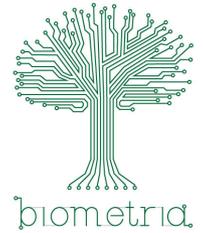




Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria



Modelagem Matemática da Interação entre o Vírus da Dengue e os Anticorpos

Felipe de Almeida Camargo

Botucatu
2023

Felipe de Almeida Camargo

Modelagem Matemática da Interação entre o Vírus da Dengue e os Anticorpos

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Biometria.

Orientador: Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira

Botucatu
2023

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 da interação entre o vírus da dengue e os anticorpos / Felipe de Almeida Camargo. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Cláudia Pio Ferreira

Capes: 33004064

1. Vírus da dengue. 2. Anticorpos neutralizantes. 3. Modelos matemáticos. 4. Doenças transmissíveis em lactentes.

Palavras-chave: DENV 1-4; Análise de estabilidade local; Anticorpos neutralizantes e de aprimoramento; Casos graves em lactentes.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 16 dias do mês de fevereiro do ano de 2023, às 14:00 horas, no(a) Sala da Pós-Graduação na Central de Aulas 2. , realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de FELIPE DE ALMEIDA CAMARGO, intitulada **Modelagem matemática da interação entre o vírus da dengue e os anticorpos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Faculdade de Tecnologia / Universidade Estadual de Campinas, Professor Doutor SERGIO MUNIZ OLIVA FILHO (Participação Presencial) do(a) Instituto de Matemática e Estatística, Departamento de Matemática Aplicada / UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, Profa. Dra. LUCY TIEMI TAKAHASHI (Participação Virtual) do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de Juiz de Fora, Prof^ª. Dr^ª. OLGA VASILLEVA (Participação Presencial) do(a) UNIVALLE - Colômbia. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.



Profa. Dra. CLAUDIA PIO FERREIRA

Dedico à minha noiva Bethina, minha mãe Lúcia, meu pai Alipio, meu irmão Bruno, minha cunhada Sâmique, meus sobrinhos Bernardo e Izabel, minha sogra, sogro e cunhado, Marlene, Jarbas e Benedito, por todo amor, carinho, suporte e compreensão em todos esses anos. Minha admiração e amor por vocês é eterna.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por toda sabedoria, entendimento adquirido durante meu doutorado. Por me amparar em todos os momentos que passei nessa caminhada, por me manter firme para superar as dificuldades e possibilitando a realização da minha tese de doutorado.

Em especial e com muito carinho a minha família, meus pais Alipio e Lucia, meu irmão Bruno, minha cunhada Sâmique e meus sobrinhos Bernardo e Izabel, minha sogra, sogro e cunhado, Marlene, Jarbas e Benedito, vocês são meus maiores exemplos de vida, inspiração e motivação. Obrigado por sempre estarem ao meu lado, me apoiarem e ajudarem a realizar os meus sonhos.

A minha orientadora Profa. Dra. Claudia Pio Ferreira, toda a minha admiração pela excelente profissional, professora e orientadora que a senhora é, agradeço por todos os ensinamentos, correções, conversas, reuniões, motivações, auxílio e confiança.

A minha noiva, Bethina, pelo amor, carinho, amizade, conselhos, paciência, companhia em todos os momentos, por sempre me motivar e acreditar em mim.

Aos meus queridos amigos, Eduardo Ribeiro, Lucas Ragiotto, Thiago Mariotto, Gustavo Tomanick, Roniel Antonio, Janielly Matos, Lara Cardeal, Douglas Santos e Bruno Santos pelos excelentes momentos que compartilhamos, ajudas, risadas e por nossas amizades.

Ao Prof. Dr. Mostafa Adimy pela colaboração em meu projeto.

Aos professores doutores que compõem a banca examinadora deste trabalho, Diego Samuel Rodrigues, Sergio Muniz Oliva Filho, Lucy Takahashi e Olga Vasilleva, agradeço pelas contribuições, sugestões, correções e comentários.

Com muito carinho ao departamento de Bioestatística, pelos seis anos que estive aqui, o meu muito obrigado a todos os professores e funcionários que forneceram um ambiente e suporte excelente durante todos esses anos. Bioestatística

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

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

Resumo

É fato que a circulação simultânea de diferentes sorotipos do vírus da dengue (DENV) em uma região aumenta o número de casos graves da doença (dengue hemorrágica, DH). Embora, na maioria das vezes, a DH ocorra em crianças e adultos durante a segunda infecção por um sorotipo heterólogo, ela também pode ocorrer em lactentes durante a primeira infecção, quando estes são filhos de mães imunes ao vírus da dengue. Duas hipóteses são propostas para explicar a exacerbação da infecção nos casos de DH, ambas associadas a existência de memória imunológica: (i) Anticorpos não neutralizantes se ligam ao DENV formando complexos imunes que facilitam a entrada do vírus nas células-alvo, (ii) Células T com baixa afinidade para o sorotipo predominante levam a um controle sub-ótimo da infecção. Nesse trabalho, exploraremos a hipótese de aprimoramento dependente de anticorpos (caso (i)). Para isso, dois modelos de equações diferenciais ordinárias são propostos e estudados. No primeiro modelo, abordamos a DH em crianças e adultos (resposta imunológica adaptativa). Para isso, consideramos a interação entre as populações de células-alvo, do vírus e dos anticorpos. O estudo analítico mostrou a existência de dois pontos de equilíbrios, o equilíbrio livre da doença e o de persistência da doença. A análise de estabilidade assintótica dos pontos de equilíbrio permitiu a obtenção do número reprodutivo básico \mathcal{R}_0 e mostrou que se $\mathcal{R}_0 < 1$ o equilíbrio livre da doença é estável, e se $\mathcal{R}_0 > 1$ o equilíbrio endêmico é estável. Para discutir a gravidade da doença, consideramos o valor máximo obtido para a população de células infectadas durante a evolução temporal destas, e o instante de tempo em que esse valor máximo é atingido. Observamos que esse tempo corresponde ao momento em que a função de aprimoramento da infecção atinge seu máximo. No segundo modelo, propusemos uma reformulação das funções de neutralização e aprimoramento descritas em [Adimy et al. \(2020\)](#), o qual aborda a DH em lactentes (imunidade passiva). Reproduzimos todos os resultados analíticos e numéricos desse trabalho e verificamos que as novas funções propostas se adequam melhor ao problema. Para análise de sensibilidade, usamos uma técnica diferente da utilizada em [Adimy et al. \(2020\)](#), visto que a função resposta \mathcal{R}_0 é não monotônica com relação aos parâmetros do modelo. Acrescentamos um parâmetro a mais na estimação de parâmetros, a quantidade inicial de vírus, e os novos resultados foram semelhantes, indicando que o modelo não é sensível a mudanças no valor desse parâmetro. As novas funções de neutralização e aprimoramento propostas são de fácil interpretação visto que são baseadas em conceitos de reações químicas.

Palavras-chave: Análise de estabilidade local, DENV 1-4, Anticorpos neutralizantes e de aprimoramento, Casos graves em lactentes.

Abstract

It is a fact that the simultaneous circulation of different serotypes of the dengue virus (DENV) in a region increases the number of severe cases of the disease (dengue hemorrhagic fever, DHF). Although, DHF most often occurs in children and adults infected with a second (heterologous) serotype, it can also occur in infants during primary infection due to the presence of maternal antibodies. Two hypotheses are proposed to explain this increase, both associated with the existence of immunological memory: (i) Non-neutralizing antibodies bind to DENV forming immune complexes that facilitate the entry of the virus into target cells, and (ii) T cells with low affinity for current serotype lead to suboptimal infection control. To explain the exacerbation of infection during secondary infection with heterologous (children and adults) or primary (infants) virus, we considered the hypothesis of antibody-dependent enhancement (case (i)). Two ordinary differential equation models were proposed. In the first model, we considered the interaction between the target cell, virus, and antibody populations. The analytical study showed the existence of two equilibrium points, the disease-free equilibrium and the disease persistence equilibrium (endemic equilibrium). The asymptotic stability analysis of the equilibrium points allowed obtaining the basic reproductive number \mathcal{R}_0 and showed that if $\mathcal{R}_0 < 1$ the disease-free equilibrium is stable, and if $\mathcal{R}_0 > 1$ the endemic equilibrium is stable. To discuss the severity of the disease, we considered the maximum value obtained for the population of infected cells during their temporal evolution and the time instant in which this maximum value is reached. We noticed that this time corresponds to the moment when the infection enhancement function reaches its maximum. For the second model, we proposed a reformulation of the neutralization and enhancement functions described in [Adimy et al. \(2020\)](#). We reproduced all the analytical and numerical results and verified that the new proposed functions were better suited to the problem. For sensitivity analysis, we used a more adequate technique since the response function \mathcal{R}_0 is not monotonic with respect to the model parameters. We added one more parameter in the estimation of parameters, an initial amount of virus, and the new results were similar. The new proposed functions are easily interpreted as they are based on chemical reaction concepts.

Keywords: Local stability analysis, DENV 1-4, Neutralizing and enhancing antibodies, Severe cases in infants.

Lista de figuras

Figura 1	– Mapa de risco para a ocorrência da dengue (CDC; PREVENTION, 2022).	1
Figura 2	– Principais vetores do vírus da dengue, a esquerda, o mosquito <i>Aedes aegypti</i> e a direita, o mosquito <i>Aedes albopictus</i> . A diferença entre eles pode ser vista quando se compara as marcas no tórax, o <i>A. aegypti</i> tem listras em forma de lira, e o <i>A. albopictus</i> tem uma linha reta longitudinal. Disponível em: < http://www.mosquitoalert.com/en/aedes-aegypti-the-yellow-fever-mosquito/ >.	2
Figura 3	– Evolução temporal do número de casos reportados e mortes por dengue, e ano de entrada (ou reemergência) de cada sorotipo de DENV no Brasil. Figura retirada de Nunes et al. (2019).	3
Figura 4	– Incidência por faixa etária de DF, DH e DSS. Em (A) indivíduos < 20 anos e em (B) crianças (< 2 anos) nascidas de mães imunes à dengue. Figura retirada de Hubert, Halstead et al. (2009).	4
Figura 5	– Comportamento das funções de neutralização e de aprimoramento em experimentos <i>in vitro</i> . Figura retirada de Dowd e Pierson (2011).	11
Figura 6	– Comportamento das funções de aprimoramento $E(\bar{A}_1)$ e de neutralização $N(\bar{A}_2)$ em função da concentração de anticorpos \bar{A}_1 e \bar{A}_2 para diferentes valores de n (parâmetro da função de Hill).	12
Figura 7	– Evolução temporal das populações de (a) anticorpos, (b) células-alvo suscetíveis (X) e infectadas (Y) e (c) vírus. Em (d) as funções de aprimoramento $E(A_1(t))$ e de neutralização $N(A_2(t))$. A linha tracejada corresponde ao limite para detecção do vírus. Figura retirada de Camargo et al. (2021).	24
Figura 8	– Em (a) temos o valor máximo da célula infectada (Y_M) e o momento em que esse máximo ocorre (t_M) em função de α_1 , e em (b) Y_M e t_M em função de α_2 . Figura retirada de Camargo et al. (2021).	24
Figura 9	– Em (a) temos o valor máximo das células infectadas e o momento em que esse máximo ocorre (t_M) versus $A_1(0)$, e em (b) \mathcal{R}_0 versus $\bar{\Lambda}_1/\gamma_A$, com $\bar{\Lambda}_1 = \Lambda_1/\theta_1$. As linhas tracejadas indicam os valores de $\mathcal{R}_0 = 26, 23$ e $\mathcal{R}_0 = 1$. Figura retirada de Camargo et al. (2021).	25
Figura 10	– Análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0 aos parâmetros do modelo. Índices de sensibilidade com valor menor que o <i>dummy</i> não são significativos. Figura retirada de Camargo et al. (2021).	26
Figura 11	– Evolução temporal das populações de (a) anticorpos, (b) células-alvo suscetíveis ($x = \gamma_X X/\Omega$) e infectadas ($y = \gamma_Y Y/\Omega$), (c) vírus. Em (d) evolução temporal das funções de aprimoramento $E(A)$ e de neutralização $N(A)$. A linha tracejada corresponde ao limite de detecção do vírus.	36

Figura 12 – Análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0^L aos parâmetros do modelo. O parâmetro Q_1 é Ω/γ_X . Índices de sensibilidade com valor menor que o <i>dummy</i> não são significativos.	37
Figura 13 – Fluxograma do algoritmo genético.	38
Figura 14 – Representação de um indivíduo no AG.	38
Figura 15 – Cruzamento com ponto de corte igual a 3.	40
Figura 16 – Evolução temporal dos 50% menores valores de resíduo.	41
Figura 17 – Relação entre os tempos reais e estimados pelo modelo matemático para a ocorrência de DH em bebês. Quanto mais próximos os pontos azuis e vermelhos estiverem da reta $y = x$, melhor o ajuste do modelo aos dados. . .	41
Figura 18 – Sensibilidade da função resíduo as variações nos parâmetros ótimos. As linhas tracejadas evidenciam a melhor solução obtida pelo AG.	43
Figura 19 – Comportamento do \mathcal{R}_0 em função da concentração (em equilíbrio) da quantidade de anticorpos A_1 (proveniente da primeira infecção).	49
Figura 20 – Evolução temporal das populações de anticorpos neutralizantes (A_2) e não neutralizantes (A_1), células suscetíveis (X) e infectadas (Y), vírus (V), e também das funções de aprimoramento E e de neutralização N	50
Figura 21 – \mathcal{R}_0 versus $\log_{10} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A} + 10 \right)$. As linhas tracejadas são, respectivamente, os limites do \mathcal{R}_0 quando $\frac{\Lambda}{\gamma_A}$ tende a zero ou ao infinito.	56

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros do modelo, com descrição, faixa de valores, unidades e referências.	11
Tabela 2 – Parâmetros do modelo, descrição, faixa de valores, unidades e referências. .	29
Tabela 3 – Dados retirados de Kliks et al. (1988) referentes a quantidade de anticorpos maternos medidos no cordão umbilical dos bebês nascidos de mães imunes ao vírus da dengue e instante de tempo (mês medido desde o nascimento do bebê) de ocorrência da dengue hemorrágica nestes bebês.	39

Lista de abreviaturas e siglas

DF	Dengue Febril
DH	Dengue Hemorrágica
DSS	Síndrome do Choque da Dengue
DENV	Vírus da Dengue
ADE	Aprimoramento dependente de anticorpos
eFAST	<i>Extended Fourier Amplitude Sensitivity Test</i>
RK4	Runge-Kutta de 4º ordem

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	7
3	DENGUE GRAVE EM CRIANÇAS E ADULTOS	8
3.1	Existência e positividade das soluções	12
3.2	Estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio	15
3.2.1	Equilíbrio livre da infecção e número reprodutivo básico \mathcal{R}_0	15
3.2.2	Equilíbrio endêmico	17
3.3	Resultados numéricos	23
3.4	Discussão	26
3.5	Conclusão	27
4	DENGUE GRAVE EM LACTENTES	28
4.1	Existência e positividade das soluções	29
4.2	Estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio	31
4.2.1	Equilíbrio livre da infecção e número reprodutivo básico \mathcal{R}_0	32
4.2.2	Equilíbrio endêmico	33
4.3	Resultados numéricos	35
4.4	Discussão	43
4.5	Conclusão	44
5	COMPETIÇÃO DIRETA ENTRE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES E NÃO NEUTRALIZANTES	45
5.1	Abordagem 1	45
5.2	Abordagem 2	53
5.3	Conclusão	56
	Referências	58

1 Introdução

A dengue é um problema de saúde mundial que afeta principalmente as regiões de clima tropical e subtropical, onde os fatores abióticos¹, como chuva e temperatura, promovem uma explosão no número de vetores, em função do encurtamento do ciclo de vida do vetor e do aumento da sobrevivência deste (Figura 1). O fato de somente os humanos poderem desenvolver a doença e a necessidade de um vetor para transmiti-la, conferem à dengue sua característica de doença urbana e semi-urbana, cujos surtos são enormes em áreas altamente populosas que oferecem todas as condições ambientais, como criadores artificiais, para a estabelecimento e persistência dos mosquitos (CHEN; VASILAKIS, 2011).

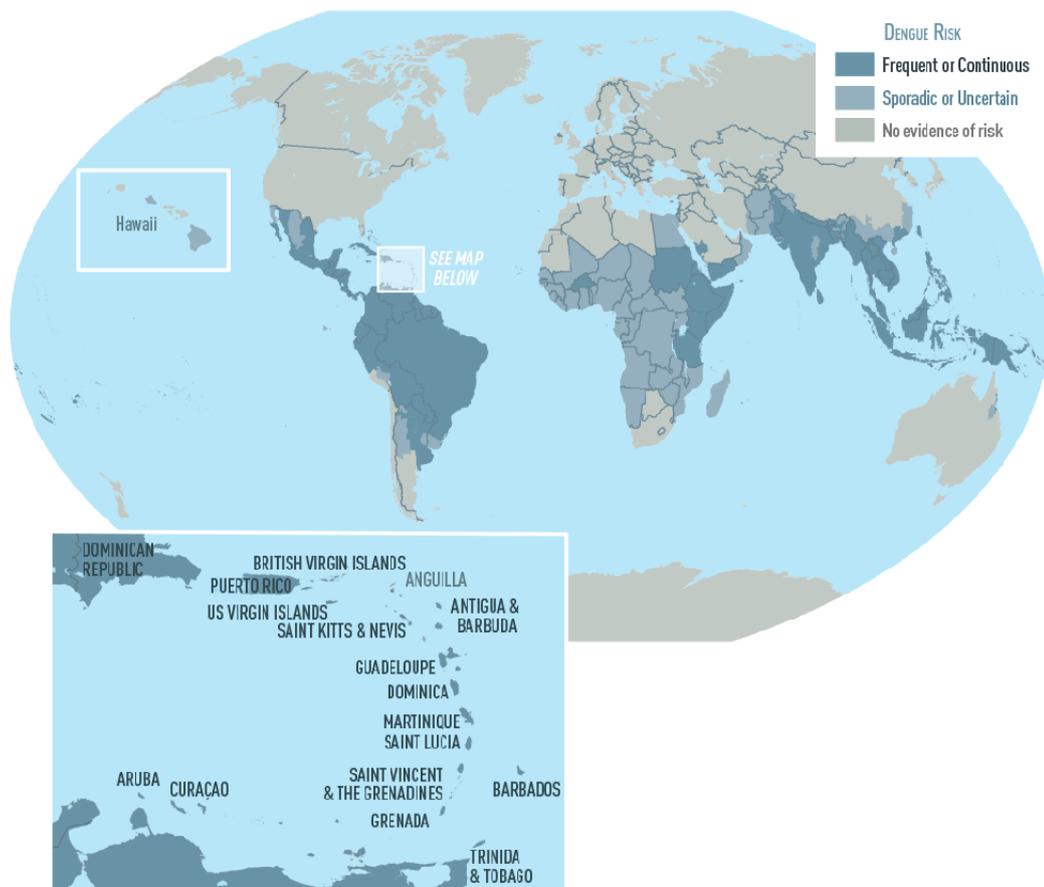


Figura 1 – Mapa de risco para a ocorrência da dengue (CDC; PREVENTION, 2022).

¹ Todas as influências que os seres vivos possam receber em um ecossistema.

O principal vetor na Europa e na Ásia é o *Aedes albopictus* e nas Américas é o *Aedes aegypti* (KAMAL et al., 2018) (Figura 2). O aumento da mobilidade humana e o aquecimento global coloca em risco metade da população mundial (GUBLER, 2011; ORGANIZATION et al., 2014).



Figura 2 – Principais vetores do vírus da dengue, a esquerda, o mosquito *Aedes aegypti* e a direita, o mosquito *Aedes albopictus*. A diferença entre eles pode ser vista quando se compara as marcas no tórax, o *A. aegypti* tem listras em forma de lira, e o *A. albopictus* tem uma linha reta longitudinal. Disponível em: <<http://www.mosquitoalert.com/en/aedes-aegypti-the-yellow-fever-mosquito/>>.

Os *Aedes* são espécies simpátricas² que apresentam atividade hematófaga³. O *Aedes aegypti* é considerado um mosquito urbano, com comportamento endofílico⁴, antropofílico⁵ e atividades diurnas. Frequentemente, usa criadouros artificiais para oviposição (GUBLER, 2011). Já o *Aedes albopictus* tem hábitos silvestres, sendo encontrado mais em áreas rurais e suburbanas. Com comportamento exofágico⁶, não tem preferência pelo sangue humano e se alimenta com frequência em outros animais vertebrados. Sua capacidade de exploração de criadouros naturais o torna um potencial vetor de arbovírus enzoóticos (SANTOS et al., 2020). Ambos os mosquitos podem passar o inverno na fase de ovo (diapausa ou quiescência), o que lhes permite sobreviver quando as condições ambientais são desfavoráveis (REINHOLD; LAZZARI; LAHONDÈRE, 2018).

Apesar de todos os esforços realizados nos últimos anos, ainda não existe um tratamento específico para a dengue, assim como uma vacina comercial eficaz e acessível (PROMPETCHARA et al., 2019). Portanto, os métodos de controle da doença focam a população de vetores, e incluem métodos tradicionais, como aplicações de adulticidas, larvicidas e remoção de criadouros (YANG; FERREIRA, 2008), e biológicos, como a liberação de mosquito infectado com *Wolbachia*, a técnica de inseto estéril, predadores de mosquitos e microrganismos entomopato-

² É a diversidade genética de várias populações que habitam a mesma região geográfica.

³ Grupo de animais ou parasitas que se alimentam de sangue.

⁴ Característica do mosquito em buscar o interior das casas para se abrigar e alimentar do sangue das pessoas.

⁵ Adjetivo de um ser que parasita ou infecta o ser humano.

⁶ Característica do mosquito em buscar o exterior das casas para se abrigar e alimentar do sangue das pessoas.

gênicos⁸ (BENELLI; JEFFRIES; WALKER, 2016; HUANG; HIGGS; VANLANDINGHAM, 2017; FERREIRA, 2019).

Durante a infecção, uma ampla gama de sintomas são observados, resultando numa classificação dos casos mais leve como dengue febril (DF) e dos casos mais severos como dengue hemorrágica (DH) e síndrome do choque da dengue (DSS). A circulação simultânea de diferentes sorotipos de vírus da dengue (DENV) em uma região aumenta o número de casos graves de dengue. Por isso, principalmente na Ásia e na América Latina, o número de hospitalizações e óbitos de crianças e adultos vem aumentando nos últimos anos (NUNES et al., 2019). Figura 3 mostra a evolução temporal do número de casos reportados e mortes por dengue. Observe que a medida que os diferentes sorotipos foram introduzidos e passaram a circular simultaneamente, o número de casos reportados e mortes aumentou.

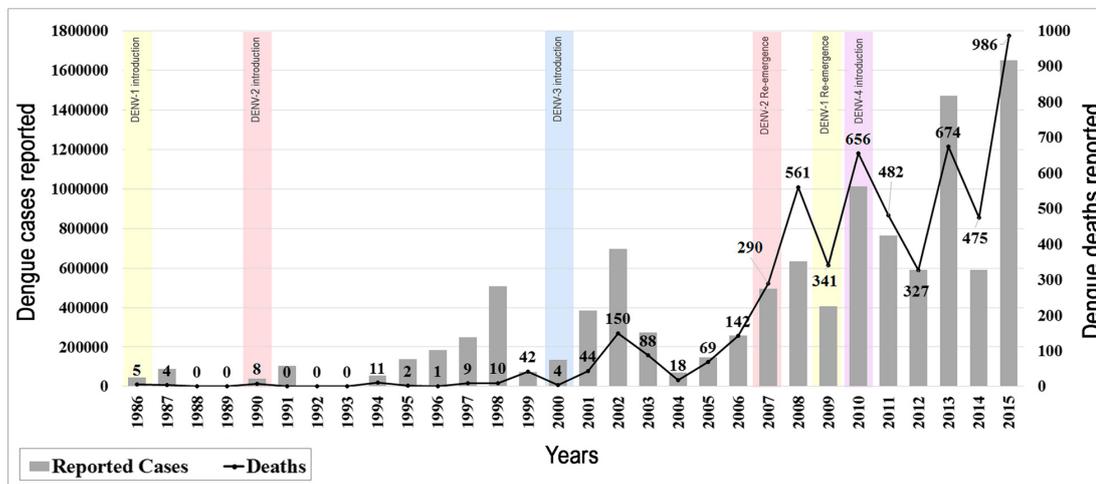


Figura 3 – Evolução temporal do número de casos reportados e mortes por dengue, e ano de entrada (ou reemergência) de cada sorotipo de DENV no Brasil. Figura retida de Nunes et al. (2019).

Embora, na maioria das vezes, a DH ocorra em crianças e adultos infectados por um segundo sorotipo (heterólogo) da DENV, ela também pode ocorrer em lactentes durante a infecção primária, e está associada à presença de anticorpos maternos transferidos verticalmente de mães imunes ao DENV (JAIN; CHATURVEDI, 2010; CHAU et al., 2009; PALMEIRA et al., 2011). Figura 4 ilustra o comportamento bimodal da incidência da dengue em função da faixa etária, um primeiro pico antes do primeiro ano (lactentes nascidos de mães imunes a dengue) e um segundo pico entre 6 e 8 anos. A DF está indicado pela cor branca, a DH pela cor cinza e a DSS pela cor preta. Figura 4 B, é uma ampliação dos dois primeiros anos de vida da criança (escala em meses) ilustrando a incidência da dengue DH/DSS nesses indivíduos (lactentes).

⁸ São microrganismos que causam doenças em insetos.

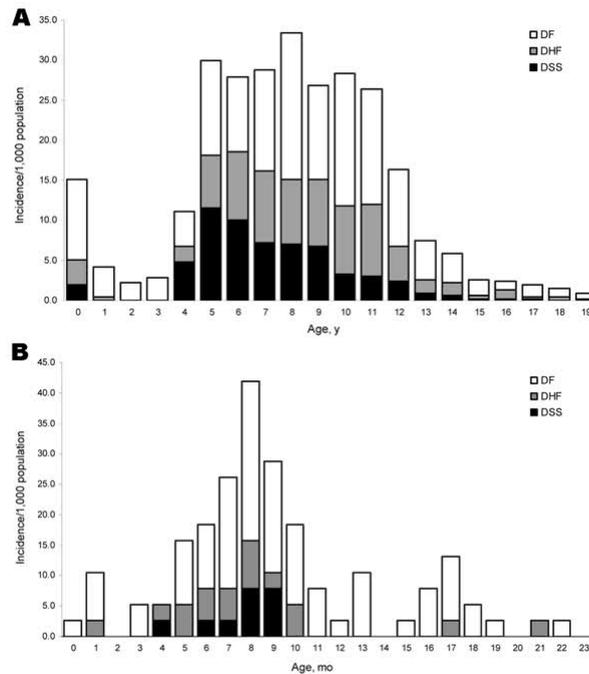


Figura 4 – Incidência por faixa etária de DF, DH e DSS. Em (A) indivíduos < 20 anos e em (B) crianças (< 2 anos) nascidas de mães imunes à dengue. Figura retirada de [Hubert, Halstead et al. \(2009\)](#).

Duas hipóteses são propostas para explicar a gravidade observada nas infecções secundárias por dengue, ambas associadas a existência de memória imunológica gerada durante a infecção primária:

1. Anticorpos não neutralizantes provenientes da infecção primária (células B de memória), não conseguem neutralizar o novo vírus da dengue (heterólogo) e se ligam a ele formando complexos imunes que facilitam a entrada do vírus nas células-alvo, monócitos e macrófagos, portadoras dos receptores $Fc\gamma R$. Com isso, mais células são infectadas, a produção do vírus aumenta, resultando na forma mais grave da doença ([NIKIN-BEERS; CIUPE, 2015](#)). Este fenômeno é denominado aprimoramento dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement, ADE*) ([GONCALVEZ et al., 2007](#); [GUZMAN et al., 2010](#); [WAHALA; SILVA, 2011](#); [HALSTEAD, 2014](#)).
2. Células T (de memória) ativadas durante a infecção aguda pelo DENV apresentam reatividade cruzada com baixa afinidade para o sorotipo atual, levando a um controle sub-ótimo da infecção e da patogênese da doença (*original T cell antigenic sin*) ([NGONO; SHRESTA, 2019](#)).

Infecções primárias graves em lactantes só podem ser explicadas pela presença de anticorpo materno (caso 1). Estes anticorpos desempenham uma papel fundamental na vida do lactente, conferindo proteção durante os primeiros meses de vida, mas em seguida, a medida que seus níveis séricos diminuem, esses mesmos anticorpos aumentam a chance de ocorrer casos

graves de dengue (ADE). Diversos modelos matemáticos foram desenvolvidos para analisar a contribuição da resposta imunológica inata e adaptativa (humoral e celular) na dinâmica viral e para explorar as duas hipóteses por trás do desenvolvimento de casos graves de dengue. Comentaremos alguns deles.

Em [Nuraini et al. \(2009\)](#) e [Clapham et al. \(2014\)](#), os autores consideraram a interação entre vírus livres, células-alvo infectadas e não infectadas e células imunes, diferindo somente nas formas funcionais usadas para modelar a infectividade viral, a depuração viral e a dinâmica das células imunes. Em ambos os modelos, apenas as células imunes (células T) desempenham um papel protetor, eliminando as células infectadas. Em particular, em [Clapham et al. \(2014\)](#), o modelo foi ajustado a dados de pacientes, o que permitiu concluir que as diferenças (na dinâmica viral) entre as infecções primárias e secundárias podem ser explicadas por uma maior taxa de infectividade nas infecções secundárias. Este resultado é consistente com a evidência do aumento da infectividade viral como resultado de níveis aumentados de anticorpos não neutralizantes durante a infecção secundária com vírus heterólogo.

Em [Gujarati e Ambika \(2014\)](#), os autores propuseram dois modelos, um para a infecção primária e outro para a infecção secundária (vírus heterólogo). Em ambos os casos, modelos de equações diferenciais com retardo foram utilizados para descrever a interação entre vírus livres, células infectadas e não infectadas, células B e anticorpos (protetores e de aprimoramento). O atraso temporal é colocado nas populações de anticorpos, as quais são geradas por células B. Os resultados numéricos concordam qualitativamente com dados clínicos de pacientes (contagem de anticorpos) com infecções primárias e secundárias por DENV.

[Nikin-Beers e Ciupe \(2015\)](#) propõem-se um modelo matemático para descrever a dinâmica do vírus-hospedeiro durante infecções primárias e secundárias por dengue. O modelo é ajustado a dados publicados em [Wang et al. \(2006\)](#) e discute o papel dos anticorpos de reação cruzada durante infecções secundárias heterólogas. Os autores mostraram que a neutralização e a exacerbação da infecção são importantes na eliminação do vírus e concluem que os anticorpos de reação cruzada podem ser responsáveis pela ocorrência da DH.

[Ben-Shachar e Koelle \(2015\)](#) descreveram como a interação do sistema imunológico (células T) com o vírus da dengue pode levar ao aumento da produção de citocinas e a um aumento do risco de doença grave. Em [Clapham et al. \(2016\)](#), o momento (tempo) e a magnitude do crescimento e declínio dos níveis de vírus e anticorpos em pacientes infectados são consistentes com os anticorpos desempenhando um papel fundamental no controle da infecção. Nesse trabalho, os autores ajustaram dados coletados de pacientes a um modelo matemático que reproduz a dinâmica de replicação do vírus em um indivíduo infectado e a resposta humoral no controle da replicação viral. Os resultados obtidos nesse estudo mostram-se úteis na avaliação de potenciais medicamentos antivirais e vacinas.

[Nikin-Beers e Ciupe \(2017\)](#) propuseram um modelo de equação diferencial com atraso que modela a imunidade cruzada (via células T) e discute a implicação dessa na gravidade da

doença. O atraso modela o tempo de maturação das células T. Os autores ajustaram o modelo a dados publicados de pacientes e concluíram que as respostas imunes celulares de reação cruzada podem estar presentes e serem responsáveis pelo desencadeamento de casos graves durante infecções heterólogas.

Sasmal, Dong e Takeuchi (2017) consideraram um modelo matemático para a infecção primária considerando células infectadas e não infectadas, vírus e imunidade adaptativa mediada por células T. Além disso, o modelo considera explicitamente citocinas e anticorpos. Os autores mostraram que o valor de \mathcal{R}_0 está correlacionado com o tratamento antiviral, o qual pode reduzir o valor de \mathcal{R}_0 e controlar a infecção.

Gómez e Yang (2018) desenvolveram um modelo matemático para descrever o papel do ADE na infecção secundária pelo DENV. Para isso, os autores assumem que anticorpos específicos para a infecção primária do vírus da dengue são produzidos por células de memória imunológica durante a infecção secundária heteróloga, levando a possível ocorrência da DH.

Nos artigos Clapham et al. (2014), Clapham et al. (2016) e Adimy et al. (2020) foram discutidos os limiares para eliminação do vírus (valor de \mathcal{R}_0), a probabilidade de ocorrência de ADE, e a importância dos parâmetros do modelo, como aptidão do vírus e o estado imunológico do indivíduo, no desfecho da doença. Além disso, ajustando os modelos aos dados de quantidade de vírus de RNA e de anticorpos, vários aspectos da resposta humoral foram discutidos.

Embora as referências citadas nesta seção tenham abordado o fenômeno de ADE usando modelagem matemática, nenhuma forneceu explicitamente os mecanismos pelos quais ocorre o aprimoramento e a neutralização do vírus por anticorpos, tema esse abordado no texto apresentado a seguir.

Por último, descrevo as atividades acadêmicas desenvolvidas durante o período de 02/2019 a 02/2023, relativo ao meu doutorado. Participei, com apresentação de trabalho, nos eventos: XXXIX Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC/2019) (CAMARGO et al., 2020), XL Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC/2021) (CAMARGO; FERREIRA, 2021) e XLI Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional (CNMAC/2022) (CAMARGO; FERREIRA, 2022). Parte dos resultados descritos nessa tese está publicado em Camargo et al. (2021).

2 Objetivos

Os objetivos do nosso estudo são (1) estudar a interação entre o vírus livre, células suscetíveis e anticorpos (neutralizantes e de aprimoramento) durante a infecção secundária por um sorotipo heterólogo; (2) visitar o modelo de [Adimy et al. \(2020\)](#), reformulando as funções de aprimoramento e de neutralização, e investigar a ocorrência de DH em lactentes nascidos de mães imunes à dengue, durante a infecção primária pelo DENV.

Exploramos, em ambos os modelos, a hipótese de ADE que é a teoria mais amplamente aceita para explicar casos clínicos graves de dengue ([WAHALA; SILVA, 2011](#)). A novidade do nosso estudo está nas funções de interação entre as populações de vírus, células e anticorpo, as quais são inspiradas em conceitos de reações químicas.

3 Dengue grave em crianças e adultos

Baseado no modelo de [Adimy et al. \(2020\)](#) e no conhecimento da resposta imune contra o vírus da dengue sob a hipótese de aprimoramento dependente de anticorpos (ADE), um modelo de equações diferenciais ordinárias não-lineares é proposto para investigar a interação entre o vírus da dengue, as células alvo (não infectadas e infectadas) e os anticorpos (neutralizantes e não neutralizantes) durante a segunda infecção (heteróloga) por DENV.

No modelo, os anticorpos de reação cruzada (não neutralizantes) A_1 são produzidos pelas células plasmáticas a uma taxa constante Λ_1 , e morrem a uma taxa de morte natural γ_A . Essa população também aumenta proporcionalmente à presença de células infectadas Y a uma taxa α_1 sendo consumida quando ligada ao vírus V a uma taxa η_1 (complexo vírus-anticorpo). Os anticorpos neutralizantes A_2 são gerados devido à presença das células infectadas a uma taxa α_2 , morrem a uma taxa de mortalidade natural γ_A , e diminuem quando ligados ao vírus (complexo vírus-anticorpo) a uma taxa η_2 .

A população do vírus livre V é produzida a uma taxa Φ devido à presença de células infectadas Y . Quando os anticorpos A_1 e A_2 , se ligam ao receptor do vírus V , o vírus não é mais livre a uma taxa ξ_1 e ξ_2 , respectivamente (complexo vírus-anticorpo). Além disso, a população do vírus V tem uma taxa de morte natural γ_V .

As células-alvo suscetíveis X são produzidas a uma taxa Ω , têm taxa de morte natural γ_X e se tornam infectadas pelo vírus V a taxas β_1 e β_2 . As células infectadas Y são geradas a partir da infecção de células suscetíveis X e morrem a uma taxa $\gamma_Y \geq \gamma_X$. A interação entre vírus, célula saudável e anticorpo é modelada por funções que serão descritas a seguir.

A função de neutralização é definida a partir da reação química ([SANTILLÁN, 2008](#)):



em que n moléculas do ligante L se ligam simultaneamente ao receptor R .

Quando a reação química (3.1) entra em equilíbrio:

$$k^- [R][L]^n = k^+ [R_{nL}] \quad \Rightarrow \quad K = \frac{[reagentes]}{[produto]} = \frac{[R][L]^n}{[R_{nL}]},$$

sendo $K = \frac{k^+}{k^-}$, a constante de dissociação da reação, e $[\cdot]$ a concentração de espécie química.

Dado que o número de receptores são constantes (e diferente para cada vírus) temos que:

$$[R] + [R_{nL}] = [R_{\text{total}}],$$

e podemos escrever as frações das moléculas ocupadas como sendo

$$N = \frac{[R_{nL}]}{[R] + [R_{nL}]} = \frac{\frac{[R][L]^n}{K}}{[R] + \frac{[R][L]^n}{K}} = \frac{[L]^n}{K + [L]^n}. \quad (3.2)$$

Supondo que a concentração de anticorpos neutralizantes A_2 é diretamente proporcional a concentração de moléculas L , ou seja,

$$A_2 = k[L]$$

e substituindo a expressão de A_2 na equação (3.2), obtemos:

$$N = \frac{\left(\frac{A_2}{k}\right)^n}{K + \left(\frac{A_2}{k}\right)^n} = \frac{A_2^n}{k^n K + A_2^n}.$$

Definindo

$$\theta_2 = k \sqrt[n]{K},$$

obtemos:

$$N(A_2) = \frac{A_2^n}{\theta_2^n + A_2^n}, \quad (3.3)$$

e podemos interpretar N como sendo a probabilidade de um vírus ser neutralizado pelo anticorpo A_2 . Por outro lado, a probabilidade de um vírus não ser neutralizado pelo anticorpo A_2 é dada por:

$$N_0 = 1 - N(A_2) = \frac{\theta_2^n}{\theta_2^n + A_2^n}. \quad (3.4)$$

Entretanto, nem todos os anticorpos que se ligam ao vírus conseguem neutralizá-lo, devido à baixa afinidade. Para lidar com este fenômeno, consideramos um estado intermediário de reação química no qual as frações das moléculas ocupadas pelos anticorpos pré-existentes A_1 são modeladas pela função de Hill, portanto:

$$E = \frac{[R_{pL}]}{[R] + [R_{nL}]} = \frac{[L]^p}{K + [L]^n} = \frac{k^{n-p} A_1^p}{k^n K + A_1^n},$$

com $A_1 = k[L]$.

Definindo arbitrariamente $\theta_1 = k \sqrt[n]{K}$ e $C = K^{\frac{p-n}{n}} = 1$ (esses valores serão multiplicados depois pelas taxas de infecção), E é dado por:

$$E = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^p}{\theta_1^n + A_1^n} \quad \text{com} \quad 0 \leq p \leq n. \quad (3.5)$$

Portanto, a interação entre vírus V , célula saudável X e anticorpo é modelada por $E(A_1)V$ (aprimoramento da infecção) ou $N(A_2)$ (neutralização da infecção).

O modelo é descrito por:

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = \Lambda_1 + \alpha_1 Y - \gamma_A A_1 - \eta_1 A_1 V \\ \frac{dA_2}{dt} = \alpha_2 Y - \gamma_A A_2 - \eta_2 A_2 V \\ \frac{dX}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \beta_1 E(A_1) V X - \beta_2 N_0(A_2) V X, \\ \frac{dY}{dt} = \beta_1 E(A_1) V X + \beta_2 N_0(A_2) V X - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - \xi_1 A_1 V - \xi_2 A_2 V - \gamma_V V \end{cases} \quad (3.6)$$

e podemos identificar as funções de aprimoramento E e neutralização de vírus N

$$E(A_1) = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^p}{\theta_1^n + A_1^n} \quad \text{e} \quad N(A_2) = \frac{A_2^n}{\theta_2^n + A_2^n} \quad \text{com} \quad N_0(A_2) = 1 - N(A_2). \quad (3.7)$$

A Tabela 1 sumariza os parâmetros do modelo (3.6), traz as descrições, faixa de valores, unidades, e referências bibliográficas utilizadas. Na Figura 6 podemos observar o comportamento das funções de aprimoramento $E(\bar{A}_1)$ e neutralização $N(\bar{A}_2)$ em função da concentração dos anticorpos \bar{A}_1 e \bar{A}_2 . Consideramos os seguintes valores para os parâmetros: $p = 1,75$ e $n = \{2; 2,5; 3; 5; 7\}$, com

$$E(\bar{A}_1) = \frac{\bar{A}_1^p}{\bar{A}_1^n + 1} \quad \text{e} \quad N(\bar{A}_2) = \frac{\bar{A}_2^n}{\bar{A}_2^n + 1} \quad \text{e} \quad \bar{A}_i = \frac{A_i}{\theta_i} \quad \text{com} \quad i = \{1, 2\}.$$

Observe que, para valores de n próximo aos de p , as curvas obtidas para $E(\bar{A}_1)$ diferem do comportamento da função de aprimoramento descrita na literatura (ver Figura 5 retida de Dowd e Pierson (2011)). Então, escolhemos, arbitrariamente, o valor de p como sendo $p = n/2$, de maneira a obter um comportamento para a função de aprimoramento similar ao observado na literatura.

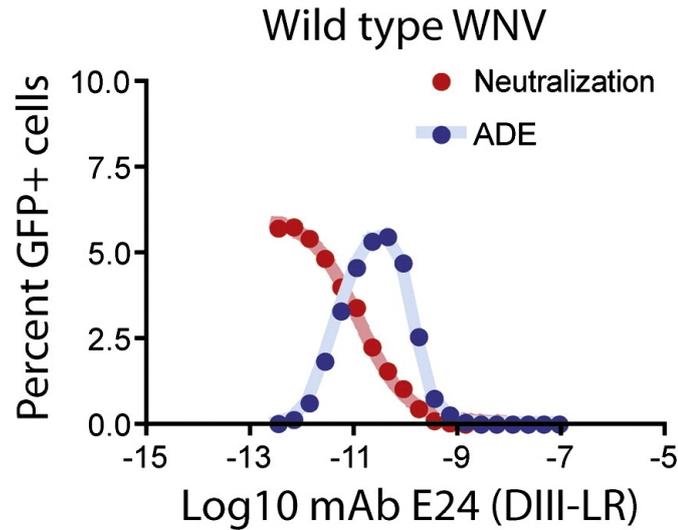


Figura 5 – Comportamento das funções de neutralização e de aprimoramento em experimentos *in vitro*. Figura retirada de Dowd e Pierson (2011).

Tabela 1 – Parâmetros do modelo, com descrição, faixa de valores, unidades e referências.

Parâmetros	Descrição	Faixa de valores e unidades	Referência
Λ_1	Taxa de produção de anticorpos por células plasmáticas	$(0 - 12) \times 10^6$ [mol] [ml] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[1, 2]
α_1, α_2	Taxas de produção de anticorpos induzida por Y	$(0.5 - 6) \times 10^{-5}$ [mol] [células] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[1, 5, 6]
$\log(2)\gamma_A^{-1}$	Meia-vida dos anticorpos	$(0.014 - 1.5) \times 10^3$ [dias]	[1, 5, 6]
η_1, η_2	Taxa de consumo de A_1, A_2 devido à formação do complexo anticorpo-vírus	$(0.09 - 1) \times 10^{-8}$ [ml] [RNA cópias] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[7, 8]
Ω	Taxa de produção de células suscetíveis	$4 \times 10^3 - 17.5 \times 10^6$ [células] [ml] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[9, 10, 11, 12]
$\log(2)\gamma_X^{-1} \log(2)\gamma_Y^{-1}$	Meia-vida das células alvo	1 - 30 [dias]	[15, 16]
Φ	Taxa de produção de partículas virais	$10^4 - 10^7$ [RNA cópias] [células] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[5, 10, 14]
$\log(2)\gamma_V^{-1}$	Meia-vida de partículas virais	$(2.5 - 17.2) \times 24^{-1}$ [dias]	[15, 16]
β_1, β_2	Taxa de infecção de X	$10^{-10} - 10^{-8}$ [ml][RNA cópias] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[10, 17]
ξ_1, ξ_2	Taxa de consumo de V devido à formação do complexo anticorpo-vírus	0,07 - 0,90 [ml] [mol] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[7, 16, 18]
θ_1, θ_2	Concentração de anticorpos quando a ocupação do receptor do vírus é 50%	$10^2 - 10^8$ [mol] [ml] ⁻¹	[16, 19]
n, p	Coefficiente de Hill	$n = 3, 1 < p < n$	[20, 21]

[1] (KLIKS et al., 1988), [2] (KATZELNICK et al., 2017), [3] (UZMAN, 2003), [4] (SIMMONS et al., 2007), [5] (CHAU et al., 2009), [6] (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008), [7] (NIKIN-BEERS; CIUPE, 2015), [8] (SASMAL; DONG; TAKEUCHI, 2017), [9] (GONZALEZ-MEJIA; DOSEFF, 2009), [10] (CLAPHAM et al., 2014), [11] (MURPHY, 2014), [12] (ALBERTS et al., 2010), [13] (FURTH; COHN, 1968), [14] (COLOGNA; RICO-HESSE, 2003), [15] (SITHISARN et al., 2003), [16] (DOWD et al., 2014), [17] (ADIMY et al., 2020), [18] (WANG et al., 2006), [19] (BELTRAMELLO et al., 2010), [20] (SANTILLÁN, 2008), [21] (Jonsson; Rantzer; Murray, 2014). ([mol] = [moléculas]).

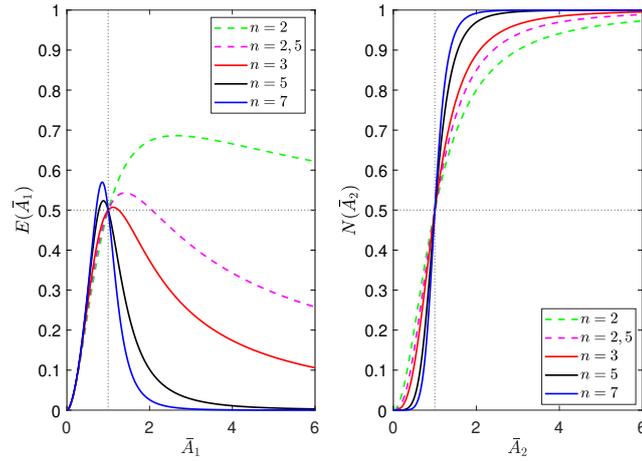


Figura 6 – Comportamento das funções de aprimoramento $E(\bar{A}_1)$ e de neutralização $N(\bar{A}_2)$ em função da concentração de anticorpos \bar{A}_1 e \bar{A}_2 para diferentes valores de n (parâmetro da função de Hill).

3.1 Existência e positividade das soluções

O próximo resultado prova a existência, positividade e limitação das soluções do sistema (3.6) no intervalo de tempo $[0, +\infty)$ dadas as condições iniciais para as variáveis do modelo não negativas:

$$A_1(0) = A_{1_0} \quad A_2(0) = A_{2_0}, \quad X(0) = X_0, \quad Y(0) = Y_0 \quad \text{e} \quad V(0) = V_0. \quad (3.8)$$

Proposição 3.1. *As soluções do sistema (3.6) sujeitas às condições iniciais (3.8) são não negativas e limitadas no intervalo $[0, +\infty)$.*

Demonstração. Inicialmente, mostraremos, que as soluções do sistema (3.6) são não negativas em seus intervalos de existência. Note que o resultado da proposição 3.1 garante também a existência e unicidade da solução no intervalo $[0, +\infty)$.

Suponha que, todas as variáveis do modelo (dados por A_1, A_2, X, Y, V) são positivas em $(0, b)$. Então, $\forall t \in [0, b)$

$$\frac{dY}{dt} = \beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} A_1^p}{A_1^n + \theta_1^n} V X + \beta_2 \frac{\theta_2^n}{A_2^n + \theta_2^n} V X - \gamma_Y Y \geq -\gamma_Y Y, \quad (3.9)$$

de modo que, $Y(t) \geq Y_0 e^{-\gamma_Y t} > 0$, Portanto, Y é não negativa no intervalo $[0, b)$.

Substituindo $X = 0$ na equação diferencial de X no sistema (3.6), temos que, $X' = \Omega > 0$. Portanto, X é não negativa no intervalo $[0, b)$.

Substituindo $V = 0$ na última equação do sistema (3.6), obtemos:

$$\frac{dV}{dt} = \Phi Y > 0,$$

como Y é não negativa no intervalo $[0, b)$, portanto, V também é não negativa no intervalo $[0, b)$.

Note que, $Y(t) > 0$ para todo $b > t \geq 0$ e $\alpha_2 Y > 0$. Substituindo $A_2 = 0$ na segunda equação do sistema (3.6), observe que, $A_2' = \alpha_2 Y > 0$, ou seja, A_2 é não negativo no intervalo $[0, b)$.

Por fim, observe que $Y(t) > 0$ para todo $b > t \geq 0$, $\alpha_1 Y > 0$ e $\Lambda_1 > 0$. Então, substituindo $A_1 = 0$ na primeira equação do sistema (3.6), obtemos

$$\frac{dA_1}{dt} = \Lambda_1 + \alpha_1 Y > 0,$$

portanto, A_1 é não negativo no intervalo $[0, b)$.

Assim, provamos que todas as variáveis do sistema (3.6) associadas as condições iniciais em (3.8) são não negativas no intervalo $[0, b)$ com $b = +\infty$. Mostraremos agora que as soluções são limitadas em seus intervalos de existência.

Somando as equações diferenciais para X e Y obtemos:

$$\frac{d(X + Y)}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \gamma_Y Y \leq \Omega - \gamma(X + Y), \quad \text{com } \gamma = \min\{\gamma_X, \gamma_Y\}.$$

Então,

$$0 \leq (X(t) + Y(t)) \leq (X_0 + Y_0)e^{-\gamma t} + \frac{\Omega}{\gamma}(1 - e^{-\gamma t}),$$

isso implica que,

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} (X(t) + Y(t)) \leq \frac{\Omega}{\gamma}.$$

Logo, X e Y são limitadas.

A última equação de (3.6) e a não negatividade de A_1 e A_2 implicam que

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \Phi Y - \xi_1 A_1 V - \xi_2 A_2 V - \gamma_V V \\ &\leq \Phi Y - \gamma_V V \\ &\leq \Phi \bar{Y} - \gamma_V V, \end{aligned}$$

em que

$$\bar{Y} = \sup_{0 \leq s < +\infty} Y(s).$$

Logo,

$$0 \leq V(t) \leq \frac{\Phi \bar{Y}}{\gamma_V} + \left(V_0 - \frac{\Phi \bar{Y}}{\gamma_V} \right) e^{-\gamma_V t},$$

e

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) \leq \frac{\Phi \bar{Y}}{\gamma_V},$$

consequentemente, V é limitada.

Usando o resultado que V é não negativo e limitado, a segunda equação do sistema (3.6) implica que

$$\begin{aligned}\frac{dA_2}{dt} &= \alpha_2 Y - \gamma_A A_2 - \eta_2 A_2 V \\ &\leq \alpha_2 \bar{Y} - \left(\gamma_A + \eta_2 \frac{\Phi \bar{Y}}{\gamma_V} \right) A_2,\end{aligned}$$

com

$$\bar{Y} = \sup_{0 \leq s < +\infty} Y(s).$$

Logo

$$0 \leq A_2(t) \leq \frac{\alpha_2 \bar{Y} \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_2 \Phi \bar{Y}} + \left(A_2(0) - \frac{\alpha_2 \bar{Y} \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_2 \Phi \bar{Y}} \right) e^{-\left(\frac{\gamma_A \gamma_V + \eta_2 \Phi \bar{Y}}{\gamma_V} \right) t},$$

e

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} A_2(t) \leq \frac{\alpha_2 \bar{Y} \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_2 \Phi \bar{Y}},$$

consequentemente A_2 é limitada.

Por fim, utilizando novamente que V é não negativo e limitado, a primeira equação do sistema (3.6) implica que

$$\begin{aligned}\frac{dA_1}{dt} &= \Lambda_1 + \alpha_1 Y - \gamma_A A_1 - \eta_1 A_1 V \\ &\leq \Lambda_1 + \alpha_1 \bar{Y} - \left(\gamma_A + \eta_1 \frac{\Phi \bar{Y}}{\gamma_V} \right) A_1,\end{aligned}$$

com

$$\bar{Y} = \sup_{0 \leq s < +\infty} Y(s).$$

Logo

$$0 \leq A_1(t) \leq \frac{(\Lambda_1 + \alpha_1 \bar{Y}) \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_1 \Phi \bar{Y}} + \left(A_1(0) - \frac{(\Lambda_1 + \alpha_1 \bar{Y}) \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_1 \Phi \bar{Y}} \right) e^{-\left(\frac{\gamma_A \gamma_V + \eta_1 \Phi \bar{Y}}{\gamma_V} \right) t},$$

e

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} A_1 \leq \frac{(\Lambda_1 + \alpha_1 \bar{Y}) \gamma_V}{\gamma_A \gamma_V + \eta_1 \Phi \bar{Y}},$$

consequentemente A_1 é limitada.

Portanto, provamos que todas as soluções são limitadas em seus intervalos de existência. \square

3.2 Estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio

Seja $P = (A_1^*, A_2^*, X^*, Y^*, V^*)$ um equilíbrio do sistema (3.6). Nesse caso, P satisfaz o sistema homogêneo dado por

$$\begin{cases} \Lambda_1 + \alpha_1 Y^* - \gamma_A A_1^* - \eta_1 A_1^* V^* & = 0 \\ \alpha_2 Y^* - \gamma_A A_2^* - \eta_2 A_2^* V^* & = 0 \\ \Omega - \gamma_X X^* - \beta_1 E(A_1^*) X^* V^* - \beta_2 N_0(A_2^*) X^* V^* & = 0, \\ \beta_1 E(A_1^*) X^* V^* + \beta_2 N_0(A_2^*) X^* V^* - \gamma_Y Y^* & = 0 \\ \Phi Y^* - \xi_1 A_1^* V^* - \xi_2 A_2^* V^* - \gamma_V V^* & = 0 \end{cases} \quad (3.10)$$

com

$$E(A_1^*) = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^{*p}}{\theta_1^n + A_1^{*n}}, \quad N_0(A_2^*) = \frac{\theta_2^n}{\theta_2^n + A_2^{*n}}, \quad (3.11)$$

e, dessa forma, obtemos dois pontos de equilíbrio: o livre de doença P_0 e o endêmico P_1 .

3.2.1 Equilíbrio livre da infecção e número reprodutivo básico \mathcal{R}_0

Teorema 3.1. *O ponto de equilíbrio livre da doença P_0 é localmente assintoticamente estável se, $\mathcal{R} < 1$ e instável se, $\mathcal{R} > 1$.*

Demonstração. Seja P_0 o ponto de equilíbrio livre da doença dado por:

$$P_0 = \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}, 0, \frac{\Omega}{\gamma_X}, 0, 0 \right), \quad (3.12)$$

e, a matriz $J(P_0)$, a matriz jacobiana associada ao modelo (3.6), avaliada em P_0 :

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\gamma_A & 0 & 0 & \alpha_1 & -\eta_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \\ 0 & -\gamma_A & 0 & \alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_X & 0 & -\frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\beta_1 E\left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}\right) + \beta_2 \right) \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_Y & \frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\beta_1 E\left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}\right) + \beta_2 \right) \\ 0 & 0 & 0 & \Phi & -\xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} - \gamma_V \end{pmatrix}.$$

Sua equação característica é dada por

$$\det(\lambda I - J(P_0)) = \begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & 0 & -\alpha_1 & \eta_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \\ 0 & \lambda + \gamma_A & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \gamma_X & 0 & \frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\beta_1 E\left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}\right) + \beta_2 \right) \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \gamma_Y & -\frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\beta_1 E\left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}\right) + \beta_2 \right) \\ 0 & 0 & 0 & -\Phi & \lambda + \xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \end{vmatrix} = 0,$$

cujos autovalores são $-\gamma_A, -\gamma_A, -\gamma_X$, e as raízes do polinômio

$$P(\lambda) = \lambda^2 + \lambda \left(\gamma_Y + \xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \right) - \Phi \frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\beta_1 E\left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A}\right) + \beta_2 \right). \quad (3.13)$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz, um polinômio de grau dois, tem raízes negativas se, e somente se, os coeficientes a_1 e a_2 do polinômio $P(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$ são positivos. No caso de (3.13) temos que

$$\begin{aligned} a_1 &= \gamma_Y + \xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V > 0, \\ a_2 &= \gamma_Y \xi_1 \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \right) (1 - \mathcal{R}) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R} < 1, \end{aligned}$$

com

$$\mathcal{R} = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \left(\frac{\Phi}{\xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V} \right) \left(\beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^n} + \beta_2 \right). \quad (3.14)$$

Assim, as raízes do polinômio (3.13) são negativas se, e somente se, $\mathcal{R} < 1$.

Portanto, concluímos que o ponto de equilíbrio livre da doença P_0 sempre existe e é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R} < 1$, e instável se $\mathcal{R} > 1$. \square

Em epidemiologia matemática, o número reprodutivo básico denotado por \mathcal{R}_0 é um valor limite para determinar se a doença persiste ou não na população. Este valor representa o número médio de casos secundários gerados por um indivíduo infectado, ao longo de seu período infeccioso, introduzido em uma população totalmente suscetível (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002). Se $\mathcal{R}_0 < 1$ a doença se extingue, e se $\mathcal{R}_0 > 1$ ela persiste.

Utilizando o método da matriz de próxima geração (DIEKMANN; HEESTERBEEK, 2000; DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002) podemos determinar \mathcal{R}_0 como sendo o raio espectral ρ da matriz KT^{-1} ,

$$\mathcal{R}_0 := \rho(KT^{-1}),$$

em que, K e T são matrizes construídas a partir da análise de um submodelo do modelo compartimental original, e contém, respectivamente, termos relativos às novas infecções e as transições entre os compartimentos.

O conceito de \mathcal{R}_0 também pode ser usado para estudar a dinâmica de populações de células no contexto de imunologia (HEFFERNAN; SMITH; WAHL, 2005). Em nosso modelo (3.6) temos dois estados infectados Y e V . A linearização do subsistema que descreve a evolução temporal das populações (Y, V) em torno do ponto de equilíbrio livre da doença P_0 , resulta no seguinte sistema

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \left(\beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^n} + \beta_2 \right) \frac{\Omega}{\gamma_X} V - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - \left(\xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \right) V \end{cases},$$

e as matrizes K e T são dadas por

$$K = \begin{pmatrix} 0 & \left(\beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^n} + \beta_2 \right) \frac{\Omega}{\gamma_X} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad T = \begin{pmatrix} -\gamma_Y & 0 \\ \Phi & -\left(\xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \right) \end{pmatrix},$$

e

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \begin{pmatrix} \Phi \\ \xi_1 \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} + \gamma_V \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p \\ \beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^n} + \beta_2 \end{pmatrix}. \quad (3.15)$$

A interpretação da expressão do \mathcal{R}_0 é a seguinte: cada célula infectada produz, durante seu período de vida $\frac{1}{\gamma_Y}$, em média Φ vírus livres que durante o período de tempo $\left(\frac{1}{\gamma_V + \xi_1 \Lambda_1 / \gamma_A} \right)$, infectam uma fração $\frac{\Omega}{\gamma_X}$ de células saudáveis com probabilidade $\left(\beta_1 \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)^n} + \beta_2 \right)$. Portanto, \mathcal{R}_0 é o número médio de células infectadas geradas por uma célula primária infectada. Observe que, $\mathcal{R} = \mathcal{R}_0$. (ver equação (3.14))

3.2.2 Equilíbrio endêmico

O equilíbrio endêmico satisfaz (sistema (3.10))

$$\begin{cases} \gamma_A A_1^* + \eta_1 A_1^* V^* & = \Lambda_1 + \alpha_1 Y^* \\ \gamma_A A_2^* + \eta_2 A_2^* V^* & = \alpha_2 Y^* \\ \gamma_X X^* + \beta_1 E(A_1^*) X^* V^* + \beta_2 N_0(A_2^*) X^* V^* & = \Omega \\ \beta_1 E(A_1^*) X^* V^* + \beta_2 N_0(A_2^*) X^* V^* & = \gamma_Y Y^* \\ \xi_1 A_1^* V^* + \xi_2 A_2^* V^* + \gamma_V V^* & = \Phi Y^* \end{cases}. \quad (3.16)$$

Do sistema (3.16) ao multiplicarmos a 4ª equação por (-1) e a somarmos com a 3ª equação, obtemos:

$$X^* = \frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X}, \quad \text{com } 0 < Y^* < \frac{\Omega}{\gamma_Y}. \quad (3.17)$$

Devido à dificuldade de manipularmos o sistema algébrico (3.16), tomaremos $\eta_1 = \eta_2 = 0$ ($\eta_i \sim 10^{-8}$, $i = \{1, 2\}$), reduzindo assim o número de termos não lineares. Feito isso, isolando A_1^* e A_2^* na primeira e na segunda equação do sistema (3.16), obtemos respectivamente,

$$A_1^* = \frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \quad \text{e} \quad A_2^* = \frac{\alpha_2 Y^*}{\gamma_A}. \quad (3.18)$$

Substituindo as expressões (3.18) na última equação do sistema (3.16), obtemos

$$V^* = \frac{\gamma_A \Phi Y^*}{(\xi_1 \alpha_1 + \xi_2 \alpha_2) Y^* + \xi_1 \Lambda_1 + \gamma_A \gamma_V}. \quad (3.19)$$

Substituindo as equações de X e V na quarta equação do sistema (3.16), obtemos

$$\frac{\gamma_A \Phi}{\gamma_X \gamma_Y} \cdot \frac{[\beta_1 E(A_1^*(Y^*)) + \beta_2 N_0(A_2^*(Y^*))](\Omega - \gamma_Y Y^*)}{(\xi_1 \alpha_1 + \xi_2 \alpha_2) Y^* + \xi_1 \Lambda_1 + \gamma_A \gamma_V} = 1$$

em que

$$E(A_1^*(Y^*)) = \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \right)^p}{\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \right)^n} \quad \text{e} \quad N_0(A_2^*(Y^*)) = \frac{\theta_2^n}{\theta_2^n + \left(\frac{\alpha_2 Y^*}{\gamma_A} \right)^n}.$$

Consideramos a função $I : \left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y} \right] \rightarrow [0, \bar{I}]$ definida por

$$I(Y^*) = \frac{\gamma_A \Phi}{\gamma_X \gamma_Y} \cdot \frac{[\beta_1 E(A_1^*(Y^*)) + \beta_2 N_0(A_2^*(Y^*))](\Omega - \gamma_Y Y^*)}{(\xi_1 \alpha_1 + \xi_2 \alpha_2) Y^* + \xi_1 \Lambda_1 + \gamma_A \gamma_V},$$

em que

$$\bar{I} := \max \left\{ I(Y^*) : 0 \leq Y^* \leq \frac{\Omega}{\gamma_Y} \right\}.$$

O problema consiste em resolver

$$I(Y^*) = 1, \quad \text{com} \quad 0 \leq Y^* \leq \frac{\Omega}{\gamma_Y}.$$

Observe que

$$I(0) = \mathcal{R}_0 \quad \text{e} \quad I\left(\frac{\Omega}{\gamma_Y}\right) = 0.$$

Portanto, se $\mathcal{R}_0 > 1$, existe $0 \leq Y^* \leq \frac{\Omega}{\gamma_Y}$ que satisfaz $I(Y^*) = 1$. Para mostrarmos a unicidade de Y^* , observamos que a função de Hill

$$Y^* \rightarrow N_0(A_2^*(Y^*)) = \frac{\theta_2^n}{\theta_2^n + \left(\frac{\alpha_2 Y^*}{\gamma_A} \right)^n},$$

é decrescente no intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y} \right]$ com $N(A_2^*(0)) = 1$. No entanto, a derivada da função $E(A_1^*(Y^*))$:

$$E'(A_1^*(Y^*)) = \frac{\theta_1^{n-p} \left(\frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \right)^{p-1} \left[p\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \right)^n (p-n) \right]}{\left(\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda_1 + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A} \right)^n \right)^2},$$

é igual a zero no ponto $\hat{Y} = \frac{\gamma_A}{\alpha_1} \left(\theta_1 \sqrt[n]{\frac{p}{n-p}} - \frac{\Lambda_1}{\gamma_A} \right)$.

Note que, a função $E(A_1^*(Y^*))$ tem somente um ponto crítico \bar{Y} e, $\lim_{Y^* \rightarrow \pm\infty} E(A_1^*(Y^*)) = 0$. Portanto, \bar{Y} é necessariamente um ponto de máximo. Dessa forma, identificamos três casos para o estudo de $E(A_1^*(Y^*))$:

(i) se $\hat{Y} \leq 0$, o ponto de máximo está à esquerda do intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$, implicando que a função $E(A_1^*(Y^*))$ é decrescente no intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$.

(ii) se $0 < \hat{Y} < \frac{\Omega}{\gamma_Y}$ então a função $E(A_1^*(Y^*))$ é crescente em $[0, \hat{Y}]$ e decrescente em $\left[\hat{Y}, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$.

(iii) $\hat{Y} > \frac{\Omega}{\gamma_Y}$, o ponto de máximo está à direita do intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$, e a função $E(A_1^*(Y^*))$ é crescente no intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$.

Tomaremos o caso (i), o qual garante a unicidade de $I(Y^*)$ visto que as demais funções que compõe $I(Y^*)$ são decrescentes. Basta então escolher $\theta_1, \Lambda_1, n, p$ e γ_A tal que

$$\theta_1 \sqrt[n]{\frac{p}{n-p}} \leq \frac{\Lambda_1}{\gamma_A}. \quad (3.20)$$

A hipótese (3.20) é suficiente, mas não necessária, para a unicidade de Y^* .

Em resumo, assumindo que $\eta_1 = \eta_2 = 0$, $\hat{Y} \leq 0$ e $\mathcal{R}_0 > 1$, garantimos a existência e unicidade do ponto de equilíbrio endêmico P_1 . Seja a matriz $J(P_1)$, a matriz jacobiana associada ao modelo (3.6) avaliada no ponto endêmico P_1 :

$$J(P_1) = \begin{pmatrix} -\gamma_A & 0 & 0 & \alpha_1 & 0 \\ 0 & -\gamma_A & 0 & \alpha_2 & 0 \\ -\beta_1 E'(A_1^*) X^* V^* & -\beta_2 N'_0(A_2^*) X^* V^* & -(\gamma_X + \bar{C} V^*) & 0 & -\bar{C} X^* \\ \beta_1 E'(A_1^*) X^* V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*) X^* V^* & \bar{C} V^* & -\gamma_Y & \bar{C} X^* \\ -\xi_1 V^* & -\xi_2 V^* & 0 & \Phi & -(\xi^* + \gamma_V) \end{pmatrix},$$

com

$$\bar{C} = \beta_1 E(A_1^*) + \beta_2 N_0(A_2^*) \quad \text{e} \quad \xi^* = \xi_1 A_1^* + \xi_2 A_2^*,$$

em que,

$$E'(A_1^*) = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^{*p-1} (A_1^{*n} (p-n) + p\theta_1^n)}{(A_1^{*n} + \theta_1^n)^2} \quad \text{e} \quad N'_0(A_2^*) = -\frac{n\theta_2^n A_2^{*n-1}}{(A_2^{*n} + \theta_2^n)^2}.$$

Suponha que a infecção não afeta a taxa de mortalidade da célula, i.e.,

$$\gamma_X = \gamma_Y = \gamma, \quad (3.21)$$

e que as taxas de produção de ambos os anticorpos sejam iguais

$$\alpha_1 = \alpha_2 = \alpha. \quad (3.22)$$

Então, a equação característica é dada por

$$\det(\lambda I - J(P_1)) = \begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & 0 & -\alpha & 0 \\ 0 & \lambda + \gamma_A & 0 & -\alpha & 0 \\ \beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & 0 & \bar{C}X^* \\ -\beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & -\beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & -\bar{C}V^* & \lambda + \gamma & -\bar{C}X^* \\ \xi_1 V^* & \xi_2 V^* & 0 & -\Phi & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix} = 0.$$

Fazendo operações com as linhas da matriz $L_4 \leftarrow L_3 + L_4$, obtemos:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & 0 & -\alpha & 0 \\ 0 & \lambda + \gamma_A & 0 & -\alpha & 0 \\ \beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & 0 & \bar{C}X^* \\ 0 & 0 & \lambda + \gamma & \lambda + \gamma & 0 \\ \xi_1 V^* & \xi_2 V^* & 0 & -\Phi & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix} = 0.$$

Agora com as colunas da matriz $C_4 \leftarrow C_3 - C_4$, obtemos:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & 0 & \alpha & 0 \\ 0 & \lambda + \gamma_A & 0 & \alpha & 0 \\ \beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & \bar{C}X^* \\ 0 & 0 & \lambda + \gamma & 0 & 0 \\ \xi_1 V^* & \xi_2 V^* & 0 & \Phi & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix} = 0.$$

Então, $\lambda = -\gamma$ é um autovalor. Os outros autovalores são dados por:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & \alpha & 0 \\ 0 & \lambda + \gamma_A & \alpha & 0 \\ \beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & \bar{C}X^* \\ \xi_1 V^* & \xi_2 V^* & \Phi & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix} = 0. \quad (3.23)$$

Então

$$(\lambda + \gamma_A) D_{11} + \alpha D_{13} = 0, \quad (3.24)$$

em que, D_{11} e D_{13} são dados por:

$$D_{11} = \begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & \alpha & 0 \\ \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \lambda + \gamma + \bar{C}V^* & \bar{C}X^* \\ \xi_2 V^* & \Phi & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix}$$

e

$$D_{13} = \begin{vmatrix} 0 & \lambda + \gamma_A & 0 \\ \beta_1 E'(A_1^*)X^*V^* & \beta_2 N'_0(A_2^*)X^*V^* & \bar{C}X^* \\ \xi_1 V^* & \xi_2 V^* & \lambda + \xi^* + \gamma_V \end{vmatrix},$$

respectivamente. Daí,

$$D_{11} = (\lambda + \gamma_A) \left[(\lambda + \gamma + \bar{C}V^*) (\lambda + \xi^* + \gamma_V) - \Phi \bar{C}X^* \right] + \\ - \alpha X^* V^* \left[\beta_2 N'_0(A_2^*) (\lambda + \xi^* + \gamma_V) - \xi_2 \bar{C} \right]$$

e

$$D_{13} = (\lambda + \gamma_A) X^* V^* \left[\xi_1 \bar{C} - \beta_1 E'(A_1^*) (\lambda + \xi^* + \gamma_V) \right].$$

Substituindo as expressões encontradas de D_{11} e D_{13} em (3.24), obtemos $\lambda = -\gamma_A < 0$. Os outros autovalores são soluções da seguinte equação:

$$(\lambda + \gamma_A) \left[(\lambda + \gamma + \bar{C}V^*) (\lambda + \xi^* + \gamma_V) - \Phi \bar{C}X^* \right] + \\ + \alpha X^* V^* \left[(\xi_1 + \xi_2) \bar{C} - (\lambda + \xi^* + \gamma_V) \bar{C}' \right] = 0,$$

com $\bar{C}' = \beta_1 E'(A_1^*) + \beta_2 N'_0(A_2^*)$. Expandindo as expressões acima, temos

$$\lambda^3 + k_1 \lambda^2 + k_2 \lambda + k_3 = 0 \quad (3.25)$$

em que

$$k_1 = \gamma_A + \xi^* + \gamma_V + \gamma + \bar{C}V^*; \\ k_2 = (\gamma + \bar{C}V^*)(\gamma_V + \xi^*) + \gamma_A(\gamma_V + \gamma + \xi^* + \bar{C}V^*) - X^*(\Phi \bar{C} + \alpha \bar{C}'V^*); \\ k_3 = \gamma_A(\gamma_V + \xi^*)(\gamma + \bar{C}V^*) - \alpha X^* V^*(\gamma_V + \xi^*) \bar{C}' + \alpha X^* V^*(\xi_1 + \xi_2) \bar{C} - \gamma_A \Phi \bar{C}X^*.$$

Teorema 3.2. Se $\eta_1 = \eta_2 = 0$, $\gamma_X = \gamma_Y$, $\alpha_1 = \alpha_2$, $\mathcal{R}_0 > 1$, e $\theta_1 \sqrt[n]{\frac{p}{n-p}} \leq \frac{\Lambda_1}{\gamma_A}$ então, o equilíbrio endêmico P_1 é localmente assintoticamente estável.

Demonstração. Pelo critério de Routh-Hurwitz, P_1 é localmente assintoticamente estável se, os coeficientes de (3.25) satisfizerem as condições

$$k_i > 0, \quad i = \{1, 2, 3\} \quad \text{e} \quad k_1 k_2 > k_3.$$

Para provar as desigualdades acima, reescrevemos k_1 , k_2 e k_3 , usando as seguintes igualdades, provenientes da análise do ponto de equilíbrio endêmico,

$$\begin{cases} \gamma_A A_1^* & = \Lambda_1 + \alpha Y^* \\ \gamma_A A_2^* & = \alpha Y^* \\ \gamma X^* + \bar{C} X^* V^* & = \Omega \\ \bar{C} X^* V^* & = \gamma Y^* \\ \xi^* V^* + \gamma_V V^* & = \Phi Y^* \end{cases} \quad (3.26)$$

daí

$$\xi^* + \gamma_V = \Phi \frac{Y^*}{V^*}, \quad \gamma + \bar{C}V^* = \frac{\Omega}{X^*} \quad \text{e} \quad \bar{C}X^* = \gamma \frac{Y^*}{V^*}.$$

Utilizando as relações acima, podemos reescrever k_1 , k_2 e k_3 como

$$k_1 = \gamma_A + \Phi \frac{Y^*}{V^*} + \frac{\Omega}{X^*} > 0,$$

$$k_2 = \gamma_A \left(\Phi \frac{Y^*}{V^*} + \frac{\Omega}{X^*} \right) + \Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) - \bar{\alpha} X^* V^* \bar{C}' > 0,$$

e

$$k_3 = \gamma_A \Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) + \alpha (\xi_1 + \xi_2) X^* V^* \bar{C} - \alpha \Phi Y^* X^* \bar{C}' > 0$$

visto que $\bar{C}' < 0$, $\mathcal{R}_0 > 1$, $0 < X^* < \frac{\Omega}{\gamma}$, $V^* > 0$ e $\frac{Y^*}{V^*} > 0$.

Ainda temos que mostrar que,

$$k := k_1 k_2 - k_3 > 0, \quad \text{para todo } Y^* \in \left(0, \frac{\Omega}{\gamma} \right).$$

Sendo,

$$\begin{aligned} k &= \frac{\Omega}{X^*} \left[\gamma_A \frac{\Omega}{X^*} + \Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) - \alpha \bar{C}' X^* V^* \right] + \Phi \frac{Y^*}{X^*} \left[\Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) + \gamma_A \Phi \frac{Y^*}{V^*} \right] \\ &+ \gamma_A \left[\Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) + \gamma_A \left(\Phi \frac{Y^*}{V^*} + \frac{\Omega}{X^*} \right) - \alpha \bar{C}' X^* V^* \right] + \gamma \frac{Y^*}{V^*} (\gamma_A \Phi - \alpha (\xi_1 + \xi_2) V^*). \end{aligned}$$

Substituindo a expressão de (3.19) no último termo da equação acima, obtemos:

$$\begin{aligned} k &= \frac{\Omega}{X^*} \left[\gamma_A \frac{\Omega}{X^*} + \Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) - \alpha \bar{C}' X^* V^* \right] \\ &+ \Phi \frac{Y^*}{X^*} \left[\Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) + \gamma_A \Phi \frac{Y^*}{V^*} \right] \\ &+ \gamma_A \left[\Phi \frac{Y^*}{V^*} \left(\frac{\Omega}{X^*} - \gamma \right) + \gamma_A \left(\Phi \frac{Y^*}{V^*} + \frac{\Omega}{X^*} \right) - \alpha \bar{C}' X^* V^* \right] \\ &+ \gamma \gamma_A \Phi \frac{Y^*}{V^*} \left[\frac{\xi_1 \Lambda_1 + \gamma_A \gamma_V}{\alpha (\xi_1 + \xi_2) Y^* + \xi_1 \Lambda_1 + \gamma_A \gamma_V} \right]. \end{aligned}$$

Assim, como $k_i > 0$, $i = \{1, 2, 3\}$, concluímos que

$$k := k_1 k_2 - k_3 > 0.$$

Portanto, o ponto equilíbrio endêmico P_1 é localmente assintoticamente estável. \square

Teorema 3.3. Se $\eta_1 = \eta_2 = 0$, $\gamma_X = \gamma_Y$, $\alpha_1 = \alpha_2$, $\mathcal{R}_0 < 1$, e $\theta_1 \sqrt[n]{\frac{p}{n-p}} \leq \frac{\Lambda_1}{\gamma_A}$, então o ponto equilíbrio livre da doença P_0 é globalmente assintoticamente estável.

A demonstração do Teorema 3.3 é encontrada em [Camargo et al. \(2021\)](#).

3.3 Resultados numéricos

O conjunto de parâmetros-base utilizado nas simulações foi: $\gamma_X = 0,0277$, $\gamma_Y = 1,3863$, $\gamma_A = 0,0035$, $\gamma_V = 6,1613$, todos em $[\text{dias}]^{-1}$, $\eta_1 = 0,6 \times 10^{-8}$, $\eta_2 = 0,2 \times 10^{-8}$ ambos em $[\text{ml}]$ [cópias de RNA] $^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\alpha_1 = 17 \times 10^{-5}$ e $\alpha_2 = 23 \times 10^{-5}$ ambos em $[\text{células}]$ $[\text{moléculas}]^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\Omega = 2 \times 10^5$ $[\text{células}]$ $[\text{ml}]^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\Phi = 5,3 \times 10^4$ [cópias de RNA] $[\text{células}]^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\Lambda_1 = 1$ $[\text{moléculas}]$ $[\text{ml}]^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\xi_1 = 0,9$, $\xi_2 = 1$ ambos em $[\text{moléculas}]$ $[\text{ml}]^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $\theta_1 = 0,7 \times 10^2$, $\theta_2 = 2,5 \times 10^2$, ambos em $[\text{moléculas}]$ $[\text{ml}]^{-1}$, $\beta_1 = 9 \times 10^{-9}$, $\beta_2 = 1 \times 10^{-10}$ ambos em $[\text{ml}]$ [cópias de RNA] $^{-1}$ $[\text{dias}]^{-1}$, $n = 3$ e $p = 1, 2$; resultando em $\mathcal{R}_0 \approx 0,82 < 1$ e na estabilidade do equilíbrio livre de doença. O sistema (3.6) foi resolvido usando o *solver* ode23s do Matlab, para equações diferenciais rígidas, com condição inicial de $A_1(0) = 10$ e $A_2(0) = 0$ em $[\text{moléculas}]$ $[\text{ml}]^{-1}$, $X(0) = \Omega/\gamma_X$ e $Y(0) = 0$ nas $[\text{células}]$ $[\text{ml}]^{-1}$, e $V(0) = 100$ [cópias de RNA] $[\text{ml}]^{-1}$.

A Figura 7 apresenta a evolução temporal na escala logarítmica das populações de anticorpos A_1 e A_2 , células alvo suscetíveis e infectadas, respectivamente X e Y , e vírus da dengue V . São também ilustrados o comportamento das funções de aprimoramento e neutralização. Este cenário simula uma segunda infecção com DENV heterólogo, em que, o aumento no número de células infectadas está correlacionado com o aumento da função de aprimoramento $E(A_1)$ e o aparecimento de picos nas curvas de V , Y e $E(A_1)$. Isso acontece antes do crescimento da função de neutralização $N(A_2)$. A abundância de células infectadas aumenta a produção de anticorpos A_2 os quais, durante o curso da infecção, neutralizam o vírus, diminuindo assim a população de V e Y .

Figura 8 apresenta o valor máximo das células infectadas Y_M e o tempo t_M em que isso ocorre como funções de α_1 e α_2 , que representam as taxas de produção dos anticorpos A_1 e A_2 . Podemos observar, na Figura 8 (a), que Y_M e t_M começam a aumentar rapidamente quando α_1 é pequeno até atingirem um pico. Então, elas diminuem lentamente. Esse comportamento nos diz que, existem valores intermediários para a taxa de produção de anticorpos A_1 que promovem a exacerbação da infecção. Na Figura 8 (b), observamos que Y_M e t_M são funções monotônicas de α_2 , com Y_M diminuindo e t_M aumentando quando α_2 aumenta. Isso significa que aumentar a taxa de produção de A_2 ajuda a proteger contra a gravidade da doença e atrasa o início da infecção.

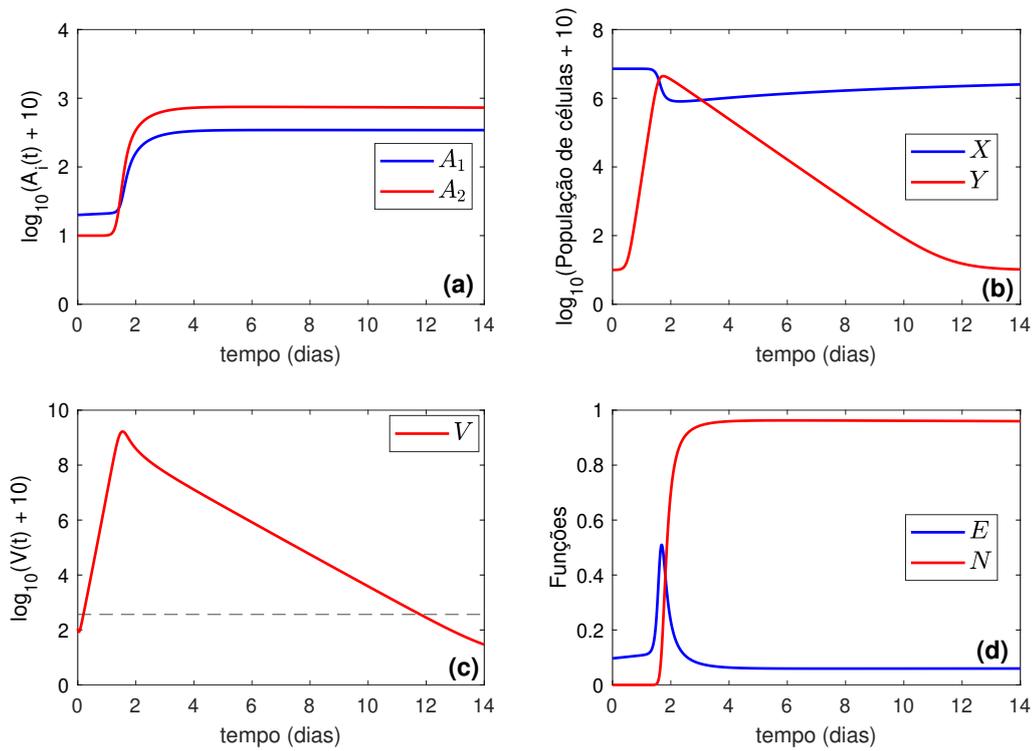


Figura 7 – Evolução temporal das populações de (a) anticorpos, (b) células-alvo suscetíveis (X) e infectadas (Y) e (c) vírus. Em (d) as funções de aprimoramento $E(A_1(t))$ e de neutralização $N(A_2(t))$. A linha tracejada corresponde ao limite para detecção do vírus. Figura retirada de [Camargo et al. \(2021\)](#).

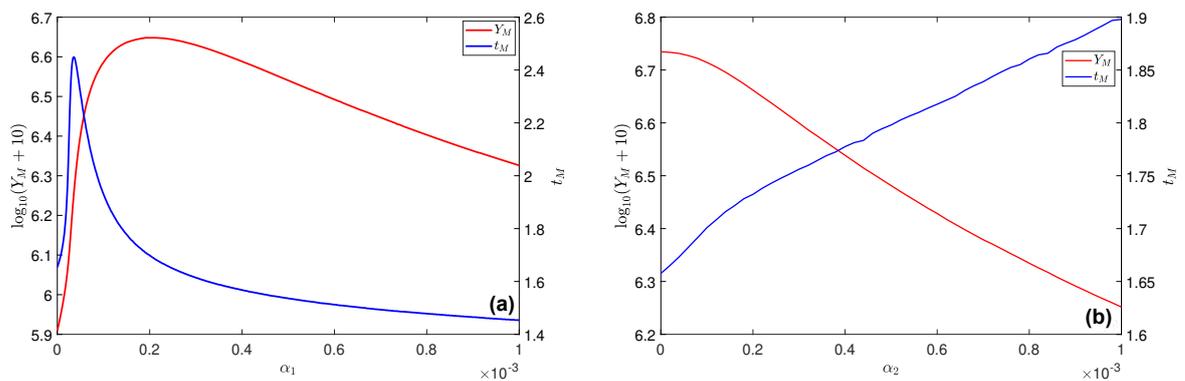


Figura 8 – Em (a) temos o valor máximo da célula infectada (Y_M) e o momento em que esse máximo ocorre (t_M) em função de α_1 , e em (b) Y_M e t_M em função de α_2 . Figura retirada de [Camargo et al. \(2021\)](#).

Figura 9 (a) apresenta o valor máximo das células infectadas Y_M e o tempo t_M em que isso ocorre como funções dos anticorpos preexistentes da primeira infecção, $A_1(0)$. Uma grande quantidade de $A_1(0)$ é consistente com uma recuperação recente da primeira infecção. Neste caso, esperamos que os anticorpos A_1 consigam promover um nível de imunidade cruzada suficiente para proteger o indivíduo de uma segunda infecção (homóloga ou heteróloga). Isso resulta em

uma diminuição rápida de Y_M e aumento de t_M . Quanto maior a janela de tempo entre a primeira e a segunda infecção (heteróloga), menor é o número de anticorpos $A_1(0)$ no início da segunda infecção. Portanto, a proteção de imunidade cruzada se torna menos eficaz. Analogamente, na Figura 9 (b), podemos observar o comportamento contraditório dos anticorpos A_1 que podem proteger quando sua quantidade é alta, ou promover a exacerbação da infecção quando sua quantidade está num intervalo específico.

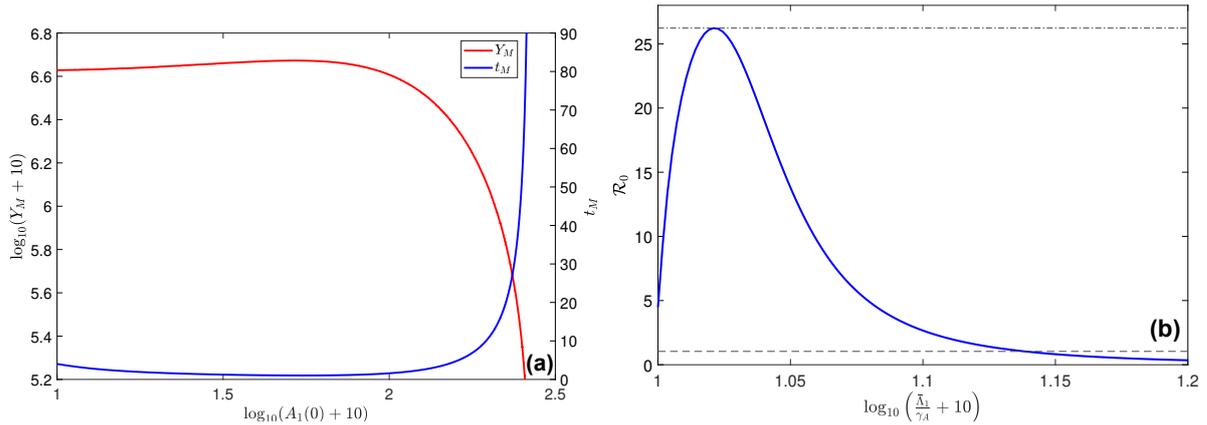


Figura 9 – Em (a) temos o valor máximo das células infectadas e o momento em que esse máximo ocorre (t_M) versus $A_1(0)$, e em (b) \mathcal{R}_0 versus $\bar{\Lambda}_1/\gamma_A$, com $\bar{\Lambda}_1 = \Lambda_1/\theta_1$. As linhas tracejadas indicam os valores de $\mathcal{R}_0 = 26, 23$ e $\mathcal{R}_0 = 1$. Figura retirada de Camargo et al. (2021).

Figura 10 apresenta a análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0 aos parâmetros do modelo. O método utilizado foi o eFAST (*Extended Fourier Amplitude Sensitivity Test*), baseado na análise de variância, que busca identificar a fração da variância explicada pela variação em cada parâmetro de entrada (SALTELLI; TARANTOLA; CHAN, 1999; MARINO et al., 2008). Os valores mínimo e máximo de cada parâmetro de entrada são mostrados na Tabela 1. Combinando os valores apresentados na Tabela 1, geramos os parâmetros $Q_1 = \Lambda_1/\gamma_A$ e $Q_2 = \Omega/\gamma_X$ que estão, respectivamente, no intervalo de $[1; 259684051]$ e $[5771; 75757575]$. Os outros parâmetros $\bar{\xi}_1 = \xi_1\theta_1$ e γ_Y^{-1} estão na faixa de $[7; 9 \times 10^7]$ e $[1, 4427; 43, 29]$, respectivamente. O sorteio foi realizado usando os parâmetros em uma escala logarítmica, e um total de 10^4 conjuntos de parâmetros foi gerado utilizando o método de amostragem LHS. Em particular, usamos $n \in [2.1; 3]$ e $p \in [1.1; 2]$ para satisfazer a condição $1 < p < n$. Podemos ver, em ordem decrescente de importância, a contribuição de cada parâmetro para \mathcal{R}_0 : Q_1 , $\bar{\xi}_1$, Q_2 , Φ , β_2 , γ_Y^{-1} , β_1 e n . Além disso, as contribuições de γ_V e p são não significativas.

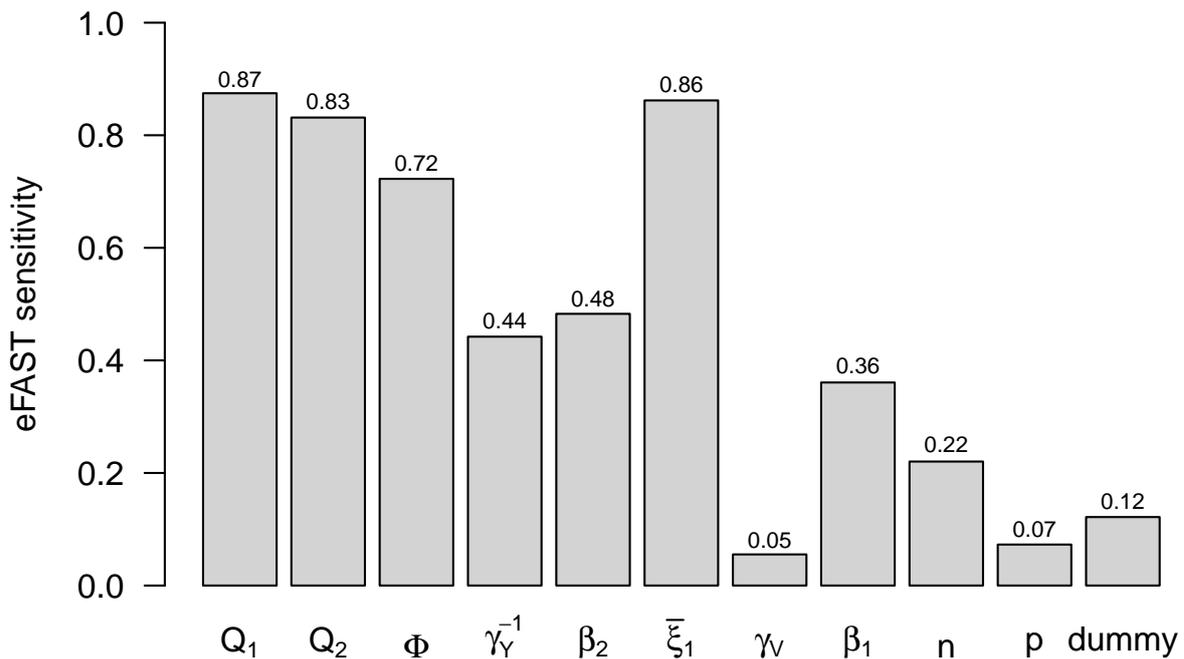


Figura 10 – Análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0 aos parâmetros do modelo. Índices de sensibilidade com valor menor que o *dummy* não são significativos. Figura retirada de [Camargo et al. \(2021\)](#).

3.4 Discussão

O estudo analítico do modelo (3.6) mostrou a existência de dois pontos de equilíbrios, o livre da infecção e o endêmico. A análise de estabilidade local assintótica foi realizada para ambos os equilíbrios utilizando a matriz jacobiana. Definimos o equilíbrio endêmico como sendo a ocorrência de DH/DSS.

Nas simulações, exploramos a evolução temporal das populações dos anticorpos, neutralizantes e não-neutralizantes, para compreender o papel de ambos, no desfecho da infecção. Para isso, definimos o momento t_M em que ocorre DH/DSS, como sendo o instante em que a população de células infectadas atinge seu máximo. Usando o \mathcal{R}_0 como parâmetro de saída na análise de sensibilidade, ranqueamos a contribuição de cada parâmetro do modelo, destacando a produção e a mortalidade dos anticorpos de reação cruzada, a ligação do vírus pelos anticorpos e a produção de células-alvo como os mais importantes (Figura 10).

Identificamos um comportamento duplo dos anticorpos de reação cruzada. Em excesso, protegem e reduzem o número de células infectadas (Figura 9 (a)), reduzindo o valor do \mathcal{R}_0 (ver Figura 9 (b)). Entretanto, quando a quantidade desses anticorpos de reação cruzada não é suficiente para neutralizar o vírus, os mesmos podem exacerbar a infecção. Nesse cenário,

esses anticorpos contribuem para reduzir o tempo do aparecimento da doença (Figura 8 (a)). Por outro lado, o crescimento rápido dos anticorpos neutralizantes pode interromper com eficiência a progressão da doença (Figura 8 (b)).

3.5 Conclusão

O desfecho da doença depende da interação vírus-hospedeiro, sendo a aptidão do vírus, a produção de células-alvo e a quantidade de anticorpos de reação cruzada os principais fatores que modulam a evolução temporal da infecção. A competição de anticorpos pelo receptor do vírus promove a eliminação do vírus ou o aumento da infecção dependendo da quantidade de anticorpo de reação cruzada proveniente da primeira infecção e da rápida ativação de uma nova população de anticorpos neutralizantes. Ambos os fenômenos são motivados pela presença do vírus heterólogo.

4 Dengue grave em lactentes

Neste capítulo, propomos revisitar o modelo de [Adimy et al. \(2020\)](#) o qual investiga a ocorrência de DH em lactentes (< 1 ano de idade) nascidos de mães imunes à dengue, durante a primeira infecção pelo DENV. O modelo de equações diferenciais ordinárias é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dA}{dt} = -\gamma_A A - \eta AV \\ \frac{dX}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \beta E(A) V X \\ \frac{dY}{dt} = \beta E(A) V X - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - (\xi A + E_0) V - \gamma_V V \end{array} \right. , \quad (4.1)$$

em que, A são os anticorpos maternos, X e Y são as células suscetíveis e infectadas, respectivamente, e V é vírus da dengue. A função de aprimoramento $E(A)$ foi escolhida como sendo

$$E(A) = (\xi A + E_0) e^{-\xi c A},$$

e a função de neutralização $N(A)$ dada por:

$$N(A) = (\xi A + E_0) (1 - e^{-\xi c A}).$$

A população de anticorpos maternos são adquiridos passivamente (via transferência placentária) pelos lactentes de mães imunes à dengue durante a gravidez ([CHAU et al., 2008](#); [KHAMIM et al., 2015](#); [PENGSAA et al., 2006](#)), decai exponencialmente na ausência do vírus da dengue a uma taxa *per capita* γ_A , e é consumida na presença do DENV a uma taxa η (complexo vírus-anticorpo). As células-alvo suscetíveis (monócitos e macrófagos) são produzidas a uma taxa constante Ω na medula óssea, tem taxa *per capita* de morte natural γ_X . As células-alvo suscetíveis são infectadas pelo vírus a uma taxa $\beta E(A) V$. A população de células infectadas decai a uma taxa *per capita* $\gamma_Y \geq \gamma_X$ (mortalidade natural mais mortalidade adicional devido à infecção). Os vírus livres são produzidos por células infectadas a uma taxa *per capita* Φ , e tem taxa *per capita* de morte natural γ_V . Além disso, são consumidos pelos anticorpos a uma taxa ξA (complexo vírus-anticorpo), e invadem as células-alvo suscetíveis a uma taxa *per capita* E_0 . O parâmetro, c , em unidades de dia, mede a eficiência do vírus para invadir a célula saudável quando o mesmo é parte do complexo vírus-anticorpo.

Propomos que as novas funções de aprimoramento e de neutralização, $E(A)$ e $N(A)$ sejam dadas, respectivamente, por:

$$E(A) = \frac{\theta^{n-p} A^p}{\theta^n + A^n} + E_0, \quad \text{com } 0 \leq p \leq n$$

e

$$N(A) = \frac{A^n}{\theta^n + A^n} + E_0.$$

A Tabela 2 resume a descrição, faixa de valores, unidade de medidas e a referência dos parâmetros do modelo (4.1).

Tabela 2 – Parâmetros do modelo, descrição, faixa de valores, unidades e referências.

Parâmetro	Descrição	Valor/Unidade	Ref.
$\log(2)\gamma_A^{-1}$	Meia-vida de anticorpos	21 – 81 [dias]	[1, 2, 3]
Ω	Taxa de produção de células-alvo suscetíveis	$4.0 \times 10^3 - 17.5 \times 10^6$ [células] [ml] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[4, 5, 6, 7]
$\log(2)\gamma_i^{-1}$	Meia-vida de células-alvo $i \in \{X, Y\}$	1 – 30 [dias]	[4, 5, 8]
Φ	Taxa de produção de partículas de vírus por célula infectada	$10^4 - 10^7$ [RNA cópias] [células] ⁻¹ [dias] ⁻¹	[2, 5, 9]
$\log(2)\gamma_V^{-1}$	Meia-vida de partículas virais	2.5 – 17.5 [horas]	[10, 11]
η	Taxa de consumo de A devido à formação do complexo anticorpo-vírus	$(0.09 - 1) \times 10^{-8}$ [RNA cópias] ⁻¹ [ml] [dias] ⁻¹	[12, 13]
n, p	Coefficiente de Hill	$n = 3, \quad 1 < p < n$	[14, 15]
c	Eficiência do vírus para invadir a célula saudável quando o mesmo é parte do complexo vírus-anticorpo	0,05 – 0,48 [dias]	[16]
ξ	Taxa de consumo do vírus devido à formação do complexo anticorpo-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 que produz ocupação de 50% dos receptores 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 [moléculas] [ml] ⁻¹ [RNA cópias]	*

[1] (KLIKS et al., 1988), [2] (CHAU et al., 2009), [3] (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008), [4] (GONZALEZ-MEJIA; DOSEFF, 2009), [5] (CLAPHAM et al., 2014), [6] (MURPHY, 2014), [7] (ALBERTS et al., 2010), [8] (FURTH; COHN, 1968), [9] (COLOGNA; RICO-HESSÉ, 2003), [10] (SITHISARN et al., 2003), [11] (DOWD et al., 2014), [12] (NIKIN-BEERS; CIUPE, 2015), [13] (SASMAL; DONG; TAKEUCHI, 2017), [14] (SANTILLÁN, 2008), [15] (Jonsson; Rantzer; Murray, 2014), [16] (ADIMY et al., 2020). * Intervalos obtidos via ajuste do modelo aos dados.

4.1 Existência e positividade das soluções

O resultado seguinte garante a existência, a positividade e a limitação das soluções do sistema (4.1) no intervalo $[0, +\infty)$, com as condições iniciais (não negativas) dadas por:

$$A(0) = A_0, \quad X(0) = X_0, \quad Y(0) = Y_0 \quad \text{e} \quad V(0) = V_0. \quad (4.2)$$

Proposição 4.1. *As soluções do sistema (4.1) sujeitas às condições iniciais (4.2) são não negativas e limitadas no intervalo $[0, +\infty)$.*

Demonstração. Inicialmente mostraremos, que as soluções do sistema (4.1) são não negativas em seus intervalos de existência. Além disso, note que o resultado da proposição 4.1 garante também a existência e unicidade da solução no intervalo $[0, +\infty)$.

Suponhamos que, todas as variáveis do modelo (dadas por A, X, Y, V) são positivas no intervalo $(0, b)$. Então,

$$\begin{aligned}\frac{dY}{dt} &= \beta E(A)XV - \gamma_Y Y \geq -\gamma_Y Y, \\ Y(t) &\geq Y_0 e^{-\gamma_Y t} > 0,\end{aligned}$$

Portanto, Y é não negativo no intervalo $(0, b)$.

Substituindo $X = 0$ na segunda equação do sistema (4.1), observamos que $X' = \Omega > 0$, ou seja, X é não negativo no intervalo $[0, b)$.

Note que, $Y > 0$ para todo $b > t \geq 0$ e $\Phi Y > 0$. Substituindo $V = 0$ na última equação do sistema (4.1), obtemos:

$$\frac{dV}{dt} = \Phi Y > 0.$$

Logo V é uma função crescente, portanto, V é não negativo no intervalo $[0, b)$.

Integrando a primeira equação do sistema (4.1) temos que

$$A(t) = A_0 e^{-\gamma_A t - \eta \int_0^t V(s) ds}$$

e, como $A_0 \geq 0$, A é não negativo.

Portanto, todas as variáveis do sistema (4.1) associadas as condições iniciais dadas em (4.2) são não negativas no intervalo $[0, b)$ com $b = +\infty$. Agora mostraremos que, as soluções são limitadas em seus intervalos de existência.

Somando as equações diferenciais de X e Y obtemos

$$\frac{d(X + Y)}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \gamma_Y Y \leq \Omega - \gamma(X + Y), \quad \text{com } \gamma = \min\{\gamma_X, \gamma_Y\}.$$

Então, pelo método do fator integrante, temos que

$$0 \leq X(t) + Y(t) \leq (X_0 + Y_0)e^{-\gamma t} + \frac{\Omega}{\gamma}(1 - e^{-\gamma t}).$$

Isso implica que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \sup(X(t) + Y(t)) \leq \frac{\Omega}{\gamma}.$$

Portanto, X e Y são limitadas.

A última equação de (4.1) e a não negatividade de A implicam que

$$\frac{dV}{dt} \leq \Phi Y - E_0 V - \gamma_V V \leq \Phi \bar{Y} - (E_0 + \gamma_V) V,$$

em que

$$\bar{Y} = \sup_{0 \leq s < +\infty} Y(s).$$

Resolvendo a equação diferencial, pelo método do fator integrante, obtemos:

$$0 \leq V(t) \leq \frac{\Phi \bar{Y}}{E_0 + \gamma_V} + \left(V_0 - \frac{\Phi \bar{Y}}{E_0 + \gamma_V} \right) e^{-(E_0 + \gamma_V)t}.$$

Isso implica que

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) \leq \frac{\Phi \bar{Y}}{E_0 + \gamma_V},$$

e, conseqüentemente, V é limitada.

Usando o resultado que V é não negativo e limitada na primeira equação do sistema (4.1), temos que

$$\frac{dA}{dt} = -\gamma_A A - \eta A V \leq - \left(\gamma_A + \frac{\eta \Phi \bar{Y}}{E_0 + \gamma_V} \right) A,$$

com

$$\bar{Y} = \sup_{0 \leq s < +\infty} Y(s).$$

Então,

$$0 \leq A \leq A_0 e^{-\left(\gamma_A + \frac{\eta \Phi \bar{Y}}{E_0 + \gamma_V} \right) t}$$

e

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} A \leq 0.$$

Portanto, A é limitada. □

4.2 Estabilidade local assintótica dos pontos de equilíbrio

Seja $L = (A^*, X^*, Y^*, V^*)$ um equilíbrio do sistema (4.1). Portanto, L tem que satisfazer o sistema:

$$\begin{cases} -\gamma_A A^* - \eta A^* V^* & = 0 \\ \Omega - \gamma_X X^* - \beta E(A^*) X^* V^* & = 0 \\ \beta E(A^*) X^* V^* - \gamma_Y Y^* & = 0 \\ \Phi Y^* - (\xi A^* + E_0) V^* - \gamma_V V^* & = 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

Resolvendo o sistema (4.3) obtemos dois pontos de equilíbrio: livre de doença L_0 e o endêmico L_1 .

4.2.1 Equilíbrio livre da infecção e número reprodutivo básico \mathcal{R}_0

O ponto de equilíbrio livre da doença é dado por:

$$L_0 = \left(0, \frac{\Omega}{\gamma_X}, 0, 0 \right). \quad (4.4)$$

Teorema 4.1. *O equilíbrio livre de doença L_0 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}^L < 1$, e instável se $\mathcal{R}^L > 1$.*

Demonstração. Seja a matriz $J(L_0)$, a matriz Jacobiana associada ao modelo (4.3) avaliada no ponto de equilíbrio (4.4)

$$J(L_0) = \begin{pmatrix} -\gamma_A & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_X & 0 & -\beta E_0 \frac{\Omega}{\gamma_X} \\ 0 & 0 & -\gamma_Y & \beta E_0 \frac{\Omega}{\gamma_X} \\ 0 & 0 & \Phi & -E_0 - \gamma_V \end{pmatrix}.$$

Resolvendo a equação característica $\det(\lambda I - J(L_0)) = 0$ obtemos os seguintes autovalores, $\lambda = -\gamma_A$, $\lambda = -\gamma_X$ e os demais correspondem às duas raízes do polinômio:

$$P(\lambda) = \lambda^2 + \lambda(\gamma_Y + E_0 + \gamma_V) + \gamma_Y(E_0 + \gamma_V) - \Phi \frac{\Omega}{\gamma_X} \beta E_0. \quad (4.5)$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz, polinômios da forma, $P(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$ tem raízes negativas se, e somente se, os coeficientes a_1 e a_2 são positivos. Analisando o polinômio (4.5) observamos que

$$\begin{aligned} a_1 &= \gamma_Y + E_0 + \gamma_V > 0, \\ a_2 &= \gamma_Y(E_0 + \gamma_V) - \Phi \frac{\Omega}{\gamma_X} \beta E_0 = \gamma_Y(E_0 + \gamma_V) (1 - \mathcal{R}^L) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}^L < 1, \end{aligned}$$

com

$$\mathcal{R}^L = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \frac{\Phi}{(E_0 + \gamma_V)} \beta E_0, \quad (4.6)$$

Assim, todos os autovalores associados a matriz Jacobiana $J(L_0)$ são negativos e o ponto de equilíbrio livre da doença, L_0 , é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}^L < 1$, e instável se $\mathcal{R}^L > 1$. \square

Note que, no modelo (4.1) as novas infecções são geradas pelas populações Y e V . Portanto, as matrizes F e W (utilizando o método da matriz de próxima geração (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002)) são calculadas a partir do sistema linear reduzido

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \beta E_0 \frac{\Omega}{\gamma_X} V - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - E_0 V - \gamma_V V \end{cases}.$$

Então

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \beta E_0 \frac{\Omega}{\gamma_X} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad W = \begin{pmatrix} -\gamma_Y & 0 \\ \Phi & -E_0 - \gamma_V \end{pmatrix}, \quad (4.7)$$

e o número reprodutivo básico é dado por:

$$\mathcal{R}_0^L = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \frac{\Phi}{(E_0 + \gamma_V)} \beta E_0. \quad (4.8)$$

Note que, $\mathcal{R}^L = \mathcal{R}_0^L$ (ver equação (4.6)).

\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. Observe que, o vírus durante o período médio de γ_V^{-1} dias, infecta uma fração $\frac{\Omega}{\gamma_X}$ de células suscetível com probabilidade β_2 , sendo que, cada célula infectada gerada vive em média γ_Y^{-1} dias e produz Φ novos vírus livres durante esse período.

4.2.2 Equilíbrio endêmico

O ponto de equilíbrio endêmico do sistema (4.3) satisfaz

$$\begin{cases} -\gamma_A A^* - \eta A^* V^* & = 0 \\ \gamma_X X^* + \beta E(A^*) X^* V^* & = \Omega \\ \beta E(A^*) X^* V^* & = \gamma_Y Y^* \\ (\xi A^* + E_0) V^* + \gamma_V V^* & = \Phi Y^* \end{cases}. \quad (4.9)$$

Dado que $V \neq 0$, a primeira equação é satisfeita se $A^* = 0$. Isolando X^* na segunda equação

$$X^* = \frac{\Omega}{\gamma_X + \beta E_0 V^*}, \quad (4.10)$$

Y^* na terceira equação:

$$Y^* = \frac{\beta E_0 X^* V^*}{\gamma_Y}, \quad (4.11)$$

e V^* na última equação obtemos:

$$V^* = \frac{\Phi Y^*}{E_0 + \gamma_V}. \quad (4.12)$$

Reescrevendo as expressões (4.12) e (4.11) e igualando a razão Y^*/V^* , obtemos

$$X^* = \frac{(E_0 + \gamma_V) \gamma_Y}{\beta E_0 \Phi}. \quad (4.13)$$

Igualando agora (4.13) a (4.10) e isolando V^* obtemos

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

Por fim, substituindo as expressões encontradas de X^* e V^* em (4.11) obtemos

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

E a condição de viabilidade biológica (solução positiva) é dada por:

$$\Omega\beta E_0\Phi - \gamma_X\gamma_Y(E_0 + \gamma_V) > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^L > 1.$$

Teorema 4.2. *Se $\gamma_X = \gamma_Y = \gamma$ e $\mathcal{R}_0^L > 1$, então o equilíbrio endêmico L_1 é localmente assintoticamente estável.*

Demonstração. Seja $J(L_1)$, a matriz Jacobiana associada ao modelo (4.1) avaliada no ponto de equilíbrio endêmico

$$J(L_1) = \begin{pmatrix} -\gamma_A - \eta V^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma_X - \beta E_0 V^* & 0 & -\beta E_0 X^* \\ 0 & \beta E_0 V^* & -\gamma_Y & \beta E_0 X^* \\ -\xi V^* & 0 & \Phi & -E_0 - \gamma_V \end{pmatrix}.$$

Supondo que o vírus não afeta a taxa de mortalidade celular, isto é,

$$\gamma_X = \gamma_Y = \gamma, \quad (4.14)$$

e resolvendo a equação característica dada por

$$\det(\lambda I - J(L_1)) = \begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A + \eta V^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & 0 & \beta E_0 X^* \\ 0 & -\beta E_0 V^* & \lambda + \gamma & -\beta E_0 X^* \\ \xi V^* & 0 & -\Phi & \lambda + E_0 + \gamma_V \end{vmatrix} = 0,$$

obtemos o seguinte autovalor $\lambda = -\gamma_A - \eta V^*$. Os outros autovalores são obtidos resolvendo

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & 0 & \beta E_0 X^* \\ -\beta E_0 V^* & \lambda + \gamma & -\beta E_0 X^* \\ 0 & -\Phi & \lambda + E_0 + \gamma_V \end{vmatrix} = 0. \quad (4.15)$$

Somando as linhas de (4.15), $L_2 \leftarrow L_1 + L_2$:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & 0 & \beta E_0 X^* \\ \lambda + \gamma & \lambda + \gamma & 0 \\ 0 & -\Phi & \lambda + E_0 + \gamma_V \end{vmatrix} = 0. \quad (4.16)$$

Subtraindo as colunas de (4.16), $C_2 \leftarrow C_1 - C_2$:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & \beta E_0 X^* \\ \lambda + \gamma & 0 & 0 \\ 0 & \Phi & \lambda + E_0 + \gamma_V \end{vmatrix} = 0,$$

obtemos o autovalor $\lambda = -\gamma$. Resolvendo

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma + \beta E_0 V^* & \beta E_0 X^* \\ \Phi & \lambda + E_0 + \gamma_V \end{vmatrix} = 0,$$

obtemos como autovalores as raízes do seguinte polinômio

$$P(\lambda) = \lambda^2 + \lambda(\gamma + \beta E_0 V^* + E_0 + \gamma_V) + \gamma(E_0 + \gamma_V) + \beta E_0 V^*(E_0 + \gamma_V) + \Phi \beta E_0 X^*.$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz, as raízes do polinômio acima são negativas se os coeficientes $k_1, k_2 > 0$ onde $P(\lambda) = \lambda^2 + k_1 \lambda + k_2$.

Analisando os coeficientes obtemos

$$\begin{aligned} k_1 &= \gamma + \beta E_0 V^* + E_0 + \gamma_V > 0. \\ k_2 &= \gamma(E_0 + \gamma_V) + \beta E_0 V^*(E_0 + \gamma_V) + \Phi \beta E_0 X^* \\ &= \gamma(E_0 + \gamma_V) + \beta E_0 \left[\frac{\Omega \beta E_0 \Phi - \gamma^2 (E_0 + \gamma_V)}{\gamma (E_0 + \gamma_V) \beta E_0} \right] (E_0 + \gamma_V) + \Phi \beta E_0 \left[\frac{(E_0 + \gamma_V) \gamma}{\beta E_0 \Phi} \right] \\ &= 2\gamma(E_0 + \gamma_V) + \frac{\Omega \beta E_0 \Phi - \gamma^2 (E_0 + \gamma_V)}{\gamma} \\ &= 2\gamma(E_0 + \gamma_V) + \gamma(E_0 + \gamma_V) \left[\mathcal{R}_0^L - 1 \right] > 0 \Leftrightarrow \mathcal{R}_0^L > 1. \end{aligned}$$

Como $k_i > 0$, $i = \{1, 2\}$, todos os autovalores associados a matriz Jacobiana $J(L_1)$ são negativos. Portanto, o ponto de equilíbrio endêmico L_1 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0^L > 1$. \square

4.3 Resultados numéricos

Nas simulações, fixamos o seguinte conjunto de parâmetros-base: $\gamma_X = \gamma_Y = 0,1429$, $\gamma_A = 0,0198$, $\gamma_V = 0,9785$ e $E_0 = 1,4 \times 10^{-2}$ todos em $[\text{dias}]^{-1}$, $\eta = 1 \times 10^{-8}$ em $[\text{ml}]$ [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. O sistema (4.1) foi resolvido usando Runge-Kutta de 4ª ordem, com condições iniciais de $A(0) = 4000$ em [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] $^{-1}$.

Figura 11 apresenta a evolução temporal das populações de anticorpos, células-alvo suscetíveis e infectadas, vírus da dengue e das funções $E(A)$ e $N(A)$. Nas simulações, consideramos $t = 0$ e $A(0)$, o momento em que o lactente nasce e a quantidade de anticorpos maternos recebidos até o nascimento, respectivamente. Figura 11 (a) apresenta o comportamento dos anticorpos, que decai exponencialmente, e o instante de tempo, $t = 5$ meses, onde os anticorpos maternos falham em controlar o DENV, podendo assim ocorrer a DH. Na Figura 11 (b) temos o comportamento das populações de células suscetíveis e infectadas, definidas respectivamente por $x = \gamma_X X/\Omega$ e $y = \gamma_Y Y/\Omega$. A Figura 11 (c) ilustra o comportamento do vírus da dengue, em que, a linha tracejada representa o limite de detecção da população de vírus (WANG et al.,

2006). Por fim, Figura 11 (d) apresenta o comportamento das funções $E(A)$ e $N(A)$ que são, respectivamente, a taxa de invasão das células-alvo suscetíveis pelo vírus e a taxa de neutralização do vírus pelos anticorpos.

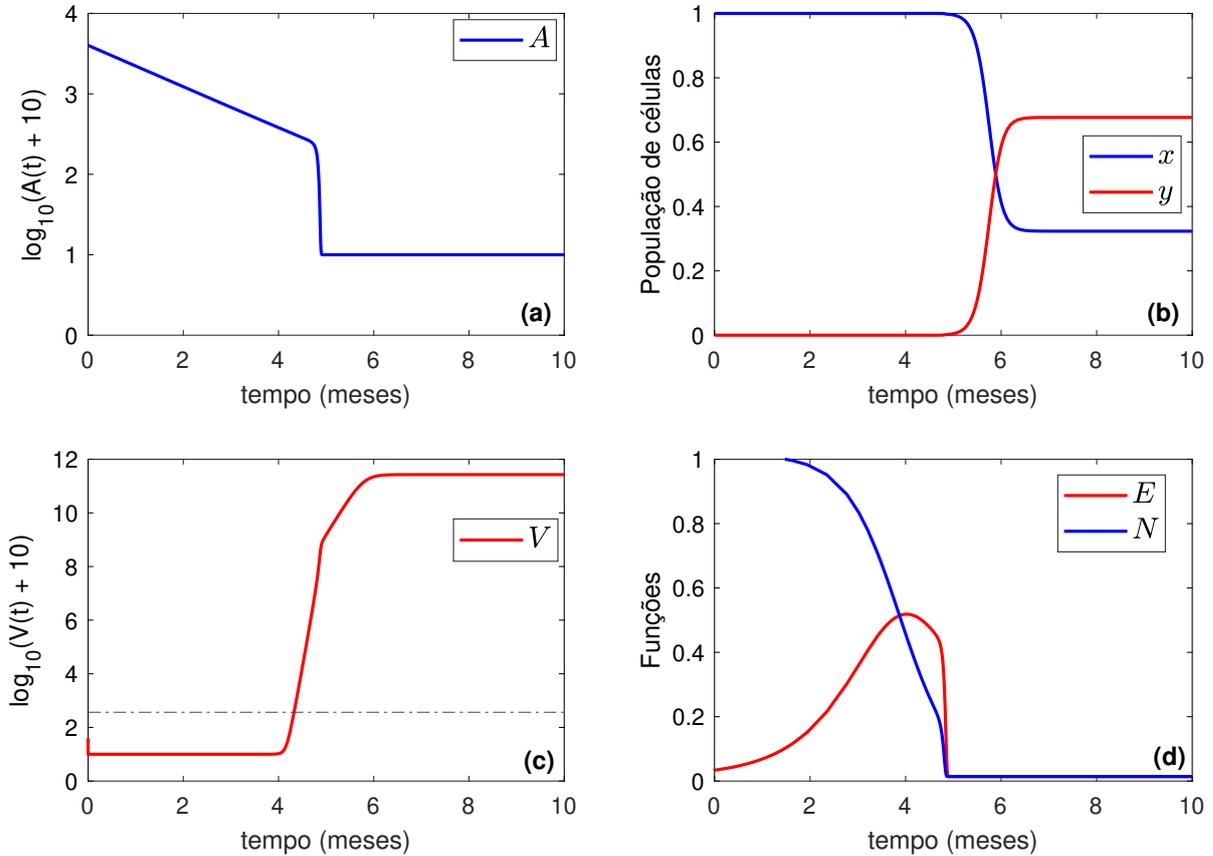


Figura 11 – Evolução temporal das populações de (a) anticorpos, (b) células-alvo suscetíveis ($x = \gamma_X X/\Omega$) e infectadas ($y = \gamma_Y Y/\Omega$), (c) vírus. Em (d) evolução temporal das funções de aprimoramento $E(A)$ e de neutralização $N(A)$. A linha tracejada corresponde ao limite de detecção do vírus.

Figura 12 apresenta a análise de sensibilidade do \mathcal{R}_0^L aos parâmetros do modelo. Utilizamos a abordagem eFAST (*Extended Fourier Amplitude Sensitivity Test*) (SALTELLI; TARANTOLA; CHAN, 1999; MARINO et al., 2008). Os valores mínimo e máximo de cada parâmetro de entrada são mostrados na Tabela 2. Combinando os valores presentes na Tabela 2, geramos novos parâmetros: $Q_1 = \Omega/\gamma_X$ no intervalo $[0; 259684051]$ e γ_Y^{-1} em $[1, 4427; 43, 29]$. O sorteio foi realizado usando os parâmetros em uma escala logarítmica, e um total de 2×10^4 conjuntos de parâmetros foi gerado. A ordem decrescente de importância relacionada à contribuição de cada parâmetro para \mathcal{R}_0^L é Q_1 , Φ , β , E_0 , γ_Y^{-1} e γ_V . Observe que, em Adimy et al. (2020), 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 (MARINO et al., 2008). Sendo a função do \mathcal{R}_0 (4.8) uma função não monotônica, a técnica mais adequada é o eFAST.

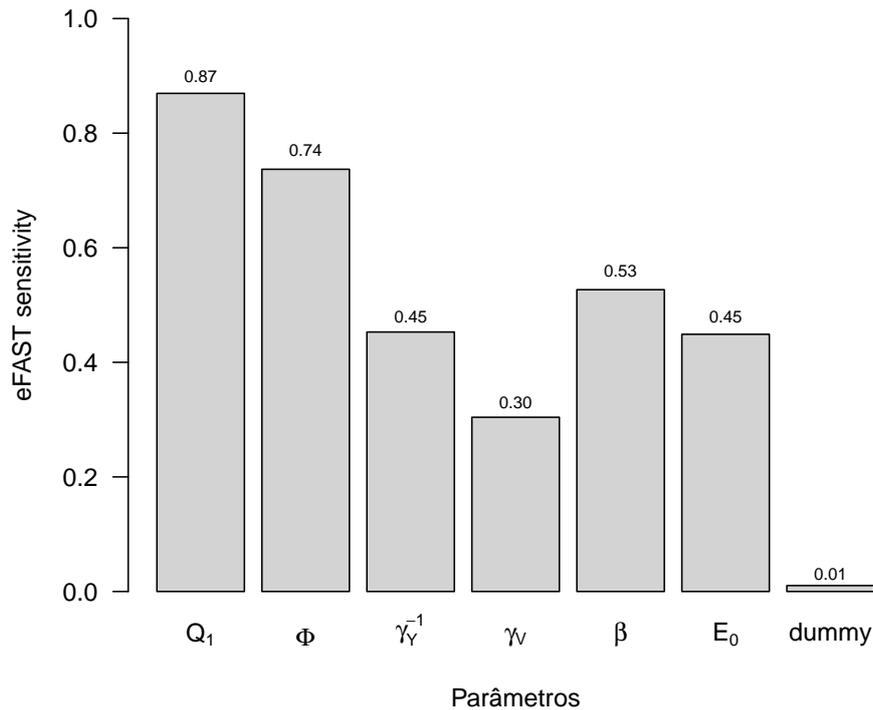


Figura 12 – Análise de sensibilidade de \mathcal{R}_0^L aos parâmetros do modelo. O parâmetro Q_1 é Ω/γ_X . Índices de sensibilidade com valor menor que o *dummy* não são significativos.

Nas simulações, a maioria dos parâmetros foi retirada da literatura e outros como β , ξ , θ , E_0 e $V(0)$ foram estimados utilizando uma técnica heurística chamada algoritmo genético (AG). No nosso problema, o AG busca encontrar o conjunto de parâmetros que minimiza a diferença entre os resultados do modelo e os dados experimentais observados (quantidade de anticorpo materno e idade de ocorrência da DH). Figura 13 apresenta o algoritmo genético (AG) proposto que envolve os seguintes passos: (1) criação da população inicial, (2) avaliação da aptidão, (3) seleção dos indivíduos, (4) cruzamento, (5) mutação, (6) nova população e (7) critério de parada. Comentaremos cada um desses passos.

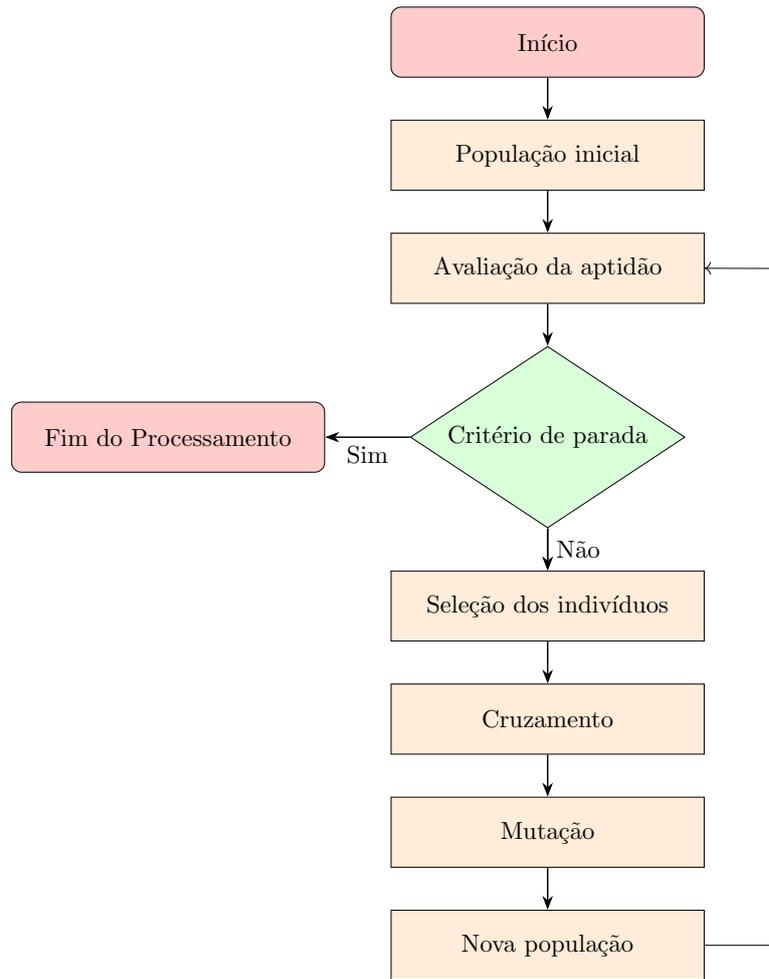


Figura 13 – Fluxograma do algoritmo genético.

1. População Inicial:

Cada indivíduo consiste em um conjunto de parâmetros, onde cada parâmetro representa um gene do indivíduo, como ilustrado na Figura 14.

$$\text{indivíduo}[i] = \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline \beta_i & \xi_i & \theta_i & E_{0_i} & V(0)_i \\ \hline \end{array}$$

Figura 14 – Representa o de um indivíduo no AG.

A popula o inicial é representada pela matriz **PI** (4.17), composta por n indivíduos. A matriz **PI**   obtida utilizando o método de amostragem LHS, com os seguintes intervalos de parâmetros: $\beta \in [1 \times 10^{-12}, 1 \times 10^{-9}]$, $\xi \in [1 \times 10^{-2}, 1 \times 10^{-1}]$, $\theta \in [5, 700]$, $E_0 \in$

$[1 \times 10^{-3}, 9 \times 10^{-1}]$ e $V(0) \in [10, 1000]$.

$$\mathbf{PI} = \begin{pmatrix} \text{indivíduo}[1] \\ \text{indivíduo}[2] \\ \vdots \\ \text{indivíduo}[n] \end{pmatrix}. \quad (4.17)$$

Observe que cada indivíduo da população inicial (4.17) é uma possível solução para o nosso problema de otimização.

2. Avaliação da aptidão:

Para cada indivíduo de \mathbf{PI} , resolvemos o modelo (4) utilizando o método Runge-Kutta de 4ª ordem (RK4) 13 vezes (correspondentes as 13 condições iniciais diferentes de $A(0)$, cada uma com um tempo associado t_{real} , conforme descrito na Tabela 3).

Tabela 3 – Dados retirados de Kliks et al. (1988) referentes a quantidade de anticorpos maternos medidos no cordão umbilical dos bebês nascidos de mães imunes ao vírus da dengue e instante de tempo (mês medido desde o nascimento do bebê) de ocorrência da dengue hemorrágica nestes bebês.

Dados reais	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Unidades
$A(0)$	30	50	80	90	200	290	350	360	420	500	720	2000	8200	[moléculas] [ml] ⁻¹
t_{real}	4	3	6	8	7	7	8	4	8	6	8	11	12	meses

Os demais parâmetros e condições iniciais são fixos, a saber $\gamma_X = \gamma_Y = 0,1429$, $\gamma_A = 0,0198$ e $\gamma_V = 0,9785$ 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, $n = 3$, $p = 1,3$, $X(0) = \Omega/\gamma_X$ e $Y(0) = 0$ ambos em [células] [ml]⁻¹.

Em cada simulação, o RK4 é executado até que a condição de parada (4.18) seja satisfeita:

$$\left| \frac{Y/2}{\Omega/\gamma_X} - \frac{Y^*/2}{\Omega/\gamma_X} \right| < 0,01, \quad (4.18)$$

em que, Y^* é o valor de equilíbrio da população de células infectadas (encontrado analiticamente) e Y é o valor numérico. Essa condição define numericamente o momento (tempo) quando a DH ocorre. Esse tempo é comparado com o instante em que a DH é relatada (descrito na terceira linha da Tabela 3).

A aptidão (resíduo) é então calculada pela soma das diferenças em módulo dos tempos estimados numericamente pelos tempos reais. O indivíduo mais apto é aquele que tem o menor resíduo.

3. Seleção dos indivíduos:

Por meio do torneio, 60% dos indivíduos são selecionados aleatoriamente para o cruzamento. Após o torneio, são formados n pares de indivíduos. Em seguida, para cada par, geramos um valor aleatório no conjunto $\{1, 2, 3, 4, 5\}$ para definirmos o ponto corte.

4. Cruzamento:

Consiste na transferência dos genes dos pais para o filho, conforme mostra a Figura 15. Com o ponto de corte estabelecido na etapa anterior, a transferência ocorre da seguinte forma: os genes da mãe (indicado pela cor vermelha na Figura 15) são transferidos para o filho do gene inicial até o ponto de corte, e a outra parte da transferência são os genes do pai (indicado pela cor azul na Figura 15), do ponto de corte até o gene final.

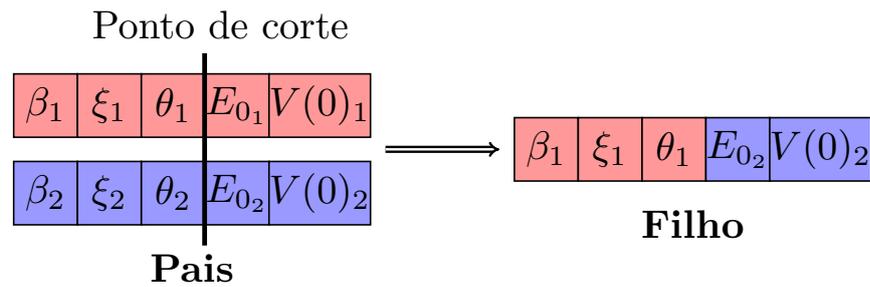


Figura 15 – Cruzamento com ponto de corte igual a 3.

5. Mutação:

O filho gerado pode sofrer uma mutação em um de seus genes. Isso ocorre para gerar uma diversidade maior na população e evitar que a solução convirja para um ótimo local. Utilizamos uma probabilidade de mutação de 5%. Isso significa que um número aleatório z entre $[0, 1[$ é então sorteado e comparado com o valor de 0,05. Então, se $z < 0,05$, o indivíduo filho sofre uma mutação em um dos seus genes, o qual também é selecionado aleatoriamente no conjunto $\{1, 2, 3, 4, 5\}$. O novo valor é sorteado aleatoriamente no intervalo de parâmetros definido na geração da população inicial. Assim, por exemplo, se a mutação for em β , sorteamos o novo gene no intervalo $[1 \times 10^{-12}, 1 \times 10^{-9}]$.

6. Nova população:

A nova população é formada pelos indivíduos com menor resíduo. Assim, se o filho tiver um valor de resíduo menor que a do pai ou da mãe, fazemos a substituição do pai ou da mãe (o que tiver maior resíduo) pelo filho, caso contrário, deixamos os pais. Após as substituições, o tamanho da população volta a ser n .

7. Critério de parada:

O critério de parada foi escolhido com base na Figura 16. Podemos observar que, para tempos pequenos, o valor médio do resíduo é alto e há muita variação entre os indivíduos da população. A medida que o tempo avança (gerações) o valor médio do resíduo diminui e a heterogeneidade da população também (menos variação entre os indivíduos). Definimos o critério de parada utilizando a diferença interquartílica (IIQ) - tamanho da caixa do *boxplot*. Se $IIQ < 5$ o AG para.

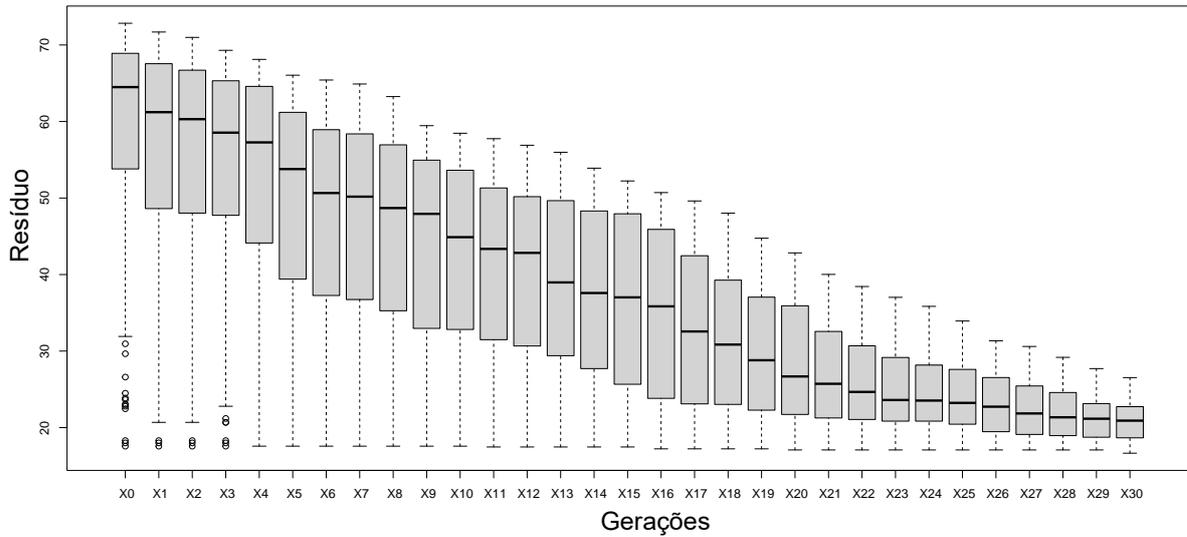


Figura 16 – Evolução temporal dos 50% menores valores de resíduo.

A Figura 17 apresenta a comparação entre os dados reais (tempos) obtidos em Kliks et al. (1988), a solução do modelo (4.1) com os parâmetros estimados pelo AG, e a solução encontrada em Adimy et al. (2020). Como podemos observar, o AG e o novo modelo apresentado aqui nos fornece um bom resultado. Interessante notar que estamos utilizando um conjunto de dados epidemiológicos para ajustar um modelo imunológico, visto a carência de dados imunológicos para a dengue.

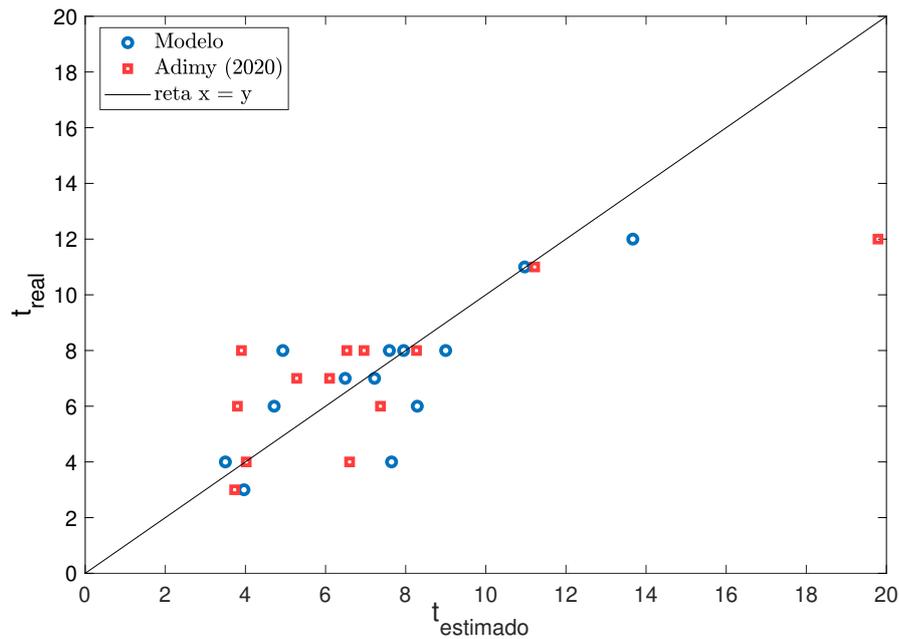


Figura 17 – Relação entre os tempos reais e estimados pelo modelo matemático para a ocorrência de DH em bebês. Quanto mais próximos os pontos azuis e vermelhos estiverem da reta $y = x$, melhor o ajuste do modelo aos dados.

Figura 18 mostra a sensibilidade da função de resíduo com relação à variação nos parâmetros ótimos. Dado o conjunto ótimo encontrado pelo AG, cada sub-figura foi gerada com quatro dos cinco parâmetros fixos enquanto o outro é variado. As linhas tracejadas verticais representam as melhores soluções obtidas pelo método AG para os parâmetros β , ξ , θ , E_0 e $V(0)$, enquanto as linhas tracejadas horizontais representam o resíduo. Observamos que os valores obtidos no AG, são aqueles para os quais a função resíduo é mínima, ou seja, o algoritmo AG é um bom estimador dos parâmetros.

Os valores dos parâmetros estimados aqui e os obtidos em [Adimy et al. \(2020\)](#) são próximos. Observe que os 50% melhores valores obtidos (modelo (4.1)) geram os seguintes intervalos para os parâmetros estimados: $\beta \in [1 - 50] \times 10^{-11}$, $\xi \in [1 - 10] \times 10^{-2}$ e $E_0 \in [1 - 30] \times 10^{-2}$, os quais podem ser comparados com os reportados em [Adimy et al. \(2020\)](#): $\beta \in [3 - 99] \times 10^{-11}$, $\xi \in [7 - 90] \times 10^{-2}$ e $E_0 \in [0.2 - 15] \times 10^{-2}$. Destacamos, ainda, que estimamos um parâmetro a mais, a condição inicial do vírus $V(0)$, o qual foi sugerida em [Adimy et al. \(2020\)](#).

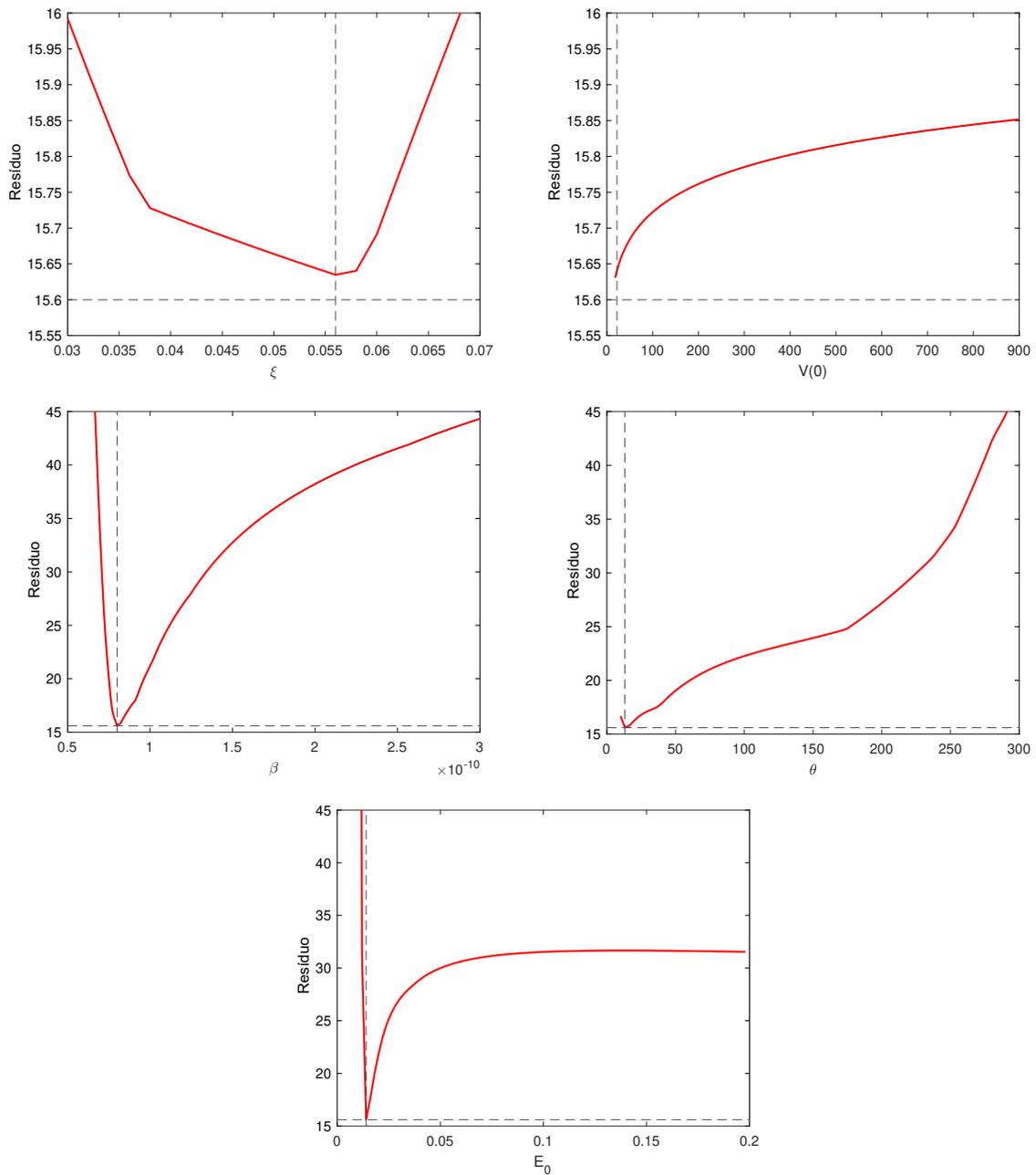


Figura 18 – Sensibilidade da função resíduo as variações nos parâmetros ótimos. As linhas tracejadas evidenciam a melhor solução obtida pelo AG.

4.4 Discussão

Reformulamos as funções de aprimoramento E e neutralização N propostas em [Adimy et al. \(2020\)](#) a partir de conceitos básicos de reações químicas. Reproduzimos os resultados obtidos em [Adimy et al. \(2020\)](#) e verificamos se as novas funções 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.

Analiticamente 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 à produção de células suscetíveis e de vírus, $Q_1 = \Omega/\gamma_X$ e Φ . Em [Adimy et al. \(2020\)](#) 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 , (4.8), é não monotônica, a técnica mais adequada é o eFAST utilizada aqui.

Comparando os valores dos parâmetros estimados para o modelo (4.1) com os obtidos em [Adimy et al. \(2020\)](#), observamos um resultado muito próximo, porém melhor. Apesar de estimarmos um parâmetro a mais, a condição inicial do vírus $V(0)$, os resultados se mostraram pouco sensíveis a ele. Conclui-se então que as novas funções propostas, de aprimoramento e neutralização, adéquam-se melhor ao problema proposto, além de terem uma interpretação biológica fácil a partir de conceitos de reações químicas.

4.5 Conclusão

O modelo reformulado, com funções de aprimoramento e neutralização inspiradas em conceitos básicos de reações químicas, se mostrou melhor que o modelo proposto em [Adimy et al. \(2020\)](#), e abre novas perspectivas na modelagem da interação entre as populações de células alvo, vírus e anticorpos, a qual, diferente da tradicional lei de ação das massas, pode contemplar as relações entre três ou mais populações.

5 Competição direta entre anticorpos neutralizantes e não neutralizantes

Propomos reformular o modelo matemático descrito em (3.6), o qual reproduz uma segunda infecção por vírus da dengue heterólogo, visando explorar cenários de competição direta entre as populações de anticorpos (não neutralizantes e neutralizantes) pelos receptores do vírus. Na competição indireta (por exploração), há menor recurso disponível por indivíduo, visto que a interação entre as espécies resulta em menor quantidade de recurso disponível para ambas. Já na competição direta (por interferência), há menor taxa de aquisição de recurso, visto que uma espécie impede ativamente a utilização de recurso pela outra.

No problema descrito anteriormente (sistema (3.6)), a modelagem matemática reproduz a competição indireta entre os anticorpos gerados na primeira (A_1) e na segunda infecção (A_2) por vírus heterólogo. Nesse caso, as funções de aprimoramento e de neutralização são dadas respectivamente por:

$$E(A_1) = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^p}{\theta_1^n + A_1^n} \quad \text{e} \quad N(A_2) = \frac{A_2^n}{\theta_2^n + A_2^n}, \quad (5.1)$$

onde observamos que E só depende de A_1 e N só depende de A_2 . Essas funções são multiplicadas pelas populações de vírus (V) e células saudáveis (X), representando o encontro entre essas três populações, o qual pode resultar em infecção. Vamos, agora, construir duas novas abordagens, com o intuito de buscar novas funções E e N que dependam, ambas, de A_1 e A_2 .

5.1 Abordagem 1

Suponhamos que temos n moléculas de dois ligantes L_1 e L_2 competindo por um mesmo receptor R (SANTILLÁN, 2008):



Quando essa reação química entra em equilíbrio, podemos medir a constante de dissociação da reação K a partir da concentração de cada um dos ligantes, do receptor e do complexo ligante-receptor $[\cdot]$, assim

$$K = \frac{[R]([L_1] + [L_2])^n}{[R_{nL_1L_2}]}.$$

Dado que o número de receptores é constante obtemos:

$$[R] + [R_{nL_1L_2}] = [R_{total}],$$

em que, $[R]$ é a concentração de receptores livres, $[R_{nL_1L_2}]$ de ocupados e $[R_{total}]$ a total. Assim, podemos definir as frações E e N de complexos ligante-receptor, L_1 e L_2 por:

$$E = \frac{[R_{n_1L_1}]}{[R] + [R_{nL_1L_2}]} \quad \text{e} \quad N = \frac{[R_{n_2L_2}]}{[R] + [R_{nL_1L_2}]}, \quad (5.3)$$

e assumindo que as concentrações de cada complexo ligante-receptor são diretamente proporcionais às concentrações de L_1 , L_2 e R obtemos

$$E = \frac{[R_{n_1L_1}]}{[R] + [R_{nL_1L_2}]} = \frac{\frac{[R][L_1]^{n_1}}{K_1}}{[R] + \frac{[R]([L_1] + [L_2])^n}{K}} = \frac{KK_1^{-1}[L_1]^{n_1}}{K + ([L_1] + [L_2])^n}$$

e

$$N = \frac{[R_{n_2L_2}]}{[R] + [R_{nL_1L_2}]} = \frac{\frac{[R][L_2]^{n_2}}{K_2}}{[R] + \frac{[R]([L_1] + [L_2])^n}{K}} = \frac{KK_2^{-1}[L_2]^{n_2}}{K + ([L_1] + [L_2])^n}.$$

Como

$$A_1 = k_1[L_1] \quad \text{e} \quad A_2 = k_2[L_2],$$

obtemos:

$$N = \frac{\left(\frac{A_2}{k_2}\right)^{n_2}}{K + \left(\frac{A_1}{k_1} + \frac{A_2}{k_2}\right)^n} = \frac{k_2^n}{k_2^{n_2}} \frac{KK_2^{-1}A_2^{n_2}}{k_2^n K + (\bar{k}_2 A_1 + A_2)^n},$$

e

$$E = \frac{\left(\frac{A_1}{k_1}\right)^{n_1}}{K + \left(\frac{A_1}{k_1} + \frac{A_2}{k_2}\right)^n} = \frac{k_1^n}{k_1^{n_1}} \frac{KK_1^{-1}A_1^{n_1}}{k_1^n K + (A_1 + \bar{k}_1 A_2)^n},$$

com $\bar{k}_2 = k_2/k_1$ e $\bar{k}_1 = k_1/k_2$.

Definindo:

$$\theta_2 = k_2 \sqrt[n]{K} \quad \text{e} \quad \theta_1 = k_1 \sqrt[n]{K}$$

podemos reescrever N e E como

$$N = K_2^{-1} K^{\left(\frac{n_2}{n}\right)} \frac{\theta_2^{n-n_2} A_2^{n_2}}{\theta_2^n + (\bar{k}_2 A_1 + A_2)^n},$$

$$E = K_1^{-1} K^{\left(\frac{n_1}{n}\right)} \frac{\theta_1^{n-n_1} A_1^{n_1}}{\theta_1^n + (A_1 + \bar{k}_1 A_2)^n},$$

e escolher arbitrariamente $K_2^{-1}K\left(\frac{n_2}{n}\right) = K_1^{-1}K\left(\frac{n_1}{n}\right) = 1$, visto que depois essas expressões serão multiplicadas por taxas de encontro entre as distintas populações que compõe o sistema de equações. Logo

$$\begin{aligned} N(A_1, A_2) &:= \frac{\theta_2^{n-n_2} A_2^{n_2}}{\theta_2^n + (\bar{k}_2 A_1 + A_2)^n} \quad \text{e} \\ E(A_1, A_2) &:= \frac{\theta_1^{n-n_1} A_1^{n_1}}{\theta_1^n + (A_1 + \bar{k}_1 A_2)^n}, \quad \text{com } 0 < n_1, n_2 < n, \end{aligned} \quad (5.4)$$

e podemos chamar $N(A_1, A_2)$ de função de neutralização (com A_2 promovendo a neutralização do vírus), a qual agora considera a competição direta entre as populações de anticorpo A_1 e A_2 pelo receptor do vírus, e $E(A_1, A_2)$ de função de aprimoramento do vírus pelos anticorpos não neutralizantes A_1 , quando em competição direta com A_1 .

Reformulando o modelo (3.6), a partir da troca das funções de aprimoramento e de neutralização obtemos

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = \Lambda + \alpha_1 Y - \gamma_A A_1 - \eta_1 A_1 V \\ \frac{dA_2}{dt} = \alpha_2 Y - \gamma_A A_2 - \eta_2 A_2 V \\ \frac{dX}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \beta E(A_1, A_2) V X - \xi V X, \\ \frac{dY}{dt} = \beta E(A_1, A_2) V X + \xi V X - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - F(A_1, A_2) V - \gamma_V V \end{cases} \quad (5.5)$$

onde

$$\begin{aligned} F(A_1, A_2) &:= \delta_1 E(A_1, A_2) + \delta_2 N(A_1, A_2) \\ &= \frac{\delta_1 \theta_1^{n-n_1} A_1^{n_1} (\theta_2^n + (\bar{k}_2 A_1 + A_2)^n) + \delta_2 \theta_1^{n-n_2} A_2^{n_2} (\theta_1^n + (A_1 + \bar{k}_1 A_2)^n)}{(\theta_1^n + (A_1 + \bar{k}_1 A_2)^n) (\theta_2^n + (\bar{k}_2 A_1 + A_2)^n)}. \end{aligned}$$

Seja $P = (A_1^*, A_2^*, X^*, Y^*, V^*)$ um equilíbrio do sistema (5.5). Nesse caso, P satisfaz o sistema homogêneo dado por:

$$\begin{cases} \Lambda + \alpha_1 Y^* - \gamma_A A_1^* - \eta_1 A_1^* V^* &= 0 \\ \alpha_2 Y^* - \gamma_A A_2^* - \eta_2 A_2^* V^* &= 0 \\ \Omega - \gamma_X X^* - \beta E(A_1^*) V^* X^* - \xi V^* X^* &= 0 \\ \beta E(A_1^*) V^* X^* + \xi V^* X^* - \gamma_Y Y^* &= 0 \\ \Phi Y^* - F(A_1^*, A_2^*) V^* - \gamma_V V^* &= 0 \end{cases} \quad (5.6)$$

Pode-se verificar facilmente que o ponto de equilíbrio livre de doença P_0 é dado por

$$P_0 = \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}, 0, \frac{\Omega}{\gamma_X}, 0, 0 \right). \quad (5.7)$$

Considere o subsistema linearizado (em torno do ponto de equilíbrio livre da doença) do modelo (5.5) dado por:

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \beta E(A_1^*, 0) V X^* + \xi V X^* - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - F(A_1^*, 0) V - \gamma_V V \end{cases}.$$

As matrizes W (novas infecções) e T (transição) são

$$W = \begin{pmatrix} 0 & (\beta E(A_1^*, 0) + \xi) X^* \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{e} \quad T = \begin{pmatrix} -\gamma_Y & 0 \\ \Phi & -F(A_1^*, 0) - \gamma_V \end{pmatrix},$$

e utilizando o método de matrizes de próxima geração (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002), podemos determinar \mathcal{R}_0 como sendo o raio espectral ρ da matriz WT^{-1} (maior autovalor em módulo):

$$\begin{aligned} \mathcal{R}_0 &= \rho(WT^{-1}) \\ &= \frac{1}{\gamma_Y} X^* \frac{\Phi}{F(A_1^*, 0) + \gamma_V} (\beta E(A_1^*, 0) + \xi) \\ &= \frac{1}{\gamma_Y} X^* \frac{\Phi}{\delta_1 E(A_1^*, 0) + \gamma_V} (\beta E(A_1^*, 0) + \xi). \end{aligned}$$

Substituindo as expressões de X^* e A_1^* , obtemos:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \Phi \left[\frac{\beta \theta_1^{n-n_1} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}\right)^{n_1} + \xi \left(\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}\right)^n\right)}{\delta_1 \theta_1^{n-n_1} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}\right)^{n_1} + \gamma_V \left(\theta_1^n + \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}\right)^n\right)} \right]. \quad (5.8)$$

Note que

$$\lim_{\frac{\Lambda}{\gamma_A} \rightarrow 0} \mathcal{R}_0 = \lim_{\frac{\Lambda}{\gamma_A} \rightarrow \infty} \mathcal{R}_0 = \frac{\Omega \Phi \xi}{\gamma_X \gamma_Y \gamma_V}.$$

Figura 19 apresenta o comportamento do \mathcal{R}_0 em função da concentração (em equilíbrio) da quantidade de anticorpos A_1 (proveniente da primeira infecção). As linhas indicam o valor máximo de \mathcal{R}_0 (linhas tracejada com pontos), o valor de $\mathcal{R}_0 = 1$ (linha contínua) e os limites de \mathcal{R}_0 quando $\Lambda/\gamma_A \rightarrow 0$ e quando $\Lambda/\gamma_A \rightarrow \infty$ (linha tracejada). Os valores dos parâmetros utilizados foram: $\gamma_X = 0,0277$, $\gamma_Y = 0,3465$, $\gamma_A = 0,0231$, $\gamma_V = 6,1613$, $\Omega = 4 \times 10^4$, $\Phi = 1 \times 10^4$, $\beta = 1 \times 10^{-9}$, $\theta_1 = 0,7 \times 10^2$, $\xi = 1 \times 10^{-10}$, $\delta_1 = 1,1$, $n = 3$ e $n_1 = 1,4$.

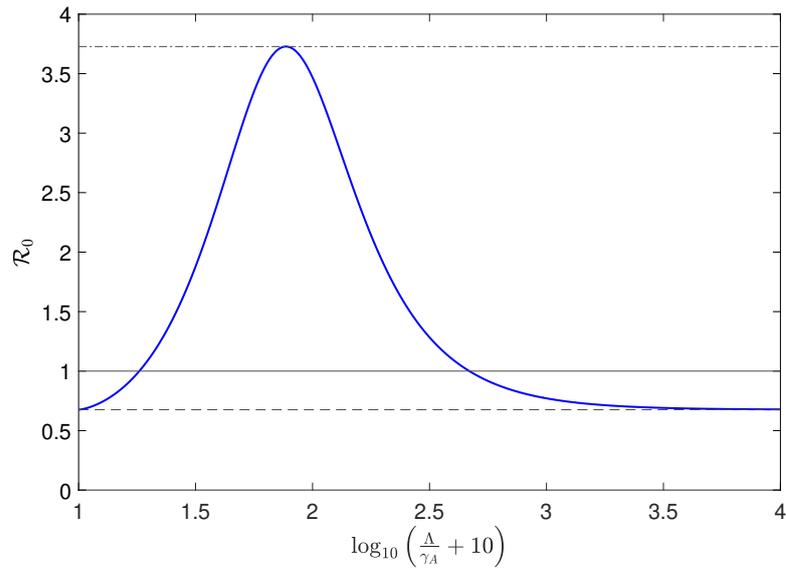


Figura 19 – Comportamento do \mathcal{R}_0 em função da concentração (em equilíbrio) da quantidade de anticorpos A_1 (proveniente da primeira infecção).

Figura 20 apresenta a evolução temporal das populações de anticorpos não neutralizantes A_1 e neutralizantes A_2 , células suscetíveis X e infectadas Y , vírus V e também as funções de aprimoramento E e de neutralização N . Os valores dos parâmetros utilizados foram: $\gamma_X = 0,0277$, $\gamma_Y = 0,3465$, $\gamma_A = 0,0231$, $\gamma_V = 6,1613$, $\alpha_1 = 6 \times 10^{-5}$, $\alpha_2 = 3 \times 10^{-5}$, $\eta_1 = 6 \times 10^{-9}$, $\eta_2 = 2 \times 10^{-9}$, $\Lambda = 10$, $\Omega = 6 \times 10^4$, $\Phi = 1 \times 10^4$, $\beta = 1 \times 10^{-8}$, $\theta_1 = 0,9 \times 10^2$, $\theta_2 = 0,5 \times 10^2$, $\xi = 1 \times 10^{-10}$, $\delta_1 = \delta_2 = 1.1$, $\bar{k}_1 = \bar{k}_2 = 1$, $n = 3$, $n_1 = 1,4$ e $n_2 = 1,2$.

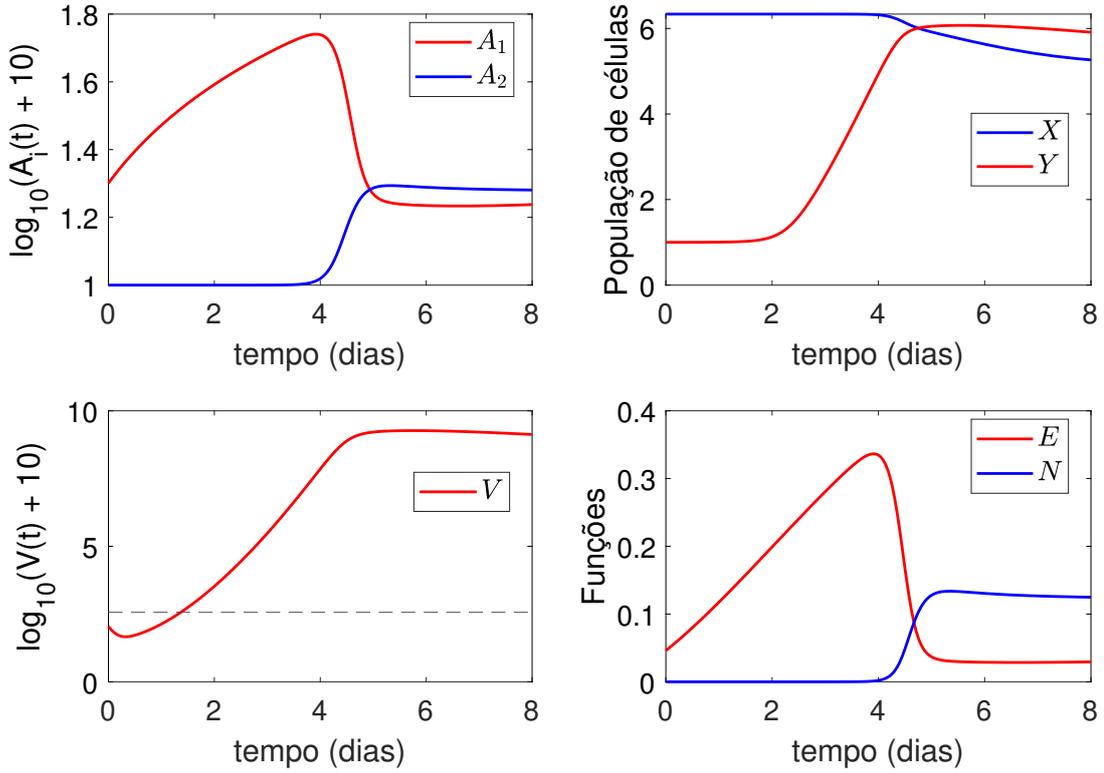


Figura 20 – Evolução temporal das populações de anticorpos neutralizantes (A_2) e não neutralizantes (A_1), células suscetíveis (X) e infectadas (Y), vírus (V), e também das funções de aprimoramento E e de neutralização N .

Teorema 5.1. *O ponto de equilíbrio livre de doença P_0 é localmente assintoticamente estável se, $\mathcal{R}_0 < 1$ e instável se, $\mathcal{R}_0 > 1$.*

Demonstração. Seja a matriz $J(P_0)$ a matriz jacobiana associada ao modelo (5.19), avaliada no ponto de equilíbrio P_0 :

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\gamma_A & 0 & 0 & \alpha_1 & -\eta_1 A_1^* \\ 0 & -\gamma_A & 0 & \alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma_X & 0 & -\beta E(A_1^*, 0) X^* - \xi X^* \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma_Y & \beta E(A_1^*, 0) X^* + \xi X^* \\ 0 & 0 & 0 & \Phi & -F(A_1^*, 0) - \gamma_V \end{pmatrix}.$$

A equação característica é dada por:

$$\det(\lambda I - J(P_0)) = \begin{vmatrix} \lambda + \gamma_A & 0 & 0 & -\alpha_1 & \eta_1 A_1^* \\ 0 & \lambda + \gamma_A & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \gamma_X & 0 & \beta E(A_1^*, 0) X^* + \xi X^* \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \gamma_Y & -\beta E(A_1^*, 0) X^* - \xi X^* \\ 0 & 0 & 0 & -\Phi & \lambda + F(A_1^*, 0) + \gamma_V \end{vmatrix} = 0,$$

cujos autovalores são $\lambda = -\gamma_A$, $\lambda = -\gamma_A$, $\lambda = -\gamma_X$, e as raízes do polinômio

$$p(\lambda) = (\lambda + \gamma_Y)(\lambda + F(A_1^*, 0) + \gamma_V) - \Phi(\beta E(A_1^*, 0) + \xi) X^*,$$

após algumas manipulações algébricas, obtemos:

$$p(\lambda) = \lambda^2 + \lambda(F(A_1^*, 0) + \gamma_V + \gamma_Y) + \gamma_Y(F(A_1^*, 0) + \gamma_V) - \Phi(\beta E(A_1^*, 0) + \xi) X^*. \quad (5.9)$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz, um polinômio de grau dois tem raízes negativas se e somente se os coeficientes a_1 e a_2 do polinômio $p(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2$ são positivos. Para (5.9) temos que

$$a_1 = \delta_1 E(A_1^*, 0) + \gamma_V + \gamma_Y > 0,$$

$$a_2 = \gamma_Y(F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V) - \Phi(\beta E(A_1^*, 0) + \xi) X^* = \gamma_Y(F(A_1^*, 0) + \gamma_V)(1 - \mathcal{R}_0),$$

com $A_1^* = \frac{\Lambda}{\gamma_A}$ e $X^* = \frac{\Omega}{\gamma_X}$. Então, $a_2 > 0$ se, e somente se, $\mathcal{R}_0 < 1$.

Concluimos que, as raízes do polinômio (5.9) são negativas se, e somente se, $\mathcal{R}_0 < 1$. Portanto, o ponto de equilíbrio livre de doença P_0 é localmente assintoticamente estável se $\mathcal{R}_0 < 1$, e instável se $\mathcal{R}_0 > 1$. \square

Para obtermos o equilíbrio endêmico precisamos resolver o sistema homogêneo:

$$\begin{cases} \gamma_A A_1^* + \eta_1 A_1^* V^* & = \Lambda + \alpha_1 Y^* \\ \gamma_A A_2^* + \eta_2 A_2^* V^* & = \alpha_2 Y^* \\ \gamma_X X^* + \beta E(A_1^*, A_2^*) X^* V^* + \xi X^* V^* & = \Omega \\ \beta E(A_1^*, A_2^*) X^* V^* + \xi X^* V^* & = \gamma_Y Y^* \\ F(A_1^*, A_2^*) V^* + \gamma_V V^* & = \Phi Y^* \end{cases} \quad (5.10)$$

Somando a terceira e a quarta equações do sistema (5.10), obtemos:

$$\Omega - \gamma_X X^* - \gamma_Y Y^* = 0,$$

o que implica em

$$X^* = \frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X}, \quad \text{com } 0 < Y^* < \frac{\Omega}{\gamma_Y}. \quad (5.11)$$

Da primeira equação do sistema (5.10), considerando que $\eta_1 = \eta_2 = 0$, obtemos:

$$A_1^* = \frac{\Lambda + \alpha_1 Y^*}{\gamma_A}. \quad (5.12)$$

Da segunda equação do sistema (5.10), obtemos:

$$A_2^* = \frac{\alpha_2 Y^*}{\gamma_A}. \quad (5.13)$$

Da última equação do sistema (5.10), obtemos:

$$V^* = \frac{\Phi Y^*}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V}. \quad (5.14)$$

Substituindo as equações de X^* e V^* na quarta equação do sistema (5.10) obtemos:

$$\begin{aligned} (\beta E(A_1^*, A_2^*) + \xi) \left(\frac{\Phi Y^*}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V} \right) \left(\frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X} \right) &= \gamma_Y Y^* \\ (\beta E(A_1^*, A_2^*) + \xi) \left(\frac{\Phi}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V} \right) \left(\frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X} \right) &= \gamma_Y \\ \frac{1}{\gamma_Y} \left(\frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X} \right) \left(\frac{\Phi}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V} \right) (\beta E(A_1^*, A_2^*) + \xi) &= 1. \end{aligned}$$

Consideramos a função $I : \left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right] \rightarrow [0, \bar{I}]$ definido por:

$$I(Y^*) = \frac{1}{\gamma_Y} \left(\frac{\Omega - \gamma_Y Y^*}{\gamma_X} \right) \left(\frac{\Phi}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V} \right) (\beta E(A_1^*, A_2^*) + \xi), \quad (5.15)$$

em que

$$\bar{I} := \max \left\{ I(Y^*) : 0 \leq Y^* \leq \frac{\Omega}{\gamma_Y} \right\}.$$

O problema é resolver

$$I(Y^*) = 1, \quad \text{com} \quad 0 \leq Y^* \leq \frac{\Omega}{\gamma_Y}.$$

Notar que

$$I(0) = \frac{1}{\gamma_Y} \left(\frac{\Omega}{\gamma_X} \right) \left(\frac{\Phi}{F(A_1^*, 0) + \gamma_V} \right) (\beta E(A_1^*, 0) + \xi) = \mathcal{R}_0 \quad \text{e} \quad I\left(\frac{\Omega}{\gamma_Y}\right) = 0.$$

Para mostrarmos a unicidade de Y^* , precisamos garantir que $\frac{\beta E(A_1^*, A_2^*) + \xi}{F(A_1^*, A_2^*) + \gamma_V}$ seja decrescente no intervalo $\left[0, \frac{\Omega}{\gamma_Y}\right]$. Após várias tentativas, não conseguimos analiticamente mostrar a unicidade de Y^* e, então, não prosseguimos com a análise do modelo. Além disso, não foi possível obter um conjunto de parâmetros (ver Figura 20) que reproduza satisfatoriamente a evolução temporal das populações de células, vírus e anticorpos.

5.2 Abordagem 2

Quando um anticorpo se liga a um receptor do vírus visando neutralizar ou potencializar a atividade deste, dois parâmetros medem a efetividade desse complexo receptor-ligante: a constante de dissociação θ (afinidade) e a potência μ (atividade) (EINAV; BLOOM, 2020). Utilizando esses dois parâmetros, vamos construir a função de fração de atividade do complexo receptor-ligante (i.e. vírus-anticorpo). Para isso, considere o seguinte sistema de equações diferenciais, onde $[R]$ e $[R - Ab]$ representam, respectivamente, o receptor livre e o complexo receptor-ligante.

O receptor livre $[R]$ se torna um complexo receptor-ligante $[R - Ab]$ a taxa ck_+ , em que c é a concentração de anticorpo (ligante), e, esse mesmo complexo se desfaz e a uma taxa k_- , deixando o receptor livre novamente. O mesmo raciocínio se aplica a equação de $[R - Ab]$. Dessa forma, obtemos o seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{d[R]}{dt} = k_-[R - Ab] - ck_+[R] \\ \frac{d[R - Ab]}{dt} = ck_+[R] - k_-[R - Ab] \end{cases}. \quad (5.16)$$

Como a quantidade total de receptor $[R_{tot}] = [R] + [R - Ab]$ é constante, basta resolver o sistema unidimensional dado por:

$$\frac{d[R]}{dt} = k_-([R_{tot}] - [R]) - ck_+[R] = -[R](k_- + ck_+) + k_-[R_{tot}].$$

Daí,

$$\frac{d[R]}{dt} + [R](k_- + ck_+) = k_-[R_{tot}],$$

e pelo método de fator integrante obtemos:

$$\sigma(t)[R] = \int \sigma(t)k_-[R_{tot}]dt,$$

onde o fator de integração é dado por $\sigma(t) = e^{(k_-+ck_+)t}$. Assim,

$$[R] = c_1e^{-(k_-+ck_+)t} + [R_{tot}] \frac{k_-}{k_- + ck_+},$$

com c_1 sendo a constante de integração.

Note que,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left(c_1e^{-(k_-+ck_+)t} + [R_{tot}] \frac{k_-}{k_- + ck_+} \right) = [R_{tot}] \frac{k_-}{k_- + ck_+},$$

ou seja, no equilíbrio temos que

$$[R] = [R_{tot}] \frac{k_-}{k_- + ck_+}.$$

Definindo a constante de dissociação $\theta := \frac{k_-}{k_+}$, a probabilidade de encontrarmos um receptor livre (P_l) é dada por:

$$\frac{[R]}{[R_{\text{tot}}]} = \frac{1}{1 + \frac{c}{\theta}},$$

e a probabilidade de encontrarmos um complexo receptor-ligante (P_c) é dada por:

$$\frac{[R - AB]}{[R_{\text{tot}}]} = \frac{\frac{c}{\theta}}{1 + \frac{c}{\theta}}.$$

Dado que c é a concentração de anticorpos A , podemos definir a fração de atividade do complexo receptor-ligante ($P_l + \mu P_c$) como:

$$F(A) = \frac{1 + \mu \frac{A}{\theta}}{1 + \frac{A}{\theta}}.$$

Se $0 < \mu < 1$ o complexo receptor-ligante inibirá parcialmente a capacidade do vírus para invadir a célula; por outro lado, se $\mu > 1$ o complexo receptor-ligante facilitará a invasão do vírus a célula suscetível. Os valores extremos $\mu = 0$ corresponde a uma inibição total do vírus devido à ligação deste ao anticorpo e $\mu = 1$ significa que a capacidade de invasão do vírus não é afetada quando o mesmo se encontra ligado ao anticorpo. No caso de uma mistura que contem mais de um tipo de anticorpo, precisamos definir a interação entre os anticorpos. Consideraremos dois caso: (i) os anticorpos reconhecem distintos epítomos e não interagem, (ii) os anticorpos competem pelo mesmo epítomo, portanto, apenas um deles pode ser ligar.

No caso (i) escrevemos:

$$F_1(A_1, A_2) = \left(\frac{1 + \mu_1 \frac{A_1}{\theta_1}}{1 + \frac{A_1}{\theta_1}} \right) \left(\frac{1 + \mu_2 \frac{A_2}{\theta_2}}{1 + \frac{A_2}{\theta_2}} \right), \quad (5.17)$$

e no caso (ii)

$$F_2(A_1, A_2) = \frac{1 + \mu_1 \frac{A_1}{\theta_1} + \mu_2 \frac{A_2}{\theta_2}}{1 + \frac{A_1}{\theta_1} + \frac{A_2}{\theta_2}}. \quad (5.18)$$

O modelo reformulado é então descrito por:

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = \Lambda + \alpha_1 Y - \gamma_A A_1 - \eta_1 A_1 V \\ \frac{dA_2}{dt} = \alpha_2 Y - \gamma_A A_2 - \eta_2 A_2 V \\ \frac{dX}{dt} = \Omega - \gamma_X X - \beta F_i(A_1, A_2) V X, \\ \frac{dY}{dt} = \beta F_i(A_1, A_2) V X - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - \delta G_i(A_1, A_2) V - \gamma_V V \end{cases}, \quad (5.19)$$

onde as funções G_i são dadas por:

$$G_1(A_1, A_2) = \frac{\frac{A_1}{\theta_1} + \frac{A_2}{\theta_2} + \frac{A_1 A_2}{\theta_1 \theta_2}}{1 + \frac{A_1}{\theta_1} + \frac{A_2}{\theta_2} + \frac{A_1 A_2}{\theta_1 \theta_2}}. \quad (5.20)$$

e

$$G_2(A_1, A_2) = \frac{\frac{A_1}{\theta_1} + \frac{A_2}{\theta_2}}{1 + \frac{A_1}{\theta_1} + \frac{A_2}{\theta_2}}. \quad (5.21)$$

Seja $P = (A_1^*, A_2^*, X^*, Y^*, V^*)$ um equilíbrio do sistema (5.19). Então, P satisfaz o sistema homogêneo dado por:

$$\begin{cases} \Lambda + \alpha_1 Y^* - \gamma_A A_1^* - \eta_1 A_1^* V^* & = 0 \\ \alpha_2 Y^* - \gamma_A A_2^* - \eta_2 A_2^* V^* & = 0 \\ \Omega - \gamma_X X^* - \beta F(A_1^*, A_2^*) V^* X^* & = 0 \\ \beta F(A_1^*, A_2^*) V^* X^* - \gamma_Y Y^* & = 0 \\ \Phi Y^* - \delta G(A_1^*, A_2^*) V^* - \gamma_V V^* & = 0 \end{cases}. \quad (5.22)$$

O ponto P_0 livre de doença é dado por:

$$P_0 = \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A}, 0, \frac{\Omega}{\gamma_X}, 0, 0 \right). \quad (5.23)$$

Usando o método de matriz de próxima geração (DRIESSCHE; WATMOUGH, 2002)) para calcular a estabilidade local do ponto de equilíbrio P_0 , definimos as matrizes W e T a partir do sistema linear reduzido:

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \beta F_i(A_1^*, 0) V X^* - \gamma_Y Y \\ \frac{dV}{dt} = \Phi Y - \delta G_i(A_1^*, 0) V - \gamma_V V \end{cases},$$

como

$$W = \begin{pmatrix} 0 & \beta F_i(A_1^*, 0) X^* \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad T = \begin{pmatrix} -\gamma_Y & 0 \\ \Phi & -(\delta G_i(A_1^*, 0) + \gamma_V) \end{pmatrix}.$$

Portanto, \mathcal{R}_0 é dado por:

$$\mathcal{R}_0 := \rho(WT^{-1}) = \frac{1}{\gamma_Y} X^* \left(\frac{\Phi}{\delta G_i(A_1^*, 0) + \gamma_V} \right) \beta F_i(A_1^*, 0).$$

Como $F_1(A_1^*, 0) = F_2(A_1^*, 0) := F(A_1^*, 0)$ e $G_1(A_1^*, 0) = G_2(A_1^*, 0) := G(A_1^*, 0)$ e, substituindo as expressões de X^* e A_1^* , obtemos:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \Phi \beta \left[\frac{1 + \frac{\mu_1}{\theta_1} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A} \right)}{\frac{1}{\theta_1} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A} \right) (\delta + \gamma_V) + \gamma_V} \right]. \quad (5.24)$$

Note que

$$\lim_{\frac{\Lambda}{\gamma_A} \rightarrow \infty} \mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \Phi \beta \frac{\mu_1}{\delta + \gamma_V} \quad \text{e} \quad \lim_{\frac{\Lambda}{\gamma_A} \rightarrow 0} \mathcal{R}_0 = \frac{1}{\gamma_Y} \frac{\Omega}{\gamma_X} \Phi \beta \frac{1}{\gamma_V}.$$

Figura 21 apresenta o comportamento de \mathcal{R}_0 em função da concentração (em equilíbrio) da quantidade de anticorpos A_1 (proveniente da primeira infecção). Os valores dos parâmetros utilizados foram: $\gamma_X = 0,0277$, $\gamma_Y = 1,3863$, $\gamma_A = 0,0231$, $\gamma_V = 6,1613$, $\Omega = 5 \times 10^4$, $\Phi = 4 \times 10^3$, $\theta_1 = 0,6$, $\beta = 1 \times 10^{-9}$, $\mu_1 = 1,4$ e $\delta = 1,1$. Como podemos, a curva de \mathcal{R}_0 em função de Λ/γ_A não ilustra o comportamento esperado, que é um pico em uma faixa de valores de Λ/γ_A (como na Figura 5), o qual caracteriza o fenômeno de aprimoramento da infecção devido à presença de anticorpos. Portanto, não seguimos com a análise deste modelo e o problema segue em aberto.

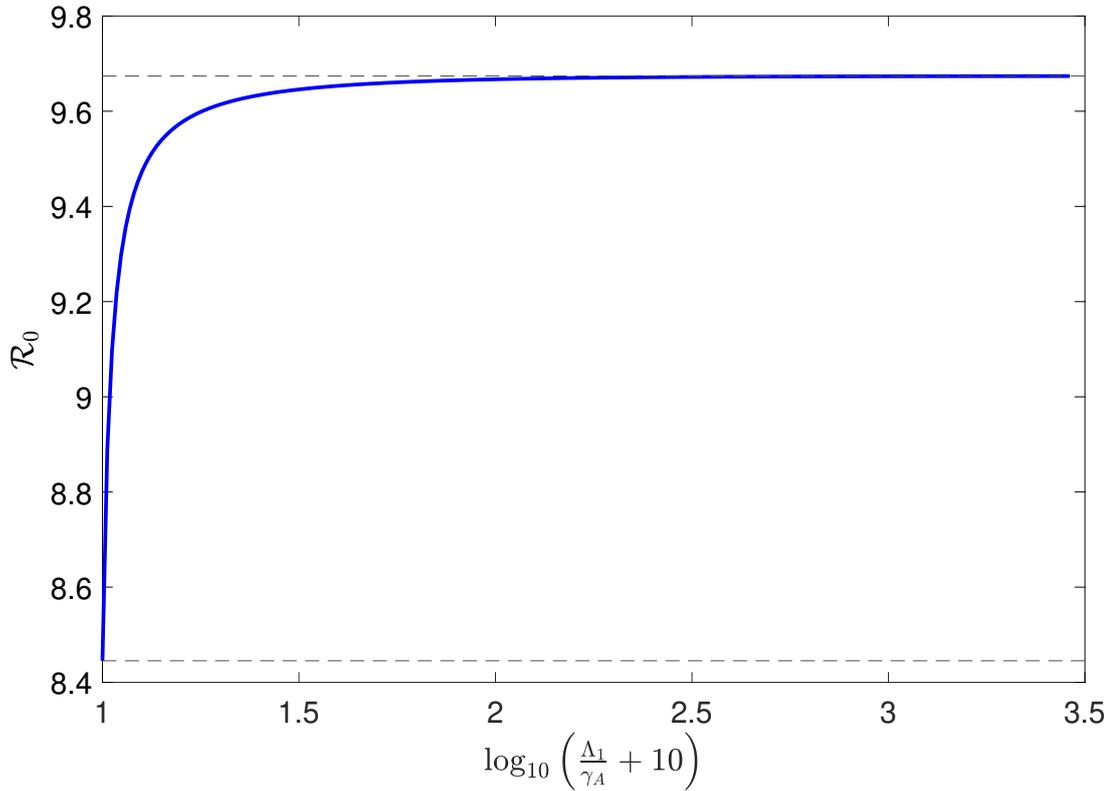


Figura 21 – \mathcal{R}_0 versus $\log_{10} \left(\frac{\Lambda}{\gamma_A} + 10 \right)$. As linhas tracejadas são, respectivamente, os limites do \mathcal{R}_0 quando $\frac{\Lambda}{\gamma_A}$ tende a zero ou ao infinito.

5.3 Conclusão

Nesse capítulo buscou-se a reformulação do modelo apresentado no capítulo 3 - funções de aprimoramento e neutralização - visando modelar a competição direta entre as duas populações de anticorpos A_1 e A_2 . Analiticamente, em ambos os casos, não foi possível determinar um

ponto de equilíbrio endêmico e um conjunto de parâmetros que reproduzisse satisfatoriamente a evolução temporal das populações de células, vírus e anticorpos. O problema, portanto, segue em aberto. No entanto, é clara a importância de novas formulações baseadas em reações químicas mais complexas que a lei de ação das massas para modelarmos a resposta imunológica.

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2008. 11, 29
- ADIMY, M. et al. Maternal passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants. *Bulletin of mathematical biology*, Springer, v. 82, n. 2, p. 24, 2020. vii, viii, 6, 7, 8, 11, 28, 29, 36, 41, 42, 43, 44
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. [S.l.]: Artmed Editora, 2010. 11, 29
- BELTRAMELLO, M. et al. The human immune response to dengue virus is dominated by highly cross-reactive antibodies endowed with neutralizing and enhancing activity. *Cell host & microbe*, Elsevier, v. 8, n. 3, p. 271–283, 2010. 11
- BEN-SHACHAR, R.; KOELLE, K. Minimal within-host dengue models highlight the specific roles of the immune response in primary and secondary dengue infections. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 12, n. 103, 2015. 5
- BENELLI, G.; JEFFRIES, C. L.; WALKER, T. Biological control of mosquito vectors: past, present, and future. *Insects*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 7, n. 4, p. 52, 2016. ISSN 2075-4450. 3
- CAMARGO, F. A.; FERREIRA, C. P. Um modelo de competição para a dinâmica da dengue: enfoque imunológico. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 8, n. 1, 2021. 6
- CAMARGO, F. A.; FERREIRA, C. P. Dengue grave em lactentes. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 9, n. 1, 2022. 6
- CAMARGO, F. de A. et al. Modeling the relationship between antibody-dependent enhancement and disease severity in secondary dengue infection. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 83, n. 8, p. 1–28, 2021. ix, 6, 22, 24, 25, 26
- CAMARGO, F. de A. et al. Modelagem matemática da infecção primária do vírus dengue em lactente. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, v. 7, n. 1, 2020. 6
- CDC, C. f. D. C.; PREVENTION. *Dengue Around the World*. 2022. Url<https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>. ix, 1
- CHAU, T. N. B. et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of vietnamese infants. *The Journal of Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 200, n. 12, p. 1893–1900, 2009. 3, 11, 29
- CHAU, T. N. B. 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. *The Journal of Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 198, n. 4, p. 516–524, 2008. 28

- CHEN, R.; VASILAKIS, N. Dengue - quo tu et quo vadis? *Viruses*, Molecular Diversity Preservation International, v. 3, n. 9, p. 1562–1608, 2011. ISSN 1999-4915. [1](#)
- CLAPHAM, H. E. et al. Modelling virus and antibody dynamics during dengue virus infection suggests a role for antibody in virus clearance. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science, v. 12, n. 5, p. 1–15, 2016. [5](#), [6](#)
- CLAPHAM, H. E. et al. Within-host viral dynamics of dengue serotype 1 infection. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 11, n. 96, p. 20140094, 2014. [5](#), [6](#), [11](#), [29](#)
- COLOGNA, R.; RICO-HESSE, R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. *Journal of Virology*, American Society for Microbiology Journals, v. 77, n. 7, p. 3929–3938, 2003. ISSN 0022-538X. [11](#), [29](#)
- DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2000. [16](#)
- DOWD, K. A. et al. Combined effects of the structural heterogeneity and dynamics of flaviviruses on antibody recognition. *Journal of Virology*, American Society for Microbiology Journals, v. 88, n. 20, p. 11726–11737, 2014. ISSN 0022-538X. [11](#), [29](#)
- DOWD, K. A.; PIERSON, T. C. Antibody-mediated neutralization of flaviviruses: a reductionist view. *Virology*, Elsevier, v. 411, n. 2, p. 306–315, 2011. [ix](#), [10](#), [11](#)
- DRIESSCHE, P. Van den; WATMOUGH, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 180, n. 1-2, p. 29–48, 2002. [16](#), [32](#), [48](#), [55](#)
- EINAV, T.; BLOOM, J. D. When two are better than one: Modeling the mechanisms of antibody mixtures. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 16, n. 5, p. e1007830, 2020. [53](#)
- FERREIRA, C. *Aedes aegypti* and wolbachia interaction: population persistence in an environment changing. *Theoretical Ecology*, Springer, p. 1–12, 2019. [3](#)
- FURTH, R. van; COHN, Z. A. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *The Journal of experimental medicine*, Rockefeller University Press, v. 128, n. 3, p. 415–435, 1968. [11](#), [29](#)
- GÓMEZ, M. C.; 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*, Oxford University Press, v. 36, n. 4, p. 411–438, 2018. ISSN 1477-8599. [6](#)
- GONCALVEZ, A. P. et al. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 104, n. 22, p. 9422–9427, 2007. [4](#)
- GONZALEZ-MEJIA, M. E.; DOSEFF, A. I. Regulation of monocytes and macrophages cell fate. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, v. 14, n. 1, p. 2413–2431, 2009. ISSN 1093-4715. [11](#), [29](#)
- GUBLER, D. J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Tropical medicine and health*, Japanese Society of Tropical Medicine, v. 39, n. 4SUPPLEMENT, p. S3–S11, 2011. [2](#)

- GUJARATI, T. P.; AMBIKA, G. Virus antibody dynamics in primary and secondary dengue infections. *Journal of Mathematical Biology*, v. 69, n. 6, p. 1148 – 1155, 2014. 5
- GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, Nature Publishing Group, v. 8, n. 12, p. S7–S16, 2010. 4
- HALSTEAD, S. B. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns. *Microbiology Spectrum*, v. 2, n. 6, 2014. 4
- HEFFERNAN, J.; SMITH, R.; WAHL, L. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of The Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 2, n. 4, p. 281–293, jun. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0042>>. 16
- HUANG, Y.-J.; HIGGS, S.; VANLANDINGHAM, D. Biological control strategies for mosquito vectors of arboviruses. *Insects*, MDPI AG, v. 8, n. 1, p. 21, Feb 2017. ISSN 2075-4450. 3
- HUBERT, B.; HALSTEAD, S. B. et al. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, french polynesia, 2001. *Emerg Infect Dis*, v. 15, n. 8, p. 1265–70, 2009. ix, 4
- JAIN, A.; CHATURVEDI, U. C. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, Blackwell Publishing Ltd Oxford, UK, v. 59, n. 2, p. 119–130, 2010. 3
- Jonsson, V.; Rantzer, A.; Murray, R. M. A scalable formulation for engineering combination therapies for evolutionary dynamics of disease. In: *2014 American Control Conference*. [S.l.: s.n.], 2014. p. 2771–2778. ISSN 2378-5861. 11, 29
- KAMAL, M. et al. Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. *PloS ONE*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 13, n. 12, p. e0210122, 2018. 2
- KATZELNICK, L. C. et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 358, n. 6365, p. 929–932, 2017. ISSN 0036-8075. 11
- KHAMIM, K. et al. Neutralizing dengue antibody in pregnant thai women and cord blood. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, Public Library of Science, v. 9, n. 2, p. e0003396, 2015. 28
- KLIKS, S. C. et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, ASTMH, v. 38, n. 2, p. 411–419, 1988. xi, 11, 29, 39, 41
- MARINO, S. et al. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 254, n. 1, p. 178–196, 2008. 25, 36
- MURPHY, K. *Imunobiologia de Janeway-8*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. 11, 29
- NGONO, A.; SHRESTA, S. Cross-reactive t cell immunity to dengue and zika viruses: new insights into vaccine development. *Frontiers in Immunology*, Frontiers, v. 10, p. 1316, 2019. ISSN 1664-3224. 4
- NIKIN-BEERS, R.; CIUPE, S. M. The role of antibody in enhancing dengue virus infection. *Mathematical Biosciences*, Elsevier BV, v. 263, p. 83–92, maio 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.02.004>>. 4, 5, 11, 29

- NIKIN-BEERS, R.; CIUPE, S. M. Modelling original antigenic sin in dengue viral infection. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, Oxford University Press (OUP), v. 35, n. 2, p. 257–272, fev. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/imammb/dqx002>>. 5
- NUNES, P. et al. 30 years of fatal dengue cases in brazil: a review. *BMC Public Health*, BioMed Central, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2019. ix, 3
- NURAINI, N. et al. A with-in host dengue infection model with immune response. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 49, n. 5, p. 1148 – 1155, 2009. ISSN 0895-7177. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717708002732>>. 5
- ORGANIZATION, W. H.; OTHERS. *Dengue and severe dengue*. [S.l.], 2014. 2
- PALMEIRA, P. et al. Igg placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*, Hindawi Publishing Corporation, v. 2012, 2011. 3
- PENGSA, K. et al. Dengue virus infections in the first 2 years of life and the kinetics of transplacentally transferred dengue neutralizing antibodies in thai children. *The Journal of Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 194, n. 11, p. 1570–1576, 2006. 28
- PROMPETCHARA, E. et al. Dengue vaccine: Global development update. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, v. 10, 2019. ISSN 0125-877X. 2
- REINHOLD, J. M.; LAZZARI, C. R.; LAHONDÈRE, C. Effects of the environmental temperature on aedes aegypti and aedes albopictus mosquitoes: a review. *Insects*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 9, n. 4, p. 158, 2018. 2
- SALTELLI, A.; TARANTOLA, S.; CHAN, K.-S. A quantitative model-independent method for global sensitivity analysis of model output. *Technometrics*, Taylor & Francis, v. 41, n. 1, p. 39–56, 1999. 25, 36
- SANTILLÁN, M. On the use of the hill functions in mathematical models of gene regulatory networks. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, EDP Sciences, v. 3, n. 2, p. 85–97, 2008. 8, 11, 29, 45
- SANTOS, T. Pereira-dos et al. A systematic review: Is aedes albopictus an efficient bridge vector for zoonotic arboviruses? *Pathogens*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 9, n. 4, p. 266, 2020. 2
- SASMAL, S. K.; DONG, Y.; TAKEUCHI, Y. Mathematical modeling on t-cell mediated adaptive immunity in primary dengue infections. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 429, p. 229–240, 2017. ISSN 0022-5193. 6, 11, 29
- SIMMONS, C. P. et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *The Journal of Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 196, n. 3, p. 416–424, 2007. 11
- SITHISARN, P. et al. Behavior of the dengue virus in solution. *Journal of Medical Virology*, v. 71, n. 4, p. 532–539, 2003. 11, 29
- UZMAN, A. Molecular biology of the cell (4th ed.): Alberts, b., johnson, a., lewis, j., raff, m., roberts, k., and walter, p. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, v. 31, n. 4, p. 212–214, 2003. 11

WAHALA, W. M. P. B.; SILVA, A. M. de. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses*, MDPI AG, v. 3, n. 12, p. 2374–2395, Nov 2011. ISSN 1999-4915. [4](#), [7](#)

WANG, W.-K. et al. Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clinical Infectious Diseases*, The University of Chicago Press, v. 43, n. 8, p. 1023–1030, 2006. [5](#), [11](#), [36](#)

YANG, H.; FERREIRA, C. Assessing the effects of vector control on dengue transmission. *Applied mathematics and computation*, v. 198, p. 401–413, 2008. ISSN 0096-3003. [2](#)