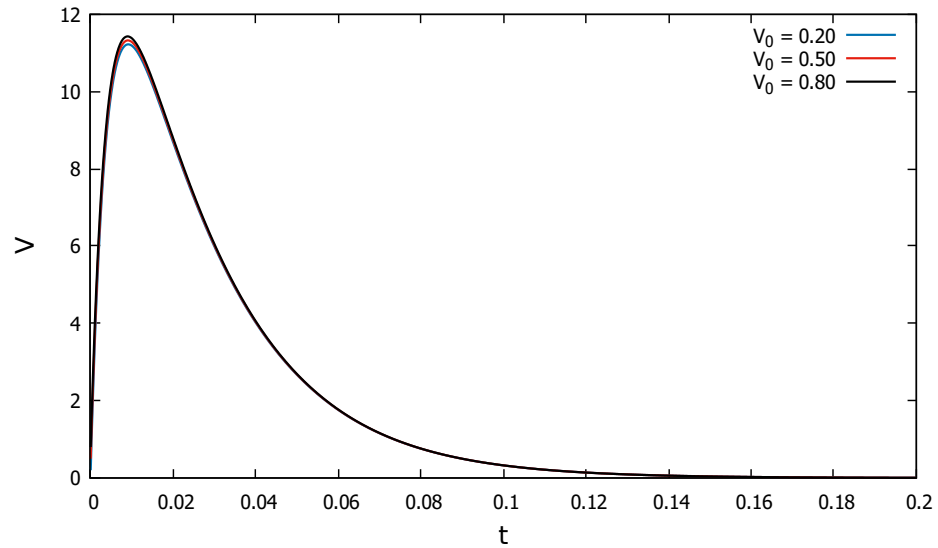


Figura 11: Dinâmica populacional de vírus ao longo do tempo $t \in [0, 0, 2)$. Condições iniciais: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $Y_0 = 0,00$.

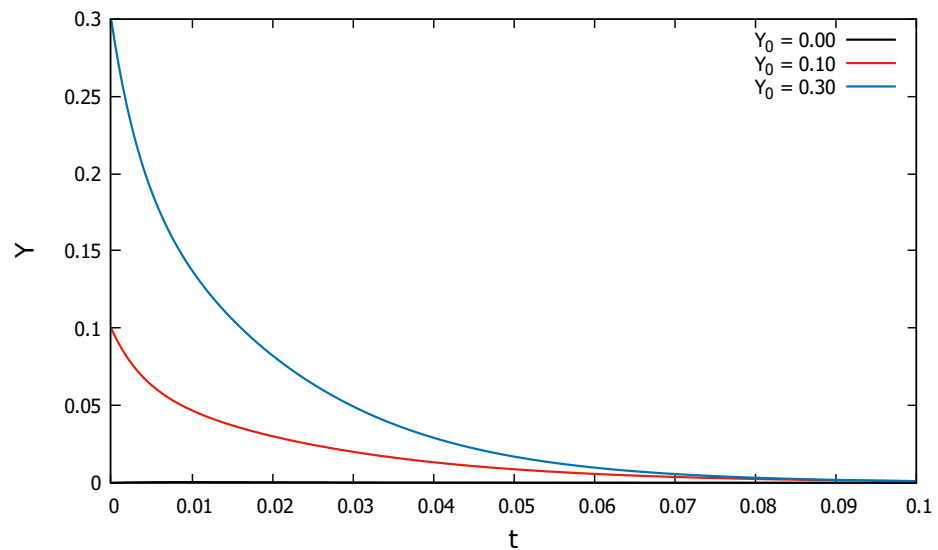


Figura 12: Dinâmica populacional de monócitos infectados ao longo do tempo $t \in [0, 0, 1)$. Condições iniciais: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $V_0 = 0,50$.

comportamento de decaimento e convergência dos valores para zero, como visto na Figura 13, justificado pelos termos de consumo dos anticorpos, mortalidade natural e também por considerar apenas a imunidade passiva do lactente no modelo (4).

Inicialmente a dinâmica dos monócitos não infectados X , ilustrado na Figura

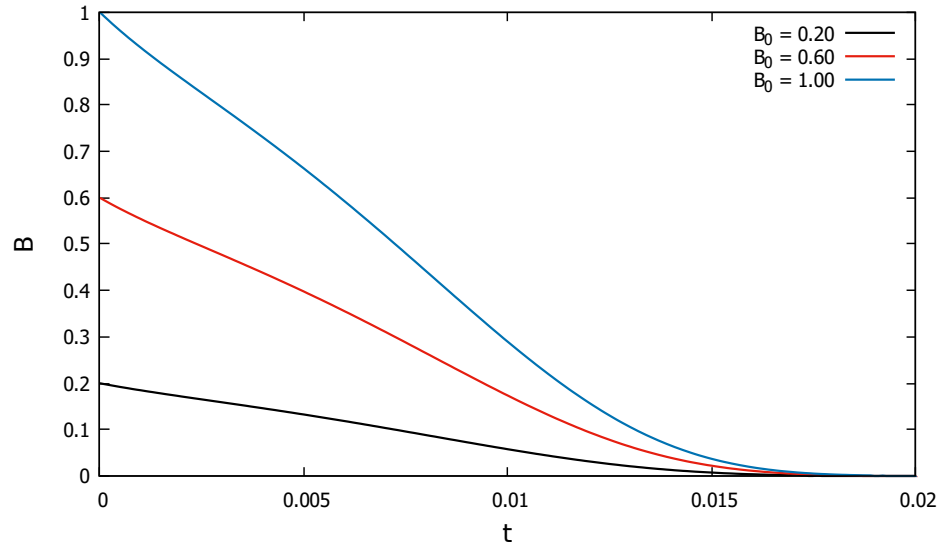
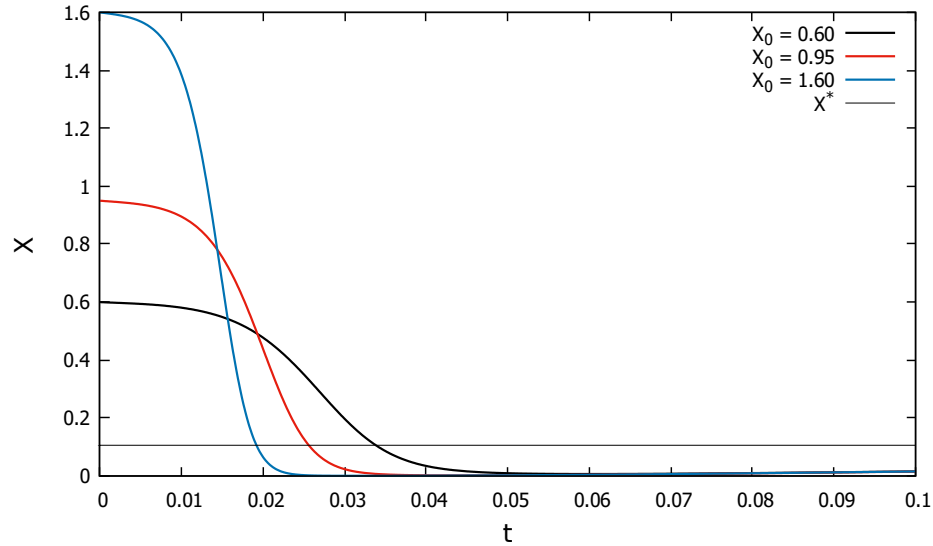


Figura 13: Dinâmica populacional de anticorpos ao longo do tempo $t \in [0, 0,02)$. Condições iniciais: $X_0 = 0,60$, $Y_0 = 0,00$, $V_0 = 0,50$.

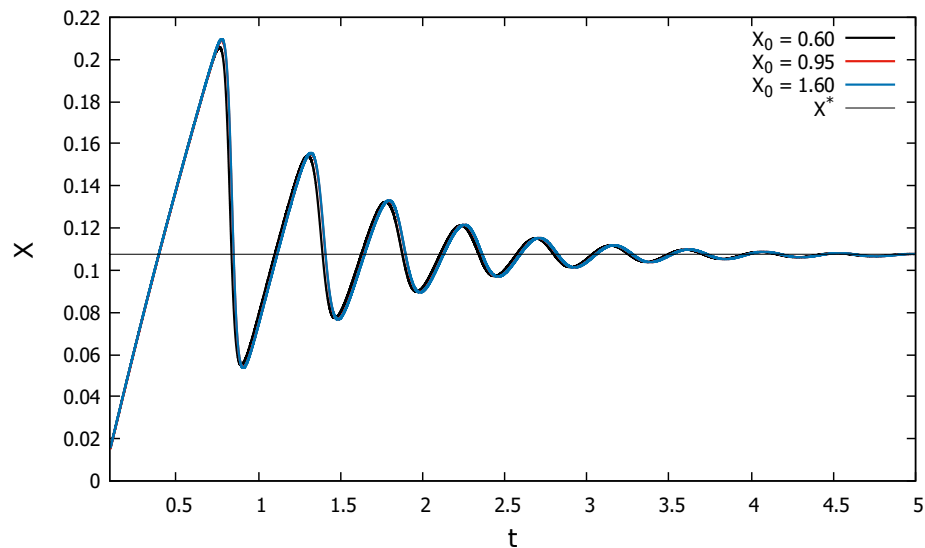
14 (a), é de decrescimento para as condições iniciais estabelecidas, devido o contato com o vírus, que inicialmente cresce muito rapidamente, conforme exibido na Figura 16 (a). Esse comportamento é descrito pelo termo de infecção na equação diferencial de X no modelo (4). Após este período, a quantidade de monócitos não infectados oscila até se estabilizar próximo do tempo $t = 5$, convergindo para ponto de equilíbrio numérico $\bar{X} \approx 1,07 \times 10^{-1}$, conforme ilustrado na Figura 14.

Com objetivo de mostrar as convergências das soluções de Y e de V para ponto de equilíbrio numérico $\bar{Y} \approx 2,5 \times 10^{-3}$ e $\bar{V} \approx 5,84 \times 10^{-1}$, simula-se considerando as seguintes condições iniciais distintas para Y : $Y_0 = 0,10$, $Y_0 = 0,30$, $Y_0 = 0,50$ e para V : $V_0 = 0,20$, $V_0 = 0,50$ e $V_0 = 0,80$.

Observe que as Figuras 15 e 16 possuem resultados numéricos similares. Isto se justifica pelo fato dos monócitos não infectados, X , ao entrarem em contato com o DENV tornam-se infectados, diminuindo a quantidade desses monócitos. Desse modo, a medida que o DENV consegue infectar mais monócitos, aumenta proporcionalmente a quantidade de monócitos infectados e também a de vírus, conforme exibem as Figuras 15(a) e 16(a). O mesmo comportamento oscilante é também observado em Y e em V , Figuras 15(b) e 16(b). As Figuras 15(b) e 16(b) apresentam



(a)

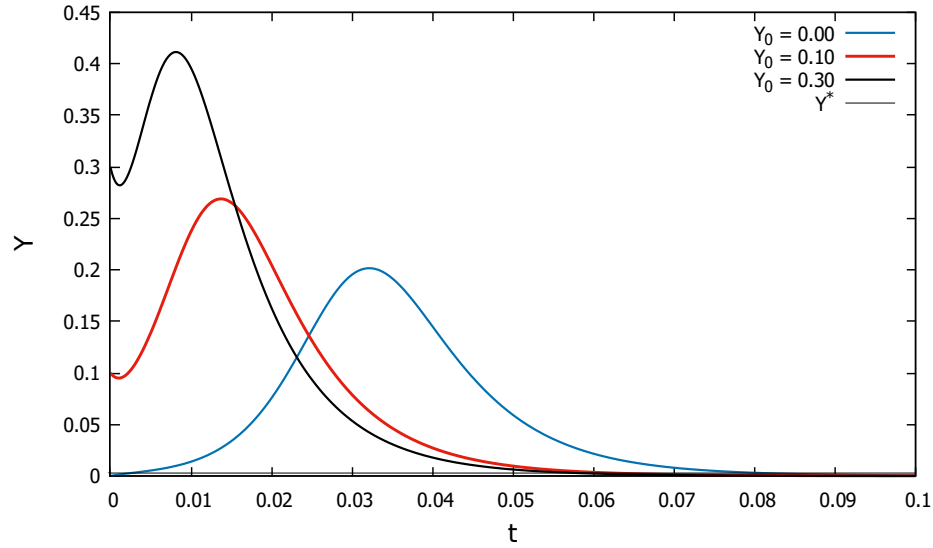


(b)

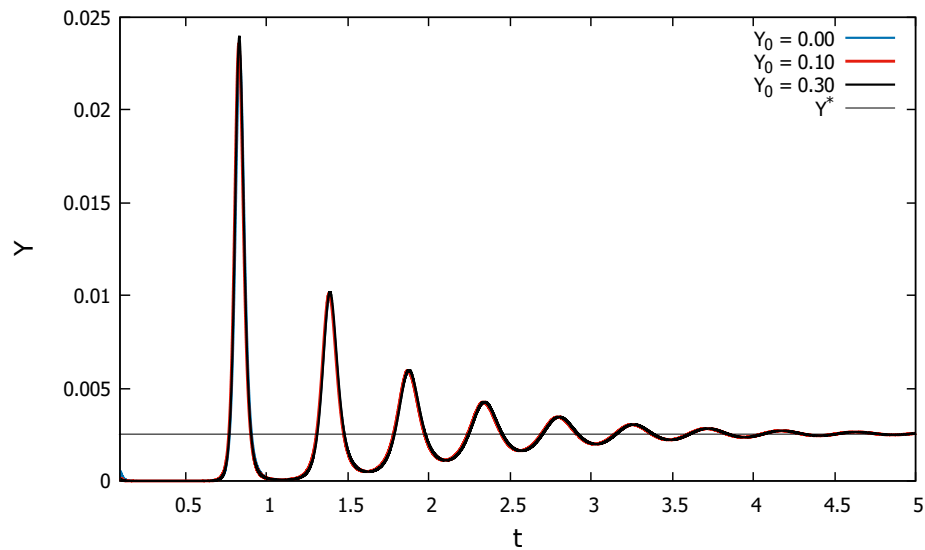
Figura 14: Dinâmica populacional de monócitos não infectados ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0, 1)$ e em (b) $t \in [0, 1, 5)$. As condições iniciais: $B_0 = 0,60$, $Y_0 = 0,00$, $V_0 = 0,50$. Ponto de equilíbrio numérico: $\bar{X} \approx 1,07 \times 10^{-1}$.

picos nos tempos $t \approx 0,85$ e $t \approx 1,39$. Segundo Gómez & Yang (2018) estes picos são caracterizado como um cenário da ocorrência da dengue hemorrágica, devido a grande quantidade de monócitos infectados e de carga viral nesses picos.

Para o cenário em que, $\mathcal{R}_0 \simeq 9,32 > 1$, conclui-se que as soluções convergem



(a)



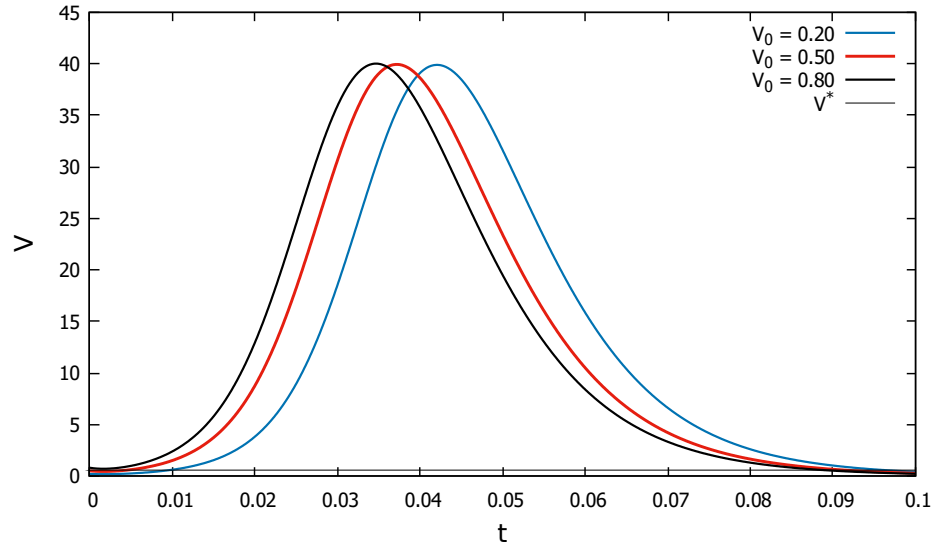
(b)

Figura 15: Dinâmica populacional de monócitos infectados ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0, 1]$ e (b) $t \in [0, 1, 5]$. As condições iniciais para demais variáveis de estado: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $V_0 = 0,50$; Ponto de equilíbrio numérico: $Y^* \simeq 2,5 \times 10^{-3}$.

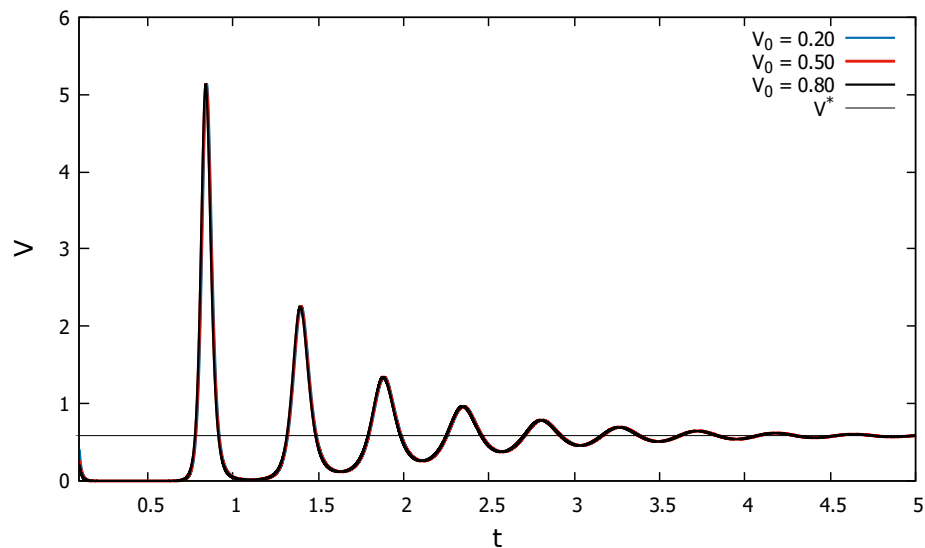
para ponto de equilíbrio endêmico,

$$S_2 = \left(0, \frac{\varphi\omega}{\theta\epsilon}, \frac{\rho(\theta\epsilon - \varphi\omega)}{\epsilon\varphi\theta}, \frac{\rho(\theta\epsilon - \varphi\omega)}{\omega\varphi\theta} \right),$$

visto nas Figura 13 à 16. Numericamente, o ponto de equilíbrio é expressado por $S_2 = (0, 1,07 \times 10^{-1}, 2,55 \times 10^{-3}, 5,84 \times 10^{-1})$.



(a)



(b)

Figura 16: Dinâmica populacional de vírus ao longo do tempo, em (a) $t \in [0, 0, 1]$ e (b) $t \in [0, 1, 5]$. As condições iniciais para demais variáveis de estado: $B_0 = 0, 60$, $X_0 = 0, 60$, $Y_0 = 0, 00$; Ponto de equilíbrio numérico: $V^* \simeq 5, 84 \times 10^{-1}$.

Portanto, com base nas simulações realizadas, observa-se que as soluções numéricas não dependem das condições iniciais tomadas e, dessa forma, foi possível mostrar numericamente que a estabilidade dos pontos de equilíbrio do modelo é global, uma vez que o comportamento assintótico foi observado em todos os casos

simulados.

Para o entendimento matemático completo, apresentam-se as simulações computacionais referente ao ponto de equilíbrio S_3 , dado pela equação (17), numericamente expresso:

$$S_3 = (1532.7663, 1.09338, -0.00026, -0.00599). \quad (26)$$

considerando os valores da Tabela 5.

As simulações computacionais do ponto de equilíbrio S_3 , são aqui apresentadas tomando condições iniciais próximas ao ponto de equilíbrio numérico de S_3 (26). Nota-se a convergência das variáveis de estado para seus respectivos pontos de equilíbrio ao longo do tempo, conforme ilustra a Figura 17.

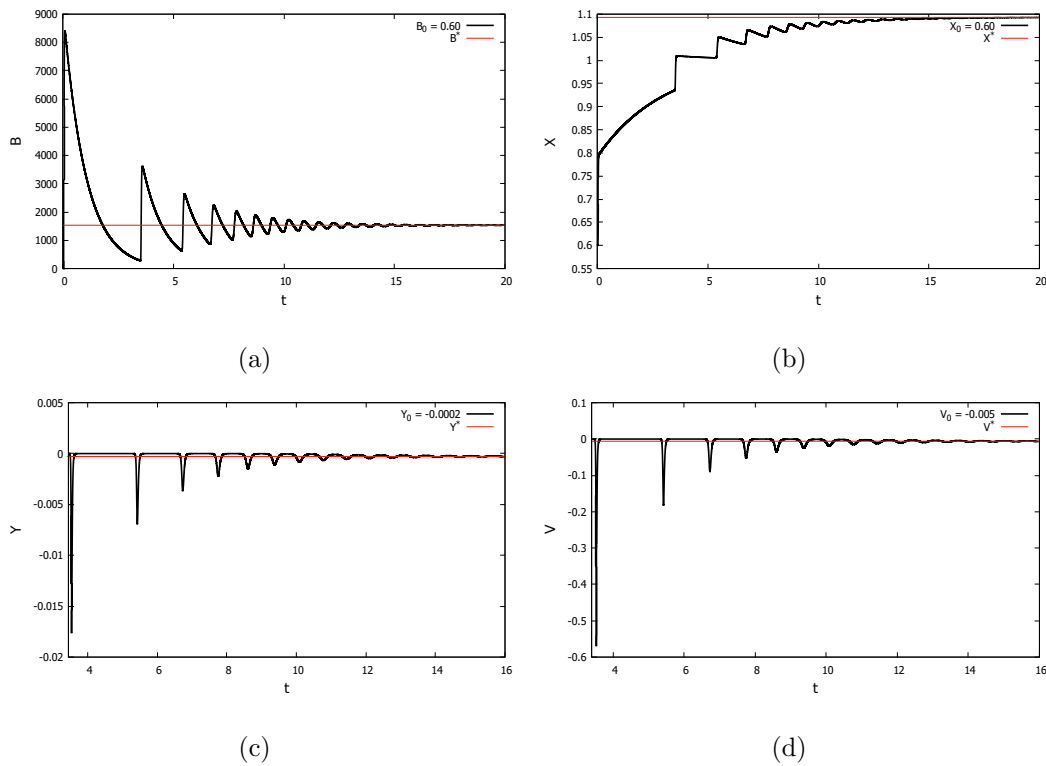


Figura 17: Condições iniciais: $B_0 = 0,60$, $X_0 = 0,60$, $Y_0 = -0,0002$, $V_0 = -0,0050$. $B^* \approx 1,52 \times 10^3$, $X^* \approx 1,09$, $Y^* \approx -2,67 \times 10^4$ e $V^* \approx -5,99 \times 10^3$.

3 CONCLUSÕES

Neste estudo, um modelo adimensional não-linear descrito por equações diferenciais ordinárias foi desenvolvido com intuito de compreender os aspectos imunológicos básicos e importantes relacionados à dengue hemorrágica em lactente.

Este modelo foi analisado matematicamente e resolvido numericamente. As principais conclusões deste estudo são:

1. a análise matemática do modelo adimensional possibilitou a obtenção dos pontos de equilíbrio livre da doença e o da persistência da doença, bem como a obtenção do \mathcal{R}_0 limiar da persistência da doença;
2. estabelecido o \mathcal{R}_0 , os resultados numéricos das simulações computacionais mostraram a convergência para ponto de equilíbrio livre da doença, classificado assintoticamente estável quando $\mathcal{R}_0 < 1$; Para $\mathcal{R}_0 > 1$, o ponto da persistência da doença é assintoticamente estável, enquanto o ponto livre da doença é instável;
3. a análise de sensibilidade do \mathcal{R}_0 permitiu mostrar que o parâmetro adimensional positivo e fortemente correlacionado com o \mathcal{R}_0 é o θ . Esta análise mostrou ainda que o parâmetro ω tem correlação forte e negativamente com \mathcal{R}_0 ;
4. por meio dos resultados numéricos das simulações computacionais, pode-se visualizar picos nas dinâmicas de Y e V . Conforme Gómez & Yang (2018), tais picos predizem a ocorrência da DH em lactente.

Por meio de um modelo relativamente simples foi possível investigar um importante problema de saúde pública mundial, gerando-se informações numéricas e analíticas que possam ser úteis para novos estudos sobre este assunto.

Para complemento deste trabalho tem-se como possibilidades de trabalhos futuros as seguintes propostas:

1. Estabelecer e resolver numericamente o modelo matemático adimensional proposto considerando atraso temporal nas equações que envolvem o termo de infecção. Uma vez que biologicamente a infecção não ocorre instantaneamente, assim com o atraso temporal, espera-se que a resposta da infecção aproxime-se da realidade biológica.
2. Propor formulações mais realísticas para os termos do modelo que envolvem os anticorpos, como os de neutralização e de consumo.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Elsevier Editora Ltda., 2015.
- ALBERTO, L. F. C. Caracterização e estimativas da áreas de atração do sistema dinâmicos não lineares, 2006. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo.
- BAILEY, N. T. J. *The Mathematical Theory of Infectious Diseases and Its Applications*. v.34, 1975.
- BASSANEZI, R. C. **Equações Diferenciais Ordinárias: um Curso introdutório**. São Paulo: Coleção BC&T, Textos Didáticos, 2011.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. 8. ed. LTC Editora, 2006.
- CANGUSSU, L. Anticorpos Contra o Vírus da Dengue Facilitam a Infecção pelo Vírus da Zika. <https://www.luciacangussu.bio.br/artigo/254/>, 2018. Accessed: 2018-10-04.
- CARIBONI, J.; GATELLI, D.; LISKA, R.; SALTELLI, A. The role of sensitivity analysis in ecological modelling. **Ecological Modelling**, v.203, n.1, p.167 – 182, 2007.
- CASTANHA, P. M. S.; BRAGA, C.; CORDEIRO, M. T.; SOUZA, A. I.; SILVA, JR, C. D.; MARTELLI, C. M. T.; VAN PANHUIS, W. G.; NASCIMENTO, E. J. M.; MARQUES, E. T. A. Placental Transfer of Dengue Virus (DENV)-Specific Antibodies and Kinetics of DENV Infection-Enhancing Activity in Brazilian Infants. **The Journal of Infectious Diseases**, v.214, n.2, p.265–272, 2016.

DIETZ, K. Transmission and control of arbovirus diseases. **Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics**, v.104, p.104–121, 1974.

DUFFIN, R. P, T.-R. H. Mathematical models of the complete course of HIV infection and AIDS. **Journal of Theoretical Medicine**, v.4, n.4, p.215–221, 2002.

EDELSTEIN-KESHET, L. **Mathematical Models in Biology**. Philadelphia, PA, USA: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2005.

GÓMEZ, C. M.; YANG, H. M. A simple mathematical model to describe antibody-dependent enhancement in heterologous secondary infection in dengue. **Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA**, p.1–28, 2018.

HELTON, J.; JOHNSON, J.; SALLABERRY, C.; STORLIE, C. Survey of sampling-based methods for uncertainty and sensitivity analysis. **Reliability Engineering & System Safety**, v.91, n.10, p.1175–1209, 2006, the Fourth International Conference on Sensitivity Analysis of Model Output (SAMO 2004).

JAIN, A.; CHATURVEDI, U. C. Dengue in infants: an overview. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v.59, n.2, p.119–130, 2010.

KOU, Z.; LIM, J.; BELTRAMELLO, M.; QUINN, M.; CHEN, H.; LIU, S.; MARTNEZ-SOBRIDO, L.; DIAMOND, M.; SCHLESINGER, J.; DE SILVA, A.; SALLUSTO, F.; JIN, X. Human antibodies against dengue enhance dengue viral infectivity without suppressing type I interferon secretion in primary human monocytes. **Virology**, v.410, n.1, p.240–247, 2011.

LIMA, J. **Biomatemática: Uma Introdução para o Curso de Medicina**. ALMEDINA BRASIL - BR, 2006.

LIN, C.; SEGEL, L. **Mathematics Applied to Deterministic Problems in the Natural Sciences**. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104), 1988. Classics in Applied Mathematics.

LOGAN, J. **Applied Mathematics**. Wiley, 2013.

MARINO, S.; HOGUE, I. B.; RAY, C. J.; KIRSCHNER, D. E. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. **Journal of Theoretical Biology**, v.254, n.1, p.178–196, 2008.

MAROUN, S. L. C.; MARLIERE, R. C. C.; BARCELLUS, R. C.; BARBOSA, C. N.; RAMOS, J. R. M.; MOREIRA, M. E. L. Relato de Caso: Transmissão Vertical de Dengue. **Jornal de Pediatria**, v.84, p.556 – 559, 2008.

MARTCHEVA, M. **An Introduction to Mathematical Epidemiology**. 1. ed. Springer Publishing Company, Incorporated, 2015.

MCKAY, M. D.; BECKMAN, R. J.; CONOVER, W. J. A Comparison of Three Methods for Selecting Values of Input Variables in the Analysis of Output from a Computer Code. **Technometrics**, v.21, n.2, p.239–245, 1979.

MOSQUERA, J. A.; HERNANDEZ, J. P.; VALERO, N.; ESPINA, L. M.; AÑEZ, G. J. Ultrastructural studies on dengue virus type 2 infection of cultured human monocytes. **Virology Journal**, v.2, n.1, p.26, 2005.

NIKIN-BEERS, R.; CIUPE, S. M. The Role of Antibody in Enhancing Dengue Virus Infection. **Mathematical Biosciences**, v.263, p.83–92, 2015.

PALMEIRA, P.; QUINELLO, C.; SILVEIRA-LESSA, A. L.; ZAGO, C. A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. In: , 2012. **Clinical & Developmental Immunology**; resumos. , 2012.

PERKO, L. **Differential Equations and Dynamical Systems**. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.

RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F. A.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, L. F. A Mathematical Model for Chemoimmunotherapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. **ArXiv e-prints**, 2018.

RUMSEY, D. J. **Statistics For Dummies**. 2. ed. Wiley Publishing, Inc., 2011.

STORLIE, C. B.; HELTON, J. C. Multiple predictor smoothing methods for sensitivity analysis: Example results. **Reliability Engineering & System Safety**, v.93, n.1, p.55–77, 2008.

VILCHES, T.; BONESSO, M.; GUERRA, H.; FORTALEZA, C.; PARK, A.; FERREIRA, C. The role of intra and inter-hospital patient transfer in the dissemination of healthcare-associated multidrug-resistant pathogens. **Epidemics**, 2018.

WHO. Dengue and Severe Dengue. www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/, 2018. Accessed: 2018-10-04.

ZALEVSKY, J.; K CHAMBERLAIN, A.; M HORTON, H.; KARKI, S.; W.L. LEUNG, I.; SPROULE, T.; A LAZAR, G.; ROOPENIAN, D.; DESJARLAIS, J. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. v.28, p.157–9, 2010.

APÊNDICES

3.1 Apêndice A: Critério de Routh–Hurwitz

Utiliza-se o critério de Routh–Hurwitz para classificar os pontos de equilíbrio na análise de estabilidade local do modelo (4).

Pelo Critério de Routh–Hurwitz considera-se a equação característica de n -grau com coeficientes reais constantes (Edelstein-Keshet, 2005; Martcheva, 2015).

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \cdots + a_j\lambda^{n-j} + \cdots + a_n = 0, \quad (\text{A.1})$$

definem-se as seguintes n matrizes de Hurwitz, usando os coeficientes da equação característica (A.1):

$$H_1 = (a_1), \quad H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, \quad H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \cdots,$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \cdots & a_j \end{pmatrix}, \cdots, H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix},$$

em que o termo (l, m) na matriz H_j é

- a_{2l-m} , para $0 < 2l - m < n$.
- 1, para $2l = m$.

- 0, para $2l < m$ ou $2l > n + m$.

Então, todos os autovalores tem parte real negativa (o ponto de equilíbrio é estável) se, e somente se, os determinantes de todas as matrizes de Hurwitz são positivos, ou seja,

$$\det H_j > 0, j = 1, 2, \dots, k.$$

Para nossos estudos, considera-se importantes os casos em que a equação característica (A.1) tem os seguintes coeficientes:

- $n = 2$: $a_1 > 0, a_2 > 0$.
- $n = 3$: $a_1 > 0, a_3 > 0, a_1 a_2 > a_3$.
- $n = 4$: $a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0, a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$.