

MODELAGEM MATEMÁTICA DE DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTES

Thiago Mariotto de Oliveira

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

MODELAGEM MATEMÁTICA DE DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTES

Thiago Mariotto de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. **Paulo Fernando de Arruda Mancera**

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

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2019

Ficha Catalográfica

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

Oliveira, Thiago Mariotto.

Modelagem matemática da dengue hemorrágica em lactentes
/ Thiago Mariotto Oliveira. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Diego Samuel Rodrigues

Capes: 90194000

1. Modelos matemáticos. 2. Dengue grave. 3. Lactente.

Palavras-chave: Dengue hemorrágica; Lactente; Modelagem
matemática.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de THIAGO MARIOTTO DE OLIVEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de fevereiro do ano de 2019, às 10:00 horas, no(a) Laboratório Didático de Informática III - Departamento de Bioestatística, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Profa. Dra. LUCY TIEMI TAKAHASHI do(a) Departamento de Matemática / Universidade Federal de Juiz de Fora, Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS do(a) Departamento de Bioestatística / UNESP/Câmpus de Botucatu, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de THIAGO MARIOTTO DE OLIVEIRA, intitulada **MODELAGEM MATEMÁTICA DE DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTES**. Após a exposição, o discente foi arguido oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: _ _ _ _

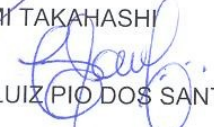
Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA



Profa. Dra. LUCY TIEMI TAKAHASHI



Prof. Dr. FERNANDO LUIZ PIO DOS SANTOS

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Waldeci e Udiléia, ao meu irmão Gustavo, a minha irmã Daniele, a minha esposa Danili, aos meus filhos Eduardo e Daniel e a toda minha família.

Agradecimentos

A Deus, que me concedeu o dom da vida e a oportunidade para enfrentar as dificuldades do dia-a-dia com coragem e força.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, que me proporcionou novos horizontes para o crescimento intelectual e pessoal.

A todos meus professores que contribuíram direta e indiretamente para a minha formação profissional. Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, por suas correções, incentivos e seus ensinamentos.

Aos Professores Dr. Fernando Luiz Pio dos Santos e Dr. Diego Samuel Rodrigues pelas diversas contribuições para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meu pais Waldeci e Udileia, pelo apoio e incentivo. A minha esposa, que me ajudou nos estudos e me encorajou a superar cada dificuldade.

Aos meus colegas de pós-graduação pela convivência e apoio no decorrer desta caminhada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Dengue	1
1.1.1 Tipos de infecções	2
1.1.2 Histórico de epidemias da dengue	3
1.2 Imunologia	4
2 MODELOS MATEMÁTICOS DE RESPOSTA IMUNOLOGICA AO VÍRUS DA DENGUE	7
2.1 Modelos Nikin-Beers & Ciupe (2015)	7
2.1.1 Primeira infecção	8
2.1.2 Segunda infecção	13
2.2 Modelo Gómez & Yang (2018)	15
3 MODELO MATEMÁTICO DA DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTE	23
3.1 Resultados analíticos	24

	vii
3.1.1 Positividade do modelo	24
3.1.2 Pontos de Equilíbrio	27
3.1.3 Número Reprodutivo Básico	28
3.1.4 Estabilidade local	30
3.1.5 Estabilidade Global	34
3.2 Simulações Numéricas	38
3.2.1 Cenário 1: Eliminação do vírus da dengue.	41
3.2.2 Cenário 2: Persistência do vírus da dengue.	43
4 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

Lista de Figuras

Página

1	Dinâmica do vírus ao longo do tempo, $t \geq 0$, para a primeira infecção pelo DENV. As condições iniciais são dadas por: $T_0 = 5 \times 10^5$, $I_0 = 3 \times 10^{-4}$, $V_0 = 357$ e $A_0 = 1 \times 10^4$	12
2	Dinâmica do número de anticorpos ao longo do tempo, $t \geq 0$, para a primeira infecção pelo DENV. As condições iniciais são: $T_0 = 5 \times 10^5$, $I_0 = 3 \times 10^{-4}$, $V_0 = 357$ e $A_0 = 1 \times 10^4$	12
3	Trajectoria para B . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	17
4	Trajectoria para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	19
5	Trajectoria para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	19
6	Trajectoria para B . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	20
7	Trajectoria para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	20
8	Trajectoria para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$. . .	21
9	Trajectoria para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 2,9839 \times 10^3$, $S(0) = 3,5574 \times 10^5$, $I(0) = 3,7624 \times 10^3$, $V(0) = 3,2973 \times 10^6$. . .	21
10	Trajectoria para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 2,9839 \times 10^3$, $S(0) = 3,5574 \times 10^5$, $I(0) = 3,7624 \times 10^3$, $V(0) = 3,2973 \times 10^6$. . .	22

11	Dinâmica do número de monócitos não infectados ao longo dos dias, $t \geq 0$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	41
12	Quantidade de monócitos infectados ao longo do tempo, $t \in [0, 80]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	42
13	Quantidade de vírus da dengue ao longo do tempo, $t \in [0, 80]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	42
14	Número de anticorpos do lactente transferido via placenta ao longo dos dias, $t \in [0, 30]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	43
15	Número de monócitos ao longo do tempo, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	45
16	Número de monócitos infectados ao longo dos dias, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	46
17	Quantidade de vírus da dengue ao longo do tempo, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	47
18	Número anticorpos do lactente ao longo do tempo, $t \in [0, 1, 5]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.	48

Lista de Tabelas

	Página
1	Parâmetros para modelo Nikin-Beers & Ciupe (2015) 10
2	Parâmetros para modelo Gómez & Yang (2018) 18
3	Condições iniciais das variáveis do modelo 39
4	Valores dos parâmetros do modelo 40

MODELAGEM MATEMÁTICA DE DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTES

Autor: THIAGO MARIOTTO DE OLIVEIRA

Orientador: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Coorientador: Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

RESUMO

A dengue é a doença viral de caráter febril que se espalha pelo mundo nos últimos anos. Os mosquitos fêmeas da espécie *Aedes aegypti* são os responsáveis por transmitir o patógeno conhecido como sendo responsável por uma extensa morbidade e mortalidade em cidades tropicais por todo o mundo.

A dengue é causada por quatro sorotipos distintos DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, sendo todos capazes de causar doença, e caracterizados como distintos entre si. Esses sorotipos determinam formas clínicas variadas como dengue febril (DV), ou nas formas graves da doença como a febre hemorrágica da dengue (DHF).

O modelo matemático proposto neste trabalho considera lactentes nascidos de mãe imune ao vírus da dengue, ou seja, mãe que possui imunidade para dois

ou mais sorotipos do DENV. A modelagem matemática é descrita por um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares. O modelo descreve a quantidade de anticorpos do lactente transferidos pela mãe imune, a interação entre os monócitos infectados e não infectados e o vírus da dengue.

O objetivo deste trabalho é investigar a ocorrência da dengue hemorrágica em lactentes com infecção primária. Para isso, obtemos o número reprodutivo básico, analisamos a positividade, a estabilidade local e global do modelo proposto.

MATHEMATICAL MODELING OF HEMORRHAGIC DENGUE IN INFANTS

Author: THIAGO MARIOTTO DE OLIVEIRA

Adviser: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA

Co-Adviser: Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES

ABSTRACT

Dengue is a mosquito-borne viral disease that has rapidly spread in all regions of the world in recent years. Dengue virus is transmitted by female mosquitoes mainly of the species *Aedes aegypti*. Dengue is widespread throughout the tropics.

The dengue is caused by four distinct serotypes: DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4, all capable of causing the disease and characterized as distinct among themselves. These serotypes determine various clinical forms such as the dengue fever and the severe forms of the disease (dengue hemorrhagic fever).

The mathematical model proposed in this work considers infants born from mothers who are immune to the dengue virus, that is, mothers who have immunity to two or more DENV serotypes. The model is described by a system of

non-linear ordinary differential equations. Describing the quantity of the infant's antibodies transferred from the immune mother, the interaction between infected and non-infected monocytes and the dengue virus.

The aim of this work is to investigate behaviour of the occurrence of hemorrhagic dengue in infants with primary infection. To do that we obtain the basic reproductive number, analyse the positivity, the local and global stability of the proposed model.

1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo apresentamos aspectos básicos sobre a dengue e imunologia que serão importantes nesta dissertação.

1.1 Dengue

A dengue é um problema de saúde pública em países tropicais e subtropicais, afetando áreas urbanas e semiurbanas. Trata-se de uma pandemia¹ mundial, abrangendo regiões pobres com pouca infra-estrutura e também regiões desenvolvidas, sendo que nos últimos 50 anos sua incidência vem aumentando, se tornando a arbovirose² mais importante em todo o mundo. Estima-se que mais de 100 milhões de novos casos são notificados por ano, atingindo mais de 100 países (WHO, 2018).

O vírus da dengue (DENV) pertence a família *Flaviviridae* do gênero *Flavivirus*. O DENV é transmitido pelo mosquito do gênero *Aedes*, sendo o principal mosquito transmissor o *Aedes aegypti*. Atualmente, são conhecidos quatro sorotipos do vírus da dengue, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Entretanto, já foi relatado um quinto sorotipo, DENV-5, na Malásia (Maroun et al., 2008; Castanha et al., 2016).

A infecção por um sorotipo do DENV gera proteção contra este sorotipo por toda a vida, e também, uma proteção cruzada entre eles que é apenas transitória, isto se deve ao fato de que cada sorotipo se distingue geneticamente dos

¹Epidemia de grandes proporções, atingindo grande número de pessoas em uma vasta área geográfica (um ou mais continentes) (WHO, 2018).

²São doenças causadas pelos arbovírus, que por sua vez são vírus transmitidos por artrópodes, como os mosquitos.

demais. Desta forma, uma mesma pessoa pode apresentar a doença por um outro sorotipo do DENV (Castanha et al. (2016)).

A infecção por um segundo sorotipo está ligada ao risco de se desenvolver a doença na forma mais grave. É conhecido que células de memória estão presentes no corpo para combater patógenos das infecções em seu início. Há um mecanismo no qual a produção viral de células alvo é alterado pela presença de anticorpos de reação cruzada, este fenômeno sorológico é chamado resposta dependente de anticorpos (ADE). Num estudo pioneiro em 1977, Halstead et al. notaram que estes anticorpos não eram eficientes no combate de um novo DENV, e sim tornavam a infecção pior, sugerindo, então, uma explicação para dengue severa (Halstead et al., 2010).

O ADE funciona da seguinte forma: quando um paciente é primeiro infectado com sorotipo da dengue, o hospedeiro produz anticorpos neutralizantes específicos para este sorotipo. Após a eliminação da infecção primária, as células plasmáticas produtoras de anticorpos específicas para a primeira cepa do vírus persistem no organismo. Quando ocorre uma infecção secundária por um sorotipo diferente da primeira infecção, os anticorpos específicos da infecção primária se ligam a este segundo vírus, mas não o neutralizam (Nikin-Beers & Ciupe, 2015). O complexo antígenos-anticorpos é melhor fixado³ pelas proteínas receptoras nas células, como monócitos e macrófagos, que podem facilitar a entrada dos vírus nas células e aumentar a replicação viral da dengue. Estudos *in vitro* mostram que o ADE está relacionado com o aumento da carga viral na segunda infecção (Dias et al., 2010; Dejnirattisai et al., 2016).

1.1.1 Tipos de infecções

Segundo a Organização Mundial da Saúde as infecções geradas pelo vírus da dengue causam diferentes formas clínicas, sendo as principais, a dengue

³O termo correto é opsonização. Em imunologia, é o processo que consiste em fixar opsoninas, ou seja, imunoglobulinas, em epítopes do antígeno, permitindo a fagocitose.

clássica (DC) e a febre hemorrágica da dengue (FHD), podendo esta evoluir para a forma mais grave que é a síndrome do choque da dengue (SCD) (WHO, 2018).

A dengue clássica se caracteriza por febre alta e é acompanhada de manifestações como: dor abdominal intensa e contínua, vômitos, hipotensão arterial, pulso rápido e fino, diminuição repentina da temperatura corpórea e desconforto respiratório, mas pode evoluir para a forma mais grave da doença.

A FHD é classificada em quatro graus, de acordo com sua gravidade. O grau I, se caracteriza por febre acompanhada de sintomas inespecíficos. No grau II, além das manifestações do grau I, ocorrem hemorragias espontâneas leves (sangramentos da pele, epistaxe, gengivorragia, por exemplo). O grau III, está relacionado com o colapso circulatório, com pulsação fraca e rápida, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria, e inquietação. Por fim, o grau IV, é caracterizado por choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível (WHO, 2018).

1.1.2 Histórico de epidemias da dengue

A ocorrência das epidemias de dengue, geralmente, está associada a introdução de novos sorotipos. Os primeiros relatos de surtos de dengue foram reportadas nos anos de 1779 e 1780, no sudeste asiático (Java), nos Estados Unidos (Filadélfia) e no Egito (Cairo e Alexandria), no século seguinte, quatro epidemias atingiram o Caribe e o sul dos Estados Unidos (Gubler, 1998).

Após a Segunda Guerra Mundial uma pandemia de dengue clássica ocorreu no sudeste asiático. Na década de 1950, foi relatado os primeiro casos de dengue hemorrágica nas Filipinas e na Tailândia, que em 1958, registrou o primeiro caso da síndrome do choque da dengue. Alguns anos depois, o Sri Lanka, a Índia e as Ilhas Maldivas registraram os primeiros casos de epidemia da dengue hemorrágica (Rigau-Pérez et al., 2002).

Nas Américas, em 1953, o DENV-2 foi identificado pela primeira vez na Ilha de Trinidad, no entanto, na década de 60 o vírus da dengue se propagou, se

tornando uma epidemia no Caribe e na Venezuela. Na Jamaica o sorotipo DENV-1 se intensificou em 1977, vindo da África, se alastrando para o Brasil, Bolívia, Paraguai, Equador e Peru e a dengue se tornou uma epidemia nestes países (Gubler, 1998).

No Brasil, o primeiro surto registrado do vírus da dengue foi no ano de 1981 em Boa Vista, Roraima, com os sorotipos DENV-1 e DENV-4 comprovados laboratorialmente, e alguns anos depois, o Rio de Janeiro sofre com um surto do vírus da dengue. Em 1990, ainda no Rio de Janeiro, com a introdução do DENV-2 foi registrado o primeiro caso de dengue hemorrágica no Brasil. Quatro anos depois, o mosquito *Aedes aegypti* se espalhou por todo o país causando epidemias em alguns estados brasileiros.

1.2 Imunologia

O sistema imunológico é de grande importância para a saúde do ser humano, pois é por meio deste que nosso organismo responde aos microorganismos invasores.

A primeira resposta de defesa contra patógenos⁴ está relacionado com a imunidade inata. Ela consiste em um mecanismo que já existe em nosso organismo antes mesmo da infecção ocorrer e que age rapidamente contra o agente infeccioso, eliminando-o. No entanto, alguns microorganismos patogênicos evoluem para resistir a estes mecanismos e a defesa contra estes patógenos é mediada pela imunidade adquirida (Abbas et al., 2015).

O sistema imunológico adquirido é formado pelos linfócitos e seus produtos, como os anticorpos específicos contra o agente infeccioso. A imunidade adquirida pode ser classificada em dois tipos: imunidade humoral e imunidade celular (Abbas et al., 2015).

A imunidade humoral é mediada por moléculas no sangue e por secreção das mucosas, chamadas de anticorpos. Esses anticorpos impedem as infecções por microorganismos extracelulares e os eliminam, no entanto, os anticorpos não

⁴Organismos que são capazes de causar doença em um hospedeiro.

possuem acesso à microorganismos que vivem em células infectadas, assim, a defesa contra estes patógenos intracelulares é efetuada pela imunidade celular.

A imunidade celular é mediada pelo linfócitos T, eles destroem as células hospedeiras que apresentam agentes infecciosos, deste modo, eliminam a infecção (Abbas et al., 2015).

A imunidade adaptativa pode ser considerada ainda como ativa ou passiva. A imunidade ativa é aquela na qual o indivíduo é exposto aos antígenos. A passiva por sua vez, é aquela na qual o indivíduo recebe a transferência de soro ou de anticorpos específicos de um indivíduo imunizado, um exemplo importante é a transferência de anticorpos maternos para o feto, já que ao nascer seu sistema imunológico não está totalmente desenvolvido, implicando maior suscetibilidade às infecções e tal processo é fundamental para a proteção contra patógenos (Fumitaka et al., 1999; Abbas et al., 2015).

A transferência placentária de anticorpos, da mãe para o feto, confere proteção ao recém-nascido. Trata-se de uma proteção temporária contra os patógenos que a mãe foi exposta. Simultaneamente, o neonato começa a desenvolver seu próprio repertório de defesa contra patógenos à medida que os níveis de anticorpos transferidos da mãe diminuem (Fumitaka et al., 1999).

A transferência placentária de anticorpos materno para o feto começa em torno da décima terceira semana de gestação e aumenta progressivamente durante a gravidez, atingindo o pico durante o terceiro trimestre, quando a concentração de anticorpos no soro fetal excede, frequentemente, os níveis da mãe (Castanha et al., 2016).

Esses anticorpos materno transferidos para o lactente geram um papel duplo, primeiro confere proteção, e em seguida aumenta o risco de uma infecção grave (Castanha et al., 2016).

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

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

Assim, o presente trabalho está organizado da seguinte forma: no Capítulo 2 faremos uma breve revisão literária de modelos matemáticos sobre a dengue. No Capítulo 3, apresentaremos o modelo matemático de dengue hemorrágica em lactentes e o analisaremos matematicamente.

2 MODELOS MATEMÁTICOS DE RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO VÍRUS DA DENGUE

Neste capítulo apresentaremos três modelos matemáticos que consideram em suas estruturas o ADE e discutiremos seus resultados.

No artigo de Nikin-Beers & Ciupe (2015) é apresentado dois modelos, sendo que o primeiro, representa a dinâmica da primeira infecção pelo DENV, enquanto que no segundo modelo, é incluído o efeito ADE causado pela infecção secundária por um sorotipo diferente.

Já o modelo proposto por Gómez & Yang (2018), descreve a dinâmica do ADE a partir de uma infecção secundária, no qual o principal resultado é a possível ocorrência da dengue hemorrágica.

Estes dois artigos foram de grande importância na elaboração deste trabalho, visto que, por meio deles que modelamos nossas variáveis e determinamos a possível ocorrência da dengue hemorrágica em lactentes.

2.1 Modelos Nikin-Beers & Ciupe (2015)

Nikin-Beers & Ciupe (2015) propõe dois modelos matemáticos para descrever a dinâmica do hospedeiro-vírus para a primeira e segunda infecções pelo vírus da dengue, assim, estudam o papel dos anticorpos na reação cruzada.

2.1.1 Primeira infecção

O modelo proposto para a primeira infecção é:

$$\left\{ \begin{array}{lcl} \frac{dT}{dt} & = & s - d_T T - \frac{\beta TV}{1 + \eta A} \\ \frac{dI}{dt} & = & \frac{\beta TV}{1 + \eta A} - \delta I \\ \frac{dV}{dt} & = & pI - cV - \gamma V A \\ \frac{dB}{dt} & = & -\alpha BV - d_B B \\ \frac{dB_a}{dt} & = & \alpha BV - k B_a V - d_{B_a} B_a \\ \frac{dP}{dt} & = & rP \left(1 - \frac{P}{K_P} \right) + k B_a V \\ \frac{dA}{dt} & = & NP - d_A A \end{array} \right. , \quad (1)$$

em que T é a quantidade de monócitos não infectados no tempo t , I , é a quantidade de monócitos infectados no tempo t , V , é a quantidade de vírus da dengue no tempo t , B e B_a , são as quantidades de linfócitos em repouso e ativados no tempo t , respectivamente, P , é a quantidade de células plasmáticas no tempo t e A , é a quantidade de anticorpos no tempo t e os parâmetros são dados na Tabela 1.

Os autores assumem que os resultados obtidos do modelo (1) são independente do sorotipo do vírus da dengue.

Dentre os resultados importantes temos que o ponto de equilíbrio livre da doença é dado por:

$$S_1 = (T_1^*, I_1^*, V_1^*, B_1^*, B_{a1}^*, P_1^*, A_1^*) = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right), \quad (2)$$

sendo este instável.

O ponto de equilíbrio que há a persistência do vírus e a ausência de anticorpos é:

$$S_2 = (T_2^*, I_2^*, V_2^*, 0, 0, 0, 0), \quad (3)$$

sendo instável. E note que este ponto é biologicamente relevante quando,

$$R_0 = \frac{\beta ps}{d_T c \delta} > 1. \quad (4)$$

Tabela 1: Parâmetros para modelo Nikin-Beers & Ciupe (2015)

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade
s	Taxa de produção de monócitos não infectados	$4,0 \times 10^3$	$\text{células ml}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
d_I	Taxa de mortalidade de monócitos não infectados	0,01	dia^{-1}
β	Taxa de infecciosidade	$2,4 \times 10^{-8}$	$\text{ml RNA}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
η	Taxa de neutralização de anticorpos	$3,0 \times 10^{-7}$	ml moléculas^{-1}
δ	Taxa de mortalidade de monócitos infectados	3,5	dia^{-1}
p	Taxa de produção de vírus	$6,7 \times 10^3$	dia^{-1}
c	Taxa de eliminação de vírus	5	dia^{-1}
γ	Efeito de não neutralização de anticorpos específicos para sorotipo	$8,0 \times 10^{-10}$	$\text{ml moléculas}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
α	Taxa de ativação de células B	10^{-15}	$\text{ml RNA}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
d_B	Taxa de mortalidade de células B <i>naive</i>	0,2	dia^{-1}
d_{Ba}	Taxa de mortalidade por células B ativadas	0,2	dia^{-1}
k	Recrutamento de células plasmáticas	10^{-5}	$\text{ml RNA}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
r	Taxa de divisão das células plasmáticas	1,0	dia^{-1}
K_p	Capacidade de transporte de células plasmáticas	$1,3 \times 10^4$	células ml^{-1}
N	Taxa de produção de anticorpos	10^8	$\text{moléculas células}^{-1} \text{ dia}^{-1}$
d_A	Taxa de mortalidade de anticorpos	0,07	dia^{-1}

O ponto de equilíbrio onde há a persistência do vírus na presença de anticorpos é dado por:

$$S_3 = (T_3^*, I_3^*, V_3^*, 0, 0, K_p, K_A), \quad (5)$$

que é localmente assintoticamente estável se $R_0^p > 1$, com

$$R_0^p = \frac{R_0}{(1 + \eta K_A) \left(1 + \frac{\gamma}{c} K_A\right)}, \quad (6)$$

Por fim, o ponto de equilíbrio da neutralização do vírus pelos anticorpos é:

$$S_4 = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, 0, 0, K_p, K_A\right), \quad (7)$$

que é localmente assintoticamente estável se $R_0^p < 1$, em que

$$\left\{ \begin{array}{l} V_2^* = \frac{\beta ps - c\delta d_T}{\beta c\delta} \\ I_2^* = \frac{\beta ps - c\delta d_T}{\beta c\delta} \\ T_2^* = \frac{c\delta}{p\beta} \\ K_A = \frac{N}{d_A} K_p \\ T_3^* = \frac{\delta}{\beta p} - \frac{d_T}{\beta p} (1 + \eta K_A)(c + \gamma K_A) \\ I_3^* = \frac{s}{\delta} (1 + \eta K_A)(c + \gamma K_A) \\ V_3^* = \frac{pI_3}{c + \gamma K_A} \end{array} \right. . \quad (8)$$

Da Figura 1 temos que o valor máximo da carga viral é atingida em 3,3 dias após a detecção da infecção. Além disso, eles preveram que o número de vírus cai abaixo do limite de detecção de 357 RNA por ml que são consistente com as observações clínicas.

Há um crescimento do número de anticorpos, que se eleva acima do limiar previsto, após a detecção do vírus (ver Figura 2). Este comportamento é consistente com o aparecimento das IgG após a eliminação do vírus.

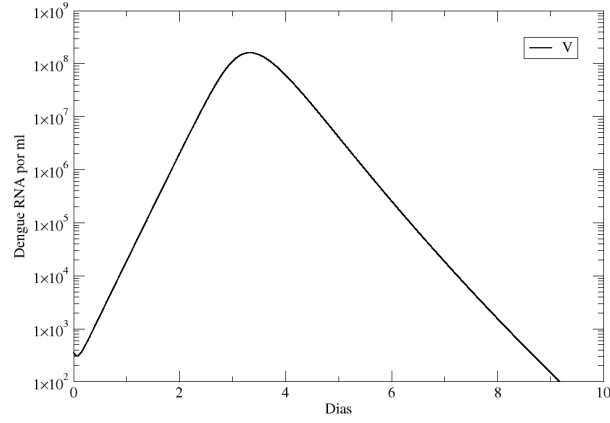


Figura 1: Dinâmica do vírus ao longo do tempo, $t \geq 0$, para a primeira infecção pelo DENV. As condições iniciais são dadas por: $T_0 = 5 \times 10^5$, $I_0 = 3 \times 10^{-4}$, $V_0 = 357$ e $A_0 = 1 \times 10^4$.

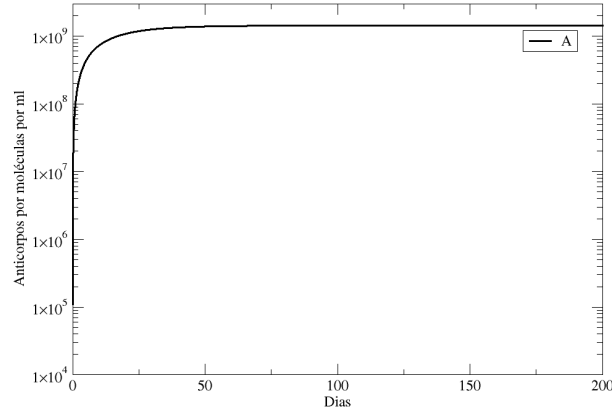


Figura 2: Dinâmica do número de anticorpos ao longo do tempo, $t \geq 0$, para a primeira infecção pelo DENV. As condições iniciais são: $T_0 = 5 \times 10^5$, $I_0 = 3 \times 10^{-4}$, $V_0 = 357$ e $A_0 = 1 \times 10^4$.

Após a infecção primária por dengue, o vírus é eliminado e tem células plasmáticas e anticorpos específicos para o sorotipo persistindo no organismo, isto pode ser visto pela estabilidade de S_4 . Assim, os autores assumem que a primeira infecção foi eliminada antes da ocorrência da segunda infecção.

2.1.2 Segunda infecção

O segundo modelo proposto pelos autores é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = s - d_T T - \frac{\beta_1 T V_1}{1 + \eta A_1} - \frac{\beta_2 T V_2}{1 + \eta A_2} \\ \frac{dI_i}{dt} = \frac{\beta_i T V_i}{1 + \eta A} - \delta I_i \\ \frac{dV_1}{dt} = p_1 I_1 - (cV - \gamma_1 A_1) V_1 \\ \frac{dV_2}{dt} = p_2 I_2 - (cV - \gamma_2 A_2 - \gamma_E A_1) V_2 \\ \frac{dB}{dt} = -\alpha B V_1 - \alpha B V_2 - d_B B \\ \frac{dB_{ai}}{dt} = -\alpha B V_i - k B_{ai} V_i - d_{B_a} B_{ai} \\ \frac{dP_i}{dt} = r P_i \left(1 - \frac{P_i}{K_p} \right) + k B_{ai} V_i \\ \frac{dA_i}{dt} = N P_i - d_A A_i \end{array} \right. , \quad (9)$$

com $i = 1$ e 2 .

Os ponto de equilíbrios do modelo (9) são dados por:

$$S_5 = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, K_p, 0, K_A, 0 \right), \quad (10)$$

$$S_6 = (T_6^*, 0, I_6^*, 0, V_6^*, 0, 0, 0, K_p, 0, K_A, 0), \quad (11)$$

$$S_7 = (T_7^*, 0, I_7^*, 0, V_7^*, 0, 0, 0, K_p, K_p, K_A, K_A), \quad (12)$$

$$S_8 = \left(\frac{s}{d_T}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, K_p, K_p, K_A, K_A \right), \quad (13)$$

em que,

$$\left\{ \begin{array}{l} T_6 = \frac{\delta(c - \gamma_E K_A)}{\beta_2 p_2} \\ I_6 = \frac{\beta_2 p_2 s - \delta d_T(c - \gamma_E K_A)}{\delta \beta_2 p_2} \\ V_6 = \frac{\beta_2 p_2 s - \delta d_T(c - \gamma_E K_A)}{\beta_2 \delta(c - \gamma_E K_A)} \\ T_7 = \frac{\delta(1 + \eta K_A)(c + (\gamma_2 - \gamma_E)K_A)}{\beta_2 p_2} \\ I_7 = \frac{\beta_2 p_2 s - \delta d_T(1 + \eta K_A)(c + (\gamma_2 - \gamma_E)K_A)}{\delta \beta_2 p_2} \\ V_7 = \frac{\beta_2 p_2 s - \delta d_T(1 + \eta K_A)(c + (\gamma_2 - \gamma_E)K_A)}{\beta_2 \delta(c + (\gamma_2 - \gamma_E)K_A)} \end{array} \right. . \quad (14)$$

Pelos cálculos dos autovalores da matriz jacobiana, os pontos de equilíbrios S_5 e S_6 são instáveis, já o ponto S_7 é assintoticamente estável se,

$$R_0^s = \frac{R_{02}}{(1 + \eta K_A) \left(1 + \frac{\gamma_2 - \gamma_E}{c} K_A \right)} > 1, \quad (15)$$

com

$$R_{02} = \frac{\beta_2 p_2 s}{d_T c \delta}. \quad (16)$$

O estado estacionário S_8 é localmente assintoticamente estável quando $R_0^s < 1$.

O número reprodutivo básico, R_0^s , representa o número médio de vírus gerado por um vírus durante seu tempo de vida na presença de anticorpos de reação cruzada, considerando uma população de monócitos não infectados.

Os autores mostraram que o efeito de neutralização e da não neutralização pelos anticorpos são importantes para a eliminação do vírus. Também notaram que a infecção secundária pelo mesmo sorotipo foi eliminada. Enquanto, a infecção secundária com um sorotipo diferente cria uma alta carga viral, podendo ocasionar a dengue hemorrágica. E concluem que os anticorpos de reação cruzada podem ser responsáveis pela doença na forma severa.

2.2 Modelo Gómez & Yang (2018)

Gómez & Yang (2018) descrevem em seu trabalho a modelagem das funções do ADE em infecções secundárias heterólogas, assumindo que anticorpos específicos para a infecção do vírus primário da dengue são produzidos pela memória imunológica. O modelo proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dB}{dt} = k_B + \alpha_B B V - \mu_B B \\ \frac{dS}{dt} = k_S + \sigma I - (\rho \alpha_C B V + \mu_S) S \\ \frac{dI}{dt} = \rho \alpha_C B V S - (\sigma + \mu_I) I \\ \frac{dV}{dt} = \gamma I - N \alpha_C B V S - (\alpha_V S + \mu_V) V \end{cases}, \quad (17)$$

em que B são os plasmócitos, S os macrófagos *naive*, I os macrófagos infectados e V os viriões. As condições iniciais são $B(0) = B_0$, $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$ e $V(0) = V_0$.

Entre vários resultados importantes, temos que o ponto de equilíbrio, livre do vírus, W^* é dado por

$$W^* = \left(\frac{k_B}{\mu_B}, \frac{k_S}{\mu_S}, 0, 0 \right), \quad (18)$$

sendo localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$, com

$$R_0 = \alpha_C \frac{\frac{k_B}{\mu_B} \frac{k_S}{\mu_S} \left(\rho \frac{\gamma}{\mu_I + \sigma} - N \right)}{\alpha_V \frac{k_S}{\mu_S} + \mu_V}. \quad (19)$$

R_0 é a quantidade de viriões⁵ produzidos por um vírus invasor no começo da infecção secundária.

O ponto de equilíbrio na presença do vírus, W^* , também é exibido, mas há um parâmetro, denotado por Q , que é fundamental em todo o estudo da dinâmica do modelo. Tal parâmetro é dado por

$$Q = \frac{k_B \mu_V \mu_I \rho \alpha_C}{\alpha_B (\alpha_V k_S + \mu_V \mu_S) (\mu_I + \sigma)}. \quad (20)$$

⁵Virião é uma partícula viral completa, ou seja, infecciosa.

Os autores mostram que o ponto de equilíbrio na presença do vírus tem sentido biológico se $Q < R_0 < 1$ ou $Q > R_0 > 1$, e que W^* é instável se $Q < R_0 < 1$ e estável se $Q > R_0 > 1$.

O parâmetro Q pode ser reescrito como $Q = \frac{Q_n}{Q_d}$, com

$$Q_n = \frac{\alpha_C \frac{k_B}{\mu_B}}{\alpha_V \frac{k_S}{\mu_S} + \mu_V} \frac{1}{\mu_S} \rho \frac{\mu_I}{\mu_I + \sigma}, \quad (21)$$

$$Q_d = \frac{1}{\mu_V} \alpha_B \frac{1}{\mu_B}. \quad (22)$$

Segundo os autores, Q_n é a taxa que um macrófago é infectado, mas morre. Então, ele não contribui na produção de novos viriões, e aumentando Q_n diminui a ação do ADE.

O termo $\left(\alpha_C \frac{k_B}{\mu_B}\right) / \left(\alpha_V \frac{k_S}{\mu_S} + \mu_V\right)$ pode ser interpretado como a chance de um vírus invasor formar o complexo imunológico durante seu tempo livre de circulação $1/(\alpha_V \frac{k_S}{\mu_S} + \mu_V)$. Enquanto, $1/\mu_S$ é o tempo de sobrevivência do macrófago imaturo (*naive*), ρ é a probabilidade do complexo imunológico ser infectado pelo macrófago. Porém, o macrófago infectado não contribui para a formação de novos viriões se morrer, sendo a taxa de mortalidade dada por $\mu_I/(\mu_I + \sigma)$.

Temos que Q_d mede a taxa na qual novos clones são produzidos por um plasmócito⁶, e, então, quanto maior este valor, maior o número de anticorpos liberados para formar o complexo imunológico e também maior a possibilidade de infectar os macrófagos. Portanto, aumentando Q_d diminui a ação do ADE. Para melhor entender tal conclusão, um vírus, no seu período de sobrevivência $1/\mu_V$, encontra e ativa um plasmócito, com tempo de vida $1/\mu_B$, que produz α_B plasmócitos por proliferação.

O parâmetro Q é um razão entre taxa de mortalidade de macrófagos infectados e taxa de proliferação de plasmócitos. Este valor é conhecido como fator

⁶Célula agranulócita e com aspecto de ovóide. Tem capacidade de produzir anticorpos contras substâncias e organismos estranhos.

de enfraquecimento do ADE durante o processo de infecção – maior o valor de Q , mais fraco o fenômeno do ADE.

Nas Figuras 3 à 8 apresentamos gráficos da dinâmica com o objetivo de ilustrar o fenômeno do ADE. Os parâmetros usados são dados na Tabela 2.

Nas Figuras 3 e 4 é possível observar a convergência da quantidade de plasmócitos, B , e da quantidade de macrófagos infectados, I , para o ponto de equilíbrio W^0 .

Pelo modelo proposto, quando $Q < R_0 < 1$ e condições iniciais dadas por $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$, as soluções tendem ao ponto de equilíbrio W^0 .

As Figuras 5 e 6, em que $Q < R_0 < 1$, o fenômeno do ADE é aumentado, e notamos um pico antes de termos valores estacionários.

As Figuras 9 e 10, ilustram a situação $R_0 < 1 < Q$ em que o sistema imune responde melhor ao fenômeno do ADE.

Na medida que Q aumenta, o fenômeno ADE é controlado.

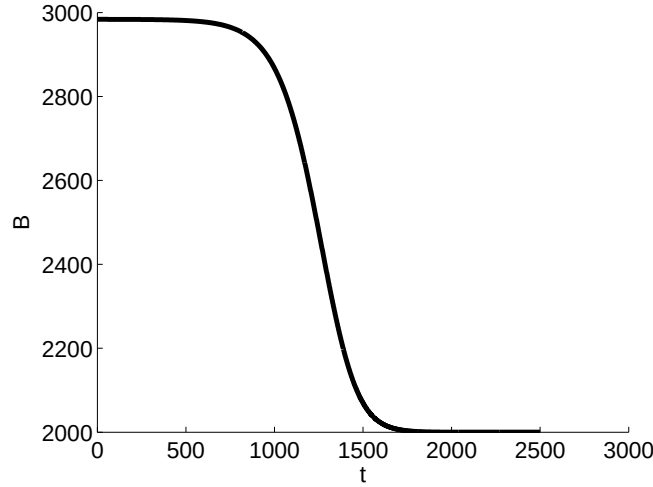


Figura 3: Trajetória para B . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

Tabela 2: Parâmetros para modelo Gómez & Yang (2018)

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade
k_B	Taxa de produção em repouso de células plasmáticas	40, 0	$[B]\text{vol}^{-1}\text{T}^{-1}$
μ_B	Taxa de mortalidade <i>per capita</i> de plasmócitos	0.02	T^{-1}
α_B	Taxa de proliferação <i>per capita</i> de plasmócitos	3×10^{-11}	$[V]\text{vol}^{-1}\text{T}^{-1}$
k_S	Taxa de mortalidade <i>per capita</i> de macrófagos naive	0, 017	T^{-1}
α_C	Taxa de englobamento <i>per capita</i> do complexo imune	$2, 0 \times 10^{-8}$	$[B]^{-1}[V]^{-1}\text{vol}^2\text{T}^{-1}$
ρ	Fração de macrófagos infectados	$3, 6 \times 10^{-5}$	—
σ	Taxa de recuperação <i>per capita</i> de macrófagos infectados	0, 2	T^{-1}
σ_S	Taxa de recuperação <i>per capita</i> de macrófagos efetivos	—	T^{-1}
μ_I	Taxa de mortalidade <i>per capita</i> de macrófagos infectados	0, 2	T^{-1}
γ	Taxa de liberação <i>per capita</i> de virions	$6, 12 \times 10^4$	$[M]^{-1}[V]\text{T}^{-1}$
α_V	Fagocitose <i>per capita</i> por macrófagos naive	$8, 0 \times 10^{-6}$	$[M]^{-1}\text{vol}\text{T}^{-1}$
μ_V	Taxa de inativação <i>per capita</i> de virions	3, 3	T^{-1}
N	Número de imunocomplexos envolvidos por macrófagos	3, 0	$[M]^{-1}[V]$

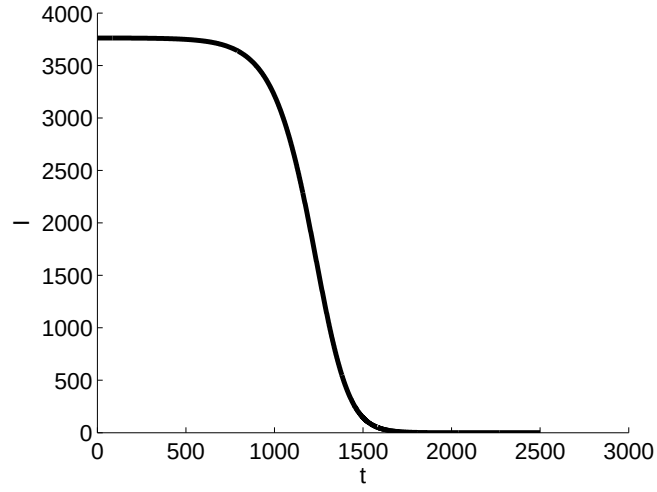


Figura 4: Trajetória para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

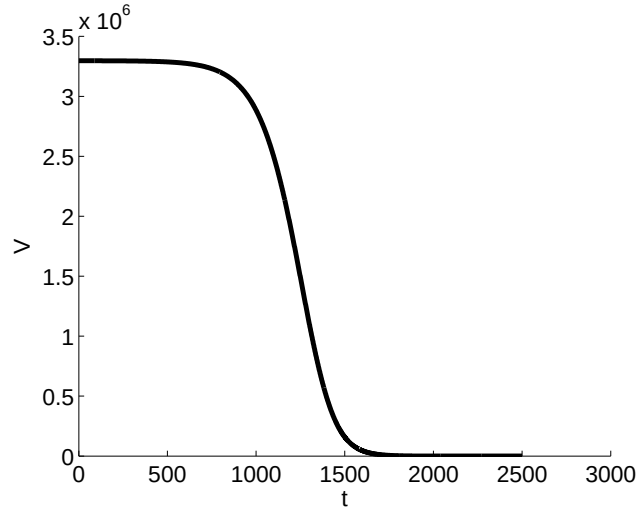


Figura 5: Trajetória para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

Os autores concluíram que o pico na Figura 8 e na Figura 9 é um indicativo da ocorrência da dengue hemorrágica, pois há uma alta carga viral e uma alta quantidade de células infectadas em um curto período de tempo.

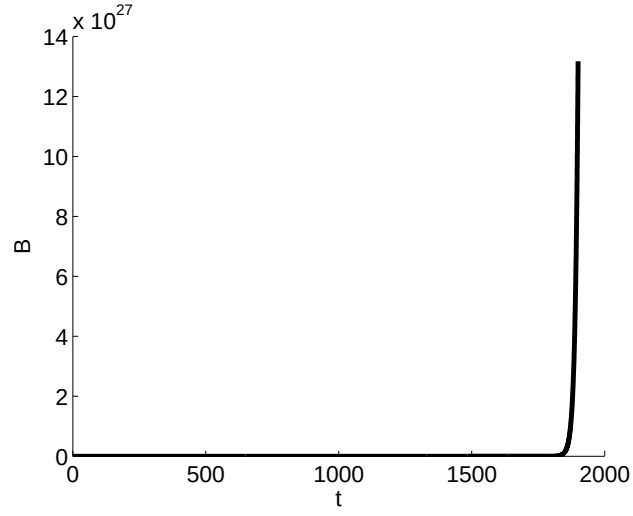


Figura 6: Trajetória para B . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

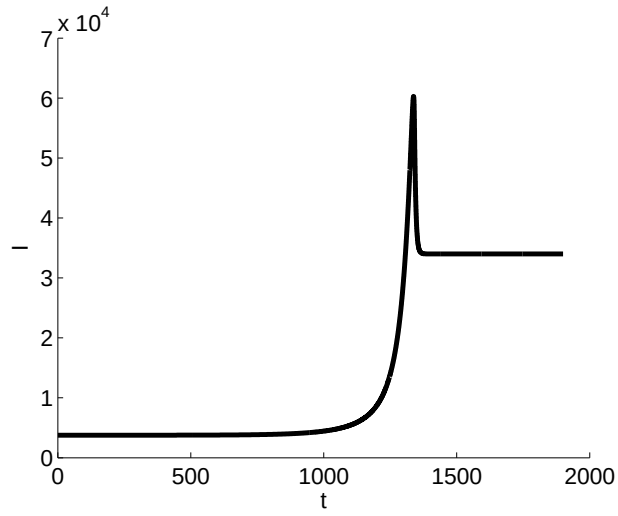


Figura 7: Trajetória para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

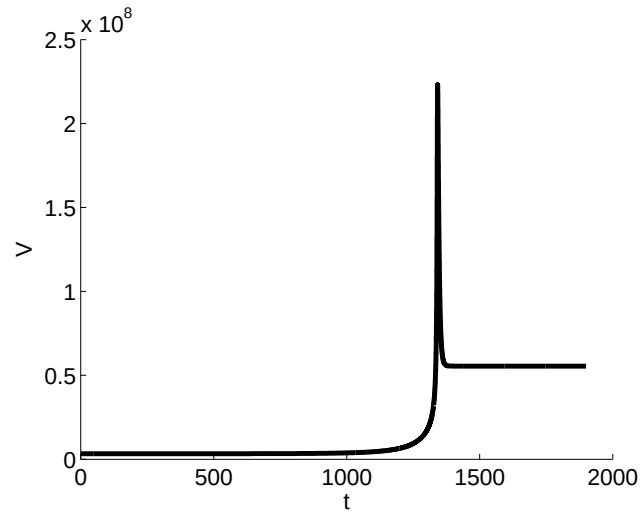


Figura 8: Trajetória para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 3,1882 \times 10^3$, $S(0) = 3,4796 \times 10^5$, $I(0) = 4,4237 \times 10^3$, $V(0) = 3,7268 \times 10^6$.

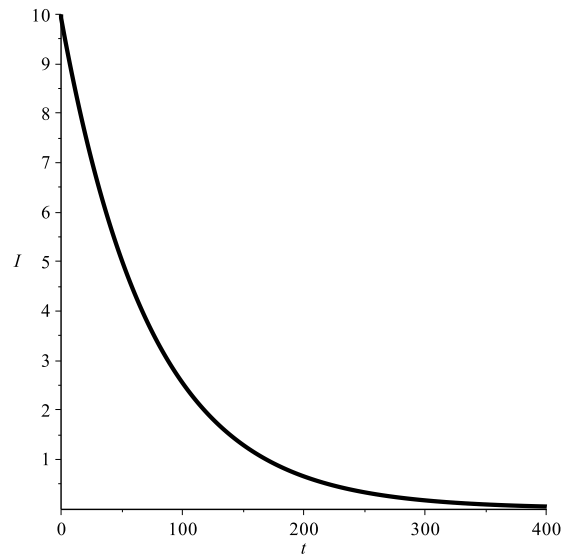


Figura 9: Trajetória para I . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 2,9839 \times 10^3$, $S(0) = 3,5574 \times 10^5$, $I(0) = 3,7624 \times 10^3$, $V(0) = 3,2973 \times 10^6$.

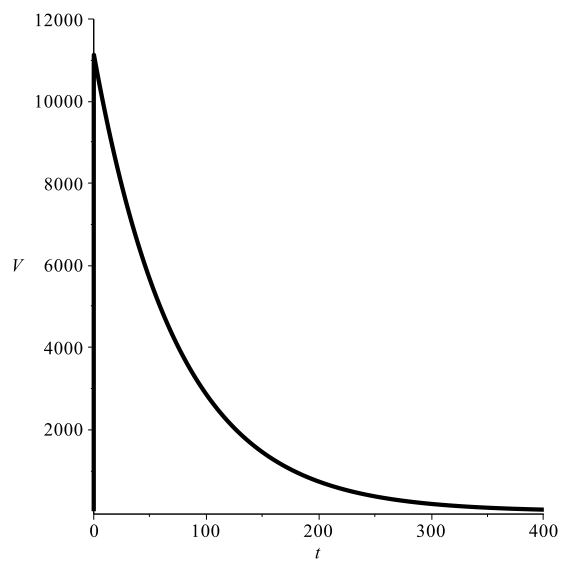


Figura 10: Trajetória para V . Condições iniciais dadas por: $B(0) = 2,9839 \times 10^3$, $S(0) = 3,5574 \times 10^5$, $I(0) = 3,7624 \times 10^3$, $V(0) = 3,2973 \times 10^6$.

3 MODELO MATEMÁTICO DA DENGUE HEMORRÁGICA EM LACTENTE

O modelo proposto descreve a dinâmica da infecção primária pelo vírus da dengue em lactentes nascidos de mães imunes, ou seja, lactentes cuja as mães possuem imunidade a dois ou mais sorotipos do vírus da dengue. A dinâmica envolve a interação entre a quantidade de monócitos não infectados ao longo do tempo, X , a quantidade de monócitos infectados ao longo do tempo, Y , a quantidade de vírus da dengue ao longo do tempo, V , e a quantidade de anticorpos ao longo do tempo, B .

Consideramos ainda, todos os parâmetros do modelo com valores positivos, em que, os monócitos não infectados são produzidos a uma taxa constante A , morrem numa taxa μ_1 e quando em contato com o DENV, são infectados a uma taxa β , tornando-se monócitos infectados. Os monócitos infectados morrem numa taxa μ_2 , devido a toxicidade induzida pelo vírus e pelo sistema imune.

Para a dinâmica do vírus da dengue consideramos k como sendo a taxa de produção de vírus. O vírus por sua vez, é eliminado numa taxa δ e neutralizado pelos anticorpos numa taxa γ (Nikin-Beers & Ciupe, 2015).

Os anticorpos maternos transferidos via placenta morrem a uma taxa α , e são consumidos a uma taxa η , devido a neutralização do vírus.

Considerando as afirmações anteriores, segue, então que, o sistema de equações diferenciais ordinárias não linear utilizado para modelar o problema da dengue em lactentes é dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\eta BV - \alpha B \\ \frac{dX}{dt} = A - \mu_1 X - \beta V X \\ \frac{dY}{dt} = \beta V X - \mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = kY - \gamma BV - \delta V \end{array} \right. . \quad (23)$$

É importante observar que a dinâmica de B , descrita por (23), é modelada por dois termos negativos, isto porque, assumimos que os lactentes possuem apenas anticorpos maternos transferidos via placenta.

3.1 Resultados analíticos

3.1.1 Positividade do modelo

Como se trata de um modelo matemático que descreve um fenômeno biológico, somos levados a impor que as variáveis B, X, Y e V sejam não negativas. Assim, analisamos a positividade do modelo (23). Consideramos que as condições iniciais do sistema (23) tem a seguinte forma:

$$B(0) = B_0 > 0, \quad X(0) = X_0 > 0, \quad Y(0) = Y_0 > 0, \quad V(0) = V_0 > 0 \quad (24)$$

e todos os parâmetros do modelo são positivos.

Para provarmos a positividade, vamos igualar cada variável do modelo (25) a zero separadamente. Tomando as condições iniciais (24), no hiperplano $X = 0$ o sistema é reescrito da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\eta BV - \alpha B \\ \frac{dX}{dt} = A \\ \frac{dY}{dt} = -\mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = kY - \gamma BV - \delta V \end{array} \right. .$$

Como o parâmetro A é positivo, temos que $\frac{dX}{dt} > 0$ e, portanto, neste hiperplano, o número de monócitos não infectado é positivo, o que significa que para a condição inicial positiva, $X_0 > 0$ os valores permanecerão positivos.

Consideremos agora o hiperplano $V = 0$. O sistema é reescrito da seguinte forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = -\alpha B \\ \frac{dX}{dt} = A - \mu_1 X \\ \frac{dY}{dt} = -\mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = kY \end{array} \right. .$$

Note que para $\frac{dV}{dt} = kY$ ser maior que zero, precisamos verificar se $Y > 0$. Neste hiperplano temos que estudar a seguinte equação diferencial,

$$\frac{dY}{dt} = -\mu_2 Y,$$

cuja a solução é

$$Y = Y_0 e^{-\mu_2 t},$$

com $Y(0) = Y_0$

Como definido anteriormente, $Y_0 > 0$ e sabendo que $e^{-\mu_2 t} > 0$, temos que $Y > 0$. Desde modo, concluimos que $\frac{dV}{dt} > 0$, ou seja, tomada a condição inicial positiva, $V_0 > 0$, o número de vírus permanecerá positivo.

No hiperplano $Y = 0$, o modelo é dado por:

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

Para mostrarmos que $\frac{dY}{dt} > 0$, é necessário verificar se $X > 0$ e $V > 0$. Mas, isto já foi verificado anteriormente. Logo o número de monócitos infectados será positivo ao longo do tempo.

Por fim, vamos analisar o hiperplano $B = 0$. Sendo assim, temos a seguinte sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dB}{dt} = 0 \\ \frac{dX}{dt} = A - \mu_1 X - \beta V X \\ \frac{dY}{dt} = \beta V X - \mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = kY - \delta V \end{array} \right. .$$

Como $\frac{dB}{dt} = 0$, concluimos que se trata de um subespaço invariante, ou seja, dado $B_0 > 0$ o número de anticorpos permanecerá sendo não negativo.

Deste modo, fica provado a positividade do modelo (23), ou seja, dadas condições iniciais positivas, as variáveis, B, X, Y e V , serão sempre não negativas ao longo do tempo.

3.1.2 Pontos de Equilíbrio

Para obter os pontos de equilíbrio, devemos resolver o seguinte sistema de equações:

$$\begin{cases} -\eta B V - \alpha B & = 0 \\ A - \mu_1 X - \beta V X & = 0 \\ \beta V X - \mu_2 Y & = 0 \\ kY - \gamma B V - \delta V & = 0 \end{cases} . \quad (25)$$

Desta forma obtemos

$$\begin{cases} B^* = 0 \text{ ou } V^* = -\frac{\alpha}{\eta} \\ X^* = \frac{A}{\mu_1 + \beta V} \\ Y^* = \frac{\beta X V}{\mu_2} \\ V^* = \frac{kY}{\delta + \gamma B} \end{cases} . \quad (26)$$

Donde $E_i = (B^*, X^*, Y^*, V^*)$, com $i = 1$ e 2 são os pontos de equilíbrios associados ao sistema (23). Dada a positividade do modelo e considerando que todos os parâmetros são positivos, segue que a única condição válida é $B^* = 0$, pois $V^* = -\frac{\alpha}{\eta} < 0$. Dessa forma, os pontos de equilíbrio são:

$$E_1 = \left(0, \frac{A}{\mu_1}, 0, 0 \right) \quad (27)$$

e

$$E_2 = \left(0, \frac{\delta\mu_2}{\beta k}, \frac{\beta k A - \delta\mu_1\mu_2}{\beta\mu_2 k}, \frac{\beta k A - \delta\mu_1\mu_2}{\beta\mu_2\delta} \right). \quad (28)$$

E_1 representa o ponto de equilíbrio livre da doença e E_2 representa o equilíbrio onde não há a presença de anticorpos materno e a persistência do vírus da dengue.

3.1.3 Número Reprodutivo Básico

Em doenças transmitidas por vetores, assim como em doenças transmitidas diretamente, o número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, fornece o número de infecções secundárias em que um indivíduo humano infectado pode produzir em uma população de indivíduos humanos suscetíveis (Anderson & May, 1992).

Quando $\mathcal{R}_0 < 1$, a doença não propaga, ou seja, se um indivíduo infectado for colocado em uma população de suscetíveis, este indivíduo não consegue gerar novas infecções. Agora, se $\mathcal{R}_0 > 1$, a transmissão da doença ocorrerá (Anderson & May, 1992). Notamos assim, que o $\mathcal{R}_0$ é um termo limiar para a estabilidade do ponto de equilíbrio livre da doença (Diekmann et al., 2009).

Para calcularmos o $\mathcal{R}_0$, é essencial que o modelo seja bem posto, ou seja, que o modelo seja bem definido, e que haja um ponto de equilíbrio livre da doença, visto que o $\mathcal{R}_0$ é calculado neste ponto. O $\mathcal{R}_0$ pode ser obtido por meio do raio espectral da matriz obtida pelo método da matriz da próxima geração (Diekmann et al., 2009).

Assim sendo, consideramos os compartimentos relacionados as infecções, Y e V , do modelo (23), dado por:

$$\begin{cases} \frac{dY}{dt} = \beta V X - \mu_2 Y \\ \frac{dV}{dt} = k Y - \gamma B V - \delta V \end{cases}. \quad (29)$$

Ainda, o sistema (29) pode ser escrito como

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} Y \\ V \end{bmatrix} = \mathcal{F}(B, X, Y, V) - \mathcal{V}(B, X, Y, V),$$

em que $\mathcal{F}(B, X, Y, V)$ é a matriz dos termos que representam o surgimento de novas infecções e $\mathcal{V}(B, X, Y, V)$ a matriz que representa os termos que incorporam as transições, ou seja, nascimentos, mortes, progressão da doença e recuperação. Desse modo, temos as seguintes matrizes:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \beta XV \\ 0 \end{bmatrix}$$

e

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} \mu_2 Y \\ -kY + \delta V + \gamma VB \end{bmatrix}.$$

Assim,

$$\mathbf{F} = D\mathcal{F} = \mathcal{F}(E_1) = \begin{pmatrix} 0 & \beta \frac{A}{\mu_1} \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (30)$$

e

$$\mathbf{V} = D\mathcal{V} = \mathcal{V}(E_1) = \begin{pmatrix} \mu_2 & 0 \\ -k & \delta \end{pmatrix}, \quad (31)$$

são as devidadas de $\mathcal{F}$ e $\mathcal{V}$ em E_1 .

Portanto, pelo método da matriz da próxima geração, obtemos a seguinte matriz:

$$\mathbf{FV}^{-1} = \begin{pmatrix} -\frac{\beta k A}{\mu_2 \mu_1 \delta} & \frac{\beta A}{\mu_1 \delta} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (32)$$

Donde, o valor do $\mathcal{R}_0$ é dado pelo maior autovalor em módulo da matriz (32). Assim, $\mathcal{R}_0$:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta k A}{\delta \mu_1 \mu_2}. \quad (33)$$

3.1.4 Estabilidade local

A análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio, $(E_i, i = 1, 2)$, é feita através da análise dos autovalores da matriz jacobiana, J , do sistema (23) (Keeling & Rohani, 2008), dada por:

$$J(E_i) = \begin{bmatrix} -\eta V^* - \alpha & 0 & 0 & -\eta B^* \\ 0 & -\mu_1 - \beta V^* & 0 & -\beta X^* \\ 0 & \beta V^* & -\mu_2 & \beta X^* \\ -\gamma V^* & 0 & k & -\delta - \gamma B^* \end{bmatrix}. \quad (34)$$

Deste modo, a matriz jacobiana no ponto livre da doença, E_1 , é:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 & 0 & -\frac{\beta A}{\mu_1} \\ 0 & 0 & -\mu_2 & \frac{\beta A}{\mu_1} \\ 0 & 0 & k & \delta \end{bmatrix}. \quad (35)$$

De (35) segue que, a equação característica

$$\det(\lambda I - J(E_1)) = \begin{vmatrix} \lambda + \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu_1 & 0 & \frac{\beta A}{\mu_1} \\ 0 & 0 & \lambda + \mu_2 & -\frac{\beta A}{\mu_1} \\ 0 & 0 & -k & \lambda + \delta \end{vmatrix} = 0, \quad (36)$$

ou equivalentemente,

$$(\lambda + \alpha) \left[(\lambda + \mu_1) \left((\lambda + \mu_2)(\lambda + \delta) - \frac{\beta k A}{\mu_1} \right) \right] = 0, \quad (37)$$

possui as seguintes raízes:

$$\lambda_1 = -\alpha \quad , \quad \lambda_2 = -\mu_1$$

e

$$\lambda_{3,4} = \frac{1}{2} \left(-(\mu_2 + \delta) \pm \sqrt{(\mu_2 + \delta)^2 - 4 \left(\mu_2 \delta - \frac{k \beta A}{\mu_1} \right)} \right),$$

os autovalores associados a $J(E_1)$.

Então, temos que E_1 é assintoticamente estável se

$$\mu_2 \delta - \frac{k \beta A}{\mu_1} > 0,$$

e isto é equivalente a

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k \beta A}{\mu_2 \mu_1 \delta} < 1.$$

Temos que, E_1 é instável se

$$\mu_2 \delta - \frac{k \beta A}{\mu_1} < 0,$$

ou seja, para

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k \beta A}{\mu_2 \mu_1 \delta} > 1. \quad (38)$$

Analogamente, vamos analisar o ponto de equilíbrio endêmico, E_2 , cuja a equação característica associada é:

$$\det(\lambda I - J(E_2)) = \begin{vmatrix} \lambda + \eta V^* + \alpha & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu_1 + \beta V^* & 0 & \beta X^* \\ 0 & -\beta V^* & \lambda + \mu_2 & -\beta X^* \\ \gamma V^* & 0 & -k & \lambda + \delta \end{vmatrix} = 0, \quad (39)$$

que resulta em

$$\begin{aligned} & ((\lambda + \mu_1 + \beta V^*)(\lambda + \mu_2)(\lambda + \delta) + k\beta^2 V^* X^* - k\beta X^*(\lambda + \mu_1 + \beta V^*)) + \\ & (\lambda + \eta V^* + \alpha) = 0. \end{aligned} \quad (40)$$

Logo, temos um autovalor dado por:

$$\lambda_1 = -\eta V^* - \alpha.$$

As outras raízes são obtidas ao resolver a seguinte equação de terceiro grau, extraída de (40).

$$\begin{aligned} & \lambda^3 + (\mu_1 + \beta V^* + \mu_2 + \delta)\lambda^2 + (\mu_2(\mu_1 + \beta V^*) + \delta(\mu_1 + \beta V^*) + \mu_2\delta - \beta k X^*)\lambda + \\ & (\mu_1 + \beta V^*)\mu_2\delta - \mu_1 k \beta X^* = 0. \end{aligned} \quad (41)$$

As condições de estabilidade dadas pelo critério de Routh-Hurwitz, segundo Edelstein-Keshet (2005), para uma equação da forma:

$$a_0 \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0$$

são: $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ e $a_1 a_2 > a_3$. Vamos analisar a estabilidade de E_2 e para tanto reescrevemos E_2 em função do $\mathcal{R}_0$, ou seja,

$$E_2 = (B^*, X^*, Y^*, V^*) = \left(0, \frac{1}{R_0} \frac{A}{\mu_1}, \frac{\mu_1 \delta}{k \beta} (R_0 - 1), \frac{\mu_1}{\beta} (R_0 - 1) \right).$$

Logo, para que E_2 seja biologicamente relevante temos que $R_0 > 1$.

- Analisando se $a_1 > 0$.

Temos que

$$a_1 = \mu_1 + \beta V^* + \mu_2 + \delta.$$

Como, $V^* = \frac{\mu_1}{\beta}(R_0 - 1)$, e $\mathcal{R}_0 > 1$, segue que $a_1 > 0$.

- Analisando se $a_3 > 0$

Temos que

$$\begin{aligned} a_3 &= (\mu_1 + \beta V^*)\mu_2\delta - \mu_1 k \beta X^* \\ &= \left(\mu_1 + \beta \left(\frac{\mu_1}{\beta}(R_0 - 1) \right) \right) \mu_2\delta - \mu_1 k \beta \left(\frac{1}{R_0} \frac{A}{\mu_1} \right) \\ &= \mu_1\mu_2\delta\mathcal{R}_0 - \mu_1\mu_2\delta \\ &= \mu_1\mu_2\delta(\mathcal{R}_0 - 1). \end{aligned}$$

Como μ_1, μ_2 e δ são positivos e $\mathcal{R}_0 > 1$, segue que $a_3 > 0$.

- Analisando se $a_1a_2 > a_3$, o que é equivalente a $a_1a_2 - a_3 > 0$.

Temos que

$$\begin{aligned} a_1a_2 - a_3 &= (\mu_1 + \beta V^* + \mu_2 + \delta) [\mu_2(\mu_1 + \beta V^*) + \delta(\mu_1 + \beta V^*) + \mu_2\delta - \beta k X^*] \\ &\quad - [(\mu_1 + \beta V^*)\mu_2\delta + \mu_1 k \beta X^*]. \end{aligned}$$

Substituindo os valores de X^* e V^* na expressão acima e fazendo manipulações algébricas, segue que

$$\begin{aligned} &(\mu_1^2\mu_2) + 2\delta\mu_1^2(\mathcal{R}_0 - 1) + \mu_1\mu_2^2 + 2\mu_1^2\mu_2(\mathcal{R}_0 - 1) + \mu_1\mu_2^2(\mathcal{R}_0 - 1) \\ &+ 2\mu_1\mu_2\delta + \mu_1^2\mu_2(\mathcal{R}_0 - 1)^2 + \mu_2^2\delta(\mathcal{R}_0 - 1)^2 + \mu_1\delta^2 + \mu_1\delta^2(\mathcal{R}_0 - 1) \\ &+ \mu_1^2\delta + \delta\mu_1\mu_2(\mathcal{R}_0 - 1) > 0, \end{aligned}$$

pois $\mathcal{R}_0 > 1$ e todos os parâmetros são positivos. Logo, as condições de Routh–Hurwitz são satisfeitas se $\mathcal{R}_0 > 1$, em outras palavras, todos os autovalores têm parte real negativa. Portanto, E_2 é assintoticamente estável.

3.1.5 Estabilidade Global

Nesta seção nosso objetivo é provar a estabilidade global do ponto de equilíbrio endêmico. Por isso, algumas definições, com base em Martcheva (2015), Shuai & van den Driessche (2013) e Vargas-De-León (2011), são apresentadas, com a finalidade de elucidar a construção da função de Lyapunov e, então, provarmos a estabilidade global do ponto de equilíbrio.

Consideremos um sistema dinâmico autônomo

$$\dot{x} = f(x), \quad (42)$$

$x \in \mathbb{R}^n$, $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, com x^* um ponto de equilíbrio, ou seja, $f(x^*) = 0$.

Considerando L como sendo a função de Lyapunov. Associado ao sistema (42) temos as seguintes definições:

Definição 1. Uma função escalar $L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é chamada radialmente ilimitada se

$$L(x) \rightarrow \infty, \quad \text{quando} \quad \|x\| \rightarrow \infty.$$

Definição 2. Seja L uma função escalar contínua dada por

$$L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}.$$

A função L é dita *definida positiva* em todo o espaço (globalmente) se,

1. $L(x^*) = 0$,
2. $L(x) > 0$ para $x \neq x^*$,

em que x^* é um equilíbrio de $\dot{x} = f(x)$.

Definição 3. (Estabilidade de Lyapunov)

Se a função L é definida positiva (globalmente) e radialmente ilimitada, e

$$\frac{dL}{dx} \frac{dx}{dt} = \dot{L}(x) < 0, \quad \text{para todo} \quad x \neq x^*,$$

então, o ponto de equilíbrio, x^* , é globalmente estável.

Teorema 1. (Krasovkii-LaSalle)

Suponha que exista uma função continuamente diferenciável $L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ e que esta função seja definida positiva em todo o espaço, radialmente ilimitada e que satisfaz

$$\dot{L}(x) \leq 0, \quad \forall t \quad \text{e} \quad \forall x \in \mathbb{R}^n.$$

Seja o seguinte conjunto invariante

$$\Psi = \{x \in \mathbb{R}^n : L'(x) = 0\}.$$

Se Ψ contém apenas o equilíbrio x^* , então, x^* é ponto de equilíbrio globalmente estável.

Agora, iremos fazer o estudo de estabilidade global para o modelo (23). Como não há regras estabelecidas para encontrar uma função de Lyapunov, e frequentemente encontrá-la é complicado, vamos definir a função de Lyapunov segundo Martcheva (2015), como sendo,

$$\begin{aligned} L(\mathcal{W}) &= h_1 \left(X - X^* - X^* \ln \left(\frac{X}{X^*} \right) \right) \\ &+ h_2 \left(Y - Y^* - Y^* \ln \left(\frac{Y}{Y^*} \right) \right) \\ &+ h_3 \left(V - V^* - V^* \ln \left(\frac{V}{V^*} \right) \right) \\ &+ h_4 B, \end{aligned} \tag{43}$$

com $\mathcal{W} = (B, X, Y, V) \in \mathbb{R}_+^{*4}$ e $L : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}$.

Note que,

$$L(0, X^*, Y^*, V^*) = 0.$$

Mostremos que $L(\mathcal{W}) > 0$. De fato,

$$P(X) = X - X^* - X^* \ln \left(\frac{X}{X^*} \right) = X^* \left(\frac{X}{X^*} - 1 - \ln \left(\frac{X}{X^*} \right) \right). \tag{44}$$

Fazendo a mudança de variável $x = \frac{X}{X^*} > 0$, temos que $P(X) \geq 0$, pois a função $g(x) = x - 1 - \ln(x)$ tem as seguintes propriedades:

1. $g'(x) = 0 \Rightarrow \frac{x-1}{x} = 0 \Rightarrow x = 1$, que é o único ponto crítico;
2. $g''(x) = \frac{1}{x^2} > 0$;
3. $g''(1) = 1 > 0$;
4. $x = 1$ é ponto de mínimo global;
5. $g(1) = 0$.

Logo, $g(x) > 0, \forall x > 0, x \neq 1$.

Analogamente, para os termos envolvendo Y , V e com $B > 0$. E em particular $L(\mathcal{W}) > 0$, para $\mathcal{W} \neq (0, X^*, Y^*, V^*)$.

É importante notar que $L(\mathcal{W}) \rightarrow +\infty$, se $\|\mathcal{W}\| \rightarrow +\infty$, ou seja, $L(\mathcal{W})$ é ilimitada.

Agora vamos provar que $\dot{L}(\mathcal{W}) \leq 0$. Assim, derivando $L(\mathcal{W})$ obtemos:

$$\begin{aligned} \dot{L}(\mathcal{W}) &= h_1 \left(1 - \frac{X^*}{X}\right) X' + h_2 \left(1 - \frac{Y^*}{Y}\right) Y' + h_3 \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) V' \\ &+ h_4 B'. \end{aligned} \quad (45)$$

Substituindo as derivadas do modelo na expressão anterior, temos:

$$\begin{aligned} \dot{L}(\mathcal{W}) &= h_1 \left(1 - \frac{X^*}{X}\right) (A - \mu_1 X - \beta X V) \\ &+ h_2 \left(1 - \frac{Y^*}{Y}\right) (\beta X V - \mu_2 Y) \\ &+ h_3 \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) (k Y - \delta V - \gamma B V) \\ &+ h_4 (-\eta B V - \alpha B). \end{aligned} \quad (46)$$

Deste modo, de $X' = 0, Y' = 0$ e $V' = 0$, temos que, no equilíbrio,

$$A = \mu_1 X^* + \beta X^* V^*,$$

$$\mu_2 = \beta \frac{X^* V^*}{Y^*}$$

e

$$\delta = k \frac{Y^*}{V^*},$$

respectivamente, pois no equilíbrio $B^* = 0$.

Então,

$$\begin{aligned}
\dot{L}(\mathcal{W}) = & -h_1\mu_1\frac{(X-X^*)^2}{X} + h_1\beta X^*V^* - h_1\beta\frac{(X^*)^2V^*}{X} - h_1\beta XV + h_1\beta X^*V \\
& + h_2\beta XV - h_2\frac{Y^*}{Y}\beta XV - h_2\beta\frac{X^*V^*}{Y^*}Y + h_2\beta\frac{Y^*}{Y}\frac{X^*V^*}{Y^*}Y \\
& + h_3kY - h_3k\frac{V^*}{V}Y - h_3k\frac{Y^*}{V^*}V + h_3k\frac{V^*}{V}\frac{Y^*}{V^*}V - \gamma h_3BV + \gamma h_3\frac{V^*}{V}BV \\
& + h_4(-\eta BV - \alpha B). \tag{47}
\end{aligned}$$

Para cancelarmos termos positivos, basta tomarmos $h_1 = h_2 = 1, h_3 = \frac{\beta X^*V^*}{kY^*}$ e $h_4 = \frac{\gamma\beta X^*V^*V^*}{\alpha kY^*}$, e, então,

$$\begin{aligned}
\dot{L}(\mathcal{W}) = & -\mu_1\frac{(X-X^*)^2}{X} + \beta X^*V^* - \beta\frac{(X^*)^2V^*}{X} - \beta XV + \beta X^*V \\
& + \beta XV - \frac{Y^*}{Y}\beta XV - \beta\frac{X^*V^*}{Y^*}Y + \beta\frac{Y^*}{Y}\frac{X^*V^*}{Y^*}Y \\
& + \left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)kY - \left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)k\frac{V^*}{V}Y - \left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)k\frac{Y^*}{V^*}V + \left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)k\frac{V^*}{V}\frac{Y^*}{V^*}V \\
& - \gamma\left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)BV + \gamma\left(\frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\right)\frac{V^*}{V}BV + \left(\frac{\gamma\beta X^*V^*V^*}{\alpha kY^*}\right)(-\eta BV - \alpha B). \tag{48}
\end{aligned}$$

Portanto,

$$\begin{aligned}
\dot{L}(\mathcal{W}) = & -\mu_1\frac{(X-X^*)^2}{X} \\
& + \beta X^*V^* \left(3 - \left(\frac{X^*}{X} + \frac{VXY^*}{V^*X^*Y} + \frac{YV^*}{Y^*V}\right)\right) \\
& - \frac{\beta X^*V^*}{kY^*}\gamma BV - \frac{\gamma\beta X^*V^*V^*}{\alpha kY^*}\eta BV. \tag{49}
\end{aligned}$$

Observamos que

$$\frac{X^*}{X} \frac{VXY^*}{V^*X^*Y} \frac{YV^*}{Y^*V} = 1,$$

e como a média aritmética é maior ou igual que a média geométrica (Martcheva, 2015), isto é,

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \geq (x_1 x_2 \dots x_n)^{1/n},$$

segue que,

$$\frac{1}{3} \left(\frac{X^*}{X} + \frac{VXY^*}{V^*X^*Y} + \frac{YV^*}{Y^*V} \right) \geq (1)^{1/3} = 1,$$

ou seja,

$$\left(\frac{X^*}{X} + \frac{VXY^*}{V^*X^*Y} + \frac{YV^*}{Y^*V} \right) \geq 3.$$

Portanto, $\dot{L}(\mathcal{W}) < 0$.

Agora analisaremos o conjunto de ponto em que $\dot{L}(\mathcal{W}) = 0$. Isto ocorre se, e somente se,

$$X = X^*, \quad \frac{X^*}{X} + \frac{VXY^*}{V^*X^*Y} + \frac{YV^*}{Y^*V} = 3 \quad \text{e} \quad B = 0. \quad (50)$$

Desde que, $X = X^*$, então $\frac{dX}{dt} = 0$. Da segunda equação (23) segue que $V = V^*$. Logo, pela segunda equação de (50), temos que

$$\frac{Y}{Y^*} + \frac{Y^*}{Y} = 2. \quad (51)$$

A igualdade ocorre se, e somente se, $Y = Y^*$.

Então, o conjunto de pontos em que $\dot{L}(\mathcal{W}) = 0$ é composto somente pelo ponto de equilíbrio $\mathcal{W} = (0, X^*, Y^*, V^*)$ e, portanto, $\mathcal{W}$ é globalmente estável, pelo teorema de Krasovskii–LaSalle.

3.2 Simulações Numéricas

Serão apresentadas simulações numéricas do modelo (25), com o objetivo de ilustramos a análise matemática realizada anteriormente, assim como, entender o desenvolvimento dos fatores imunológicos importantes relacionados com a imunidade passiva de lactentes nascidos de mães imune a dois ou mais sorotipos do vírus da dengue.

As condições iniciais usadas para cada variável de estado do modelo são apresentadas na Tabela 3. Em todas as simulações numéricas, o passo de tempo

para o método de Runge-Kutta de quarta ordem é $\Delta t = 10^{-3}$ e o tempo máximo de simulação é de 500 dias. Na Tabela 4 apresentamos os valores dos parâmetros do modelo, que foram retirados da literatura, como citado. Ressaltamos que a taxa de infectividade, β , tem a seguinte unidade de medida, $\text{ml RNA}^{-1} \text{ dia}^{-1}$, cujo o valor não será exibido na Tabela 4, pois para este são tomados diferentes valores, afim de criarmos dois cenários de simulação, para $\mathcal{R}_0 < 1$ e para $\mathcal{R}_0 > 1$. É importante ressaltar também, que as simulações ilustram o comportamento das variáveis a partir da infecção pelo DENV, ou seja, t_0 é o momento no qual o lactente é infectado.

Tabela 3: Condições iniciais das variáveis do modelo

Condição Inicial	Descrição	Valor	Unidade
B_0	Anticorpo	$1,0 \times 10^4$	Moléculas por ml^{-1}
X_0	Monócitos não infectados	$5,0 \times 10^5$	Células por ml^{-1}
Y_0	Monócitos infectados	$3,0 \times 10^{-4}$	Células por ml^{-1}
V_0	Vírus	357	RNA por ml^{-1}

Tabela 4. Valores dos parâmetros do modelo

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidade	Referência
k	Taxa de produção de vírus	$1,7 \times 10^3$	dia ⁻¹	Zhihua et al. (2011)
μ_1	Taxa de mortalidade de monócitos não infectados	$1,0 \times 10^{-2}$	dia ⁻¹	Duffin & Tullis (2002)
μ_2	Taxa de mortalidade de monócitos infectados	3,5	dia ⁻¹	Mosquera et al. (2005)
α	Taxa de mortalidade de anticorpos	$3,0 \times 10^{-2}$	dia ⁻¹	Zalevsky et al. (2010)
A	Taxa de produção de monócitos não infectados	$4,0 \times 10^3$	células dia ⁻¹	Duffin & Tullis (2002)
δ	Taxa de eliminação de vírus	5,0	RNA células ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)
β	Taxa de infectividade	$2,4 \times 10^{-8}$	ml RNA ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)
η	Taxa de consumo de anticorpos neutralizantes	$8,43 \times 10^{-6}$	ml RNA ⁻¹ dia ⁻¹	—
γ	Taxa de neutralização de anticorpos	$8,0 \times 10^{-10}$	ml moléculas ⁻¹ dia ⁻¹	Nikin-Beers & Ciupe (2015)

3.2.1 Cenário 1: Eliminação do vírus da dengue.

Considerando os valores da Tabela 4, ainda $\beta = 2,4 \times 10^{-8}$ e valor do número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, como sendo,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k\beta A}{\mu_2\mu_1\delta} \approx 0,93257142,$$

com o intuito de analisarmos o comportamento das variáveis e ilustrarmos a convergência para o ponto de equilíbrio livre da doença, $E_1 = \left(0, \frac{A}{\mu_1}, 0, 0\right)$.

Na Figura 11 temos o comportamento dos monócitos não infectados X , que ao entrar em contato com o vírus decrescem rapidamente, se tornando infectados, e após este período, com neutralização do vírus, seu número aumenta até se estabilizar em $X^* = 4 \times 10^5$.

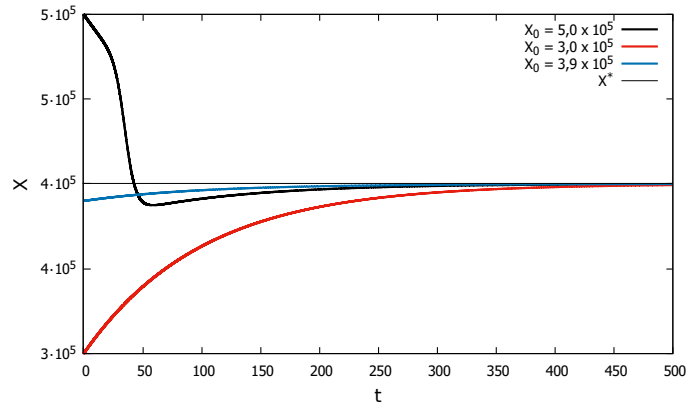


Figura 11 - Dinâmica do número de monócitos não infectados ao longo dos dias, $t \geq 0$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Nas Figuras 12 e 13 temos os comportamentos das quantidades de monócitos infectados e vírus ao longo do tempo, respectivamente. Foram considerados as condições iniciais $Y_0 = 3 \times 10^{-4}$ e $V_0 = 357$. Notamos que ambas as variáveis possuem comportamentos similares. A medida que a carga viral aumenta o número de monócitos infectados aumentam proporcionalmente, pelo fato do vírus estar em

contato com os monócitos não infectados. Após este período de crescimento, os anticorpos específicos neutralizam o vírus e o eliminam em torno de 70 dias após a infecção pelo DENV.

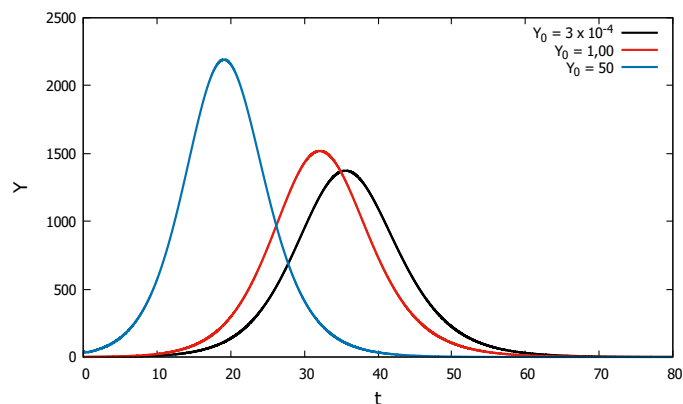


Figura 12 - Quantidade de monócitos infectados ao longo do tempo, $t \in [0, 80]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

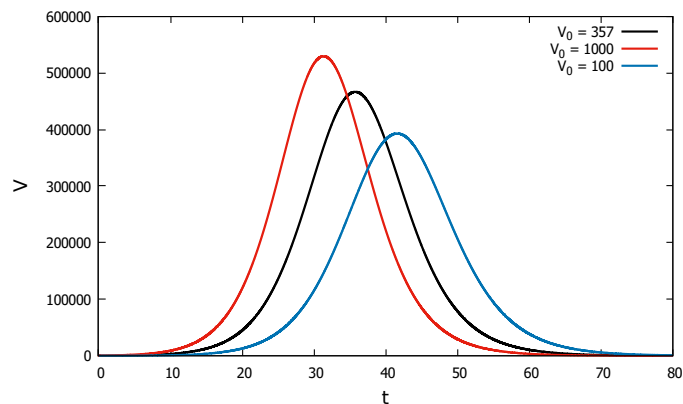


Figura 13 - Quantidade de vírus da dengue ao longo do tempo, $t \in [0, 80]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

O número de anticorpos maternos adquiridos pelo lactente via transferência placentária é ilustrado na Figura 14. Consideramos no modelo apenas a imunidade passiva, deste modo é esperado o decaimento do número de anticorpos, justificado pela neutralização do vírus e do consumo natural, como descrito no lado direito da equação dos anticorpos no modelo (25).

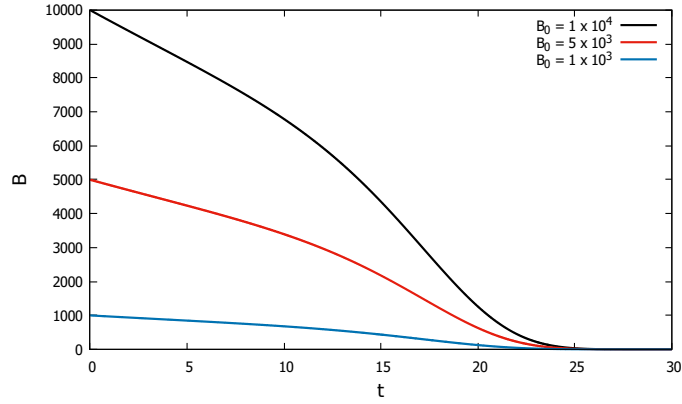


Figura 14 - Número de anticorpos do lactente transferido via placenta ao longo dos dias, $t \in [0, 30]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Portanto, os resultados numéricos das simulações desde cenário mostram a convergência para o ponto de equilíbrio livre da doença, $E_1 = (0, 4 \times 10^4, 0, 0)$.

3.2.2 Cenário 2: Persistência do vírus da dengue.

Considerando os valores da Tabela 4, ainda $\beta = 2,4 \times 10^{-7}$ e valor do número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, como sendo,

$$\mathcal{R}_0 = \frac{k\beta A}{\mu_2\mu_1\delta} \approx 9,325714,$$

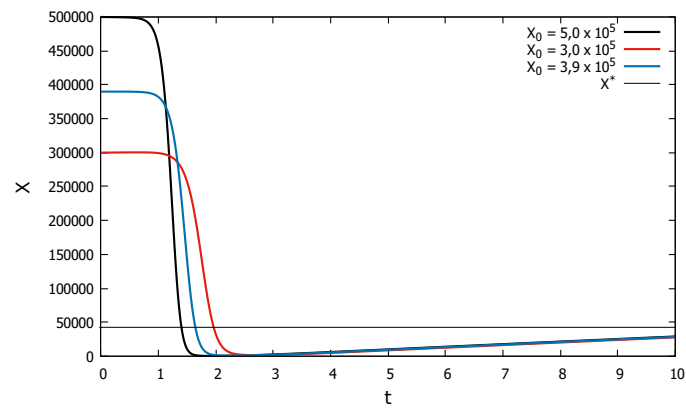
com o intuito de analisarmos o comportamento das variáveis e ilustrarmos a convergência para o ponto de equilíbrio endêmico,

$$E_2 = \left(0, \frac{\delta\mu_2}{\beta k}, \frac{\beta k A - \delta\mu_1\mu_2}{\beta\mu_2 k}, \frac{\beta k A - \delta\mu_1\mu_2}{\beta\mu_2 \delta} \right).$$

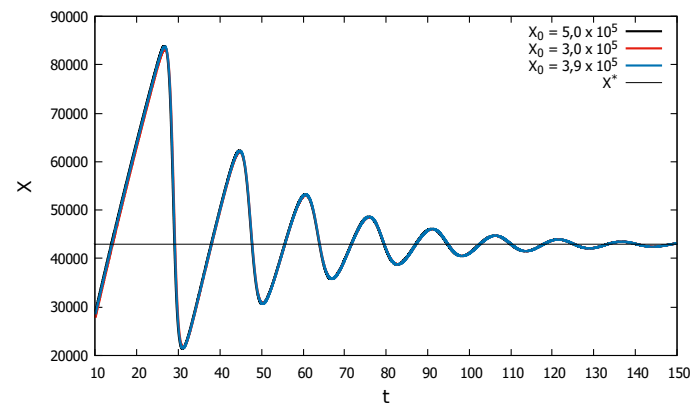
Notamos que as Figuras 16 e 17 possuem comportamentos similares. Isto se justifica pelo fato dos monócitos não infectados ao entrarem em contato com o DENV se tornam infectados, diminuindo a quantidade desses monócitos conforme ilustrado na Figura 15(a). Estes monócitos se tornam infectados, aumentando o número de monócitos infectados e assim aumentando a quantidade de vírus, conforme Figuras 16(a) e 17(a).

Com base no trabalho de Gómez & Yang (2018), o pico ilustrado nas Figuras 7 e 8 é caracterizado como um possível cenário da ocorrência da dengue hemorrágica. No presente estudo, podemos notar um comportamento similar, conforme exibido nas Figuras 16(b) e 17(b). Portanto, em particular, podemos concluir a ocorrência da DH em lactentes em um dos picos obtidos na dinâmica de Y ou V .

A Figura 18 descreve o decaimento dos anticorpos pelo consumo na neutralização do vírus e pelo fato de considerarmos apenas a imunidade passiva.

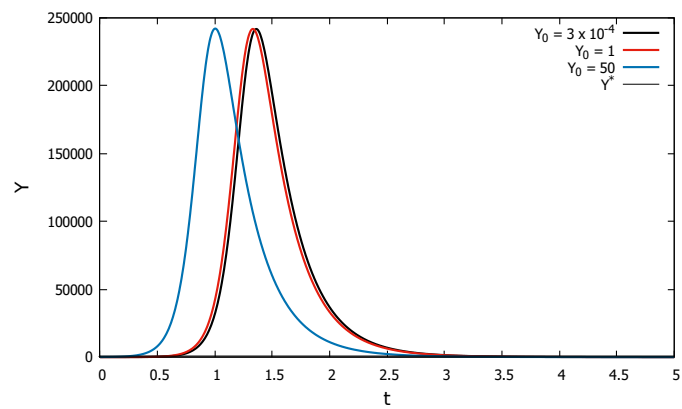


(a)

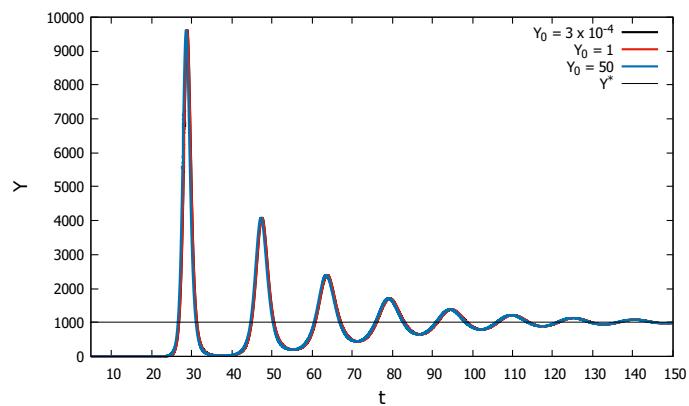


(b)

Figura 15 - Número de monócitos ao longo do tempo, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

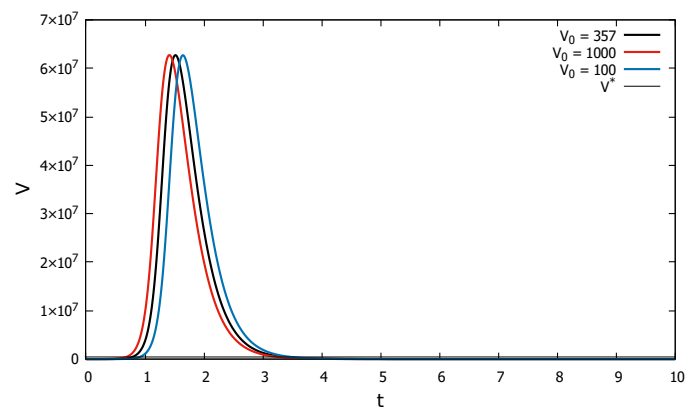


(a)

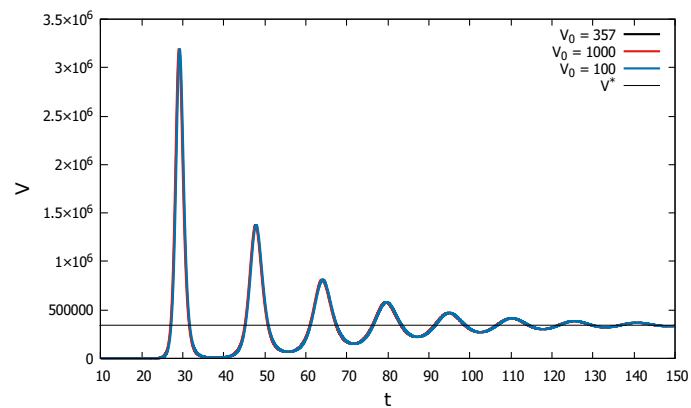


(b)

Figura 16 - Número de monócitos infectados ao longo dos dias, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.



(a)



(b)

Figura 17 - Quantidade de vírus da dengue ao longo do tempo, $t \in [0, 150]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

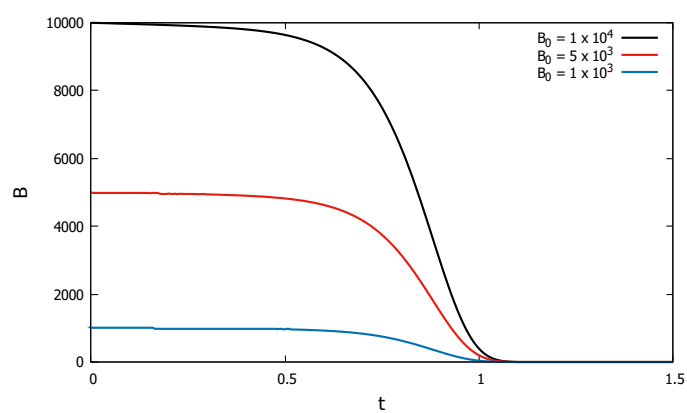


Figura 18 - Número anticorpos do lactente ao longo do tempo, $t \in [0, 1, 5]$. Os valores das condições iniciais e dos parâmetros são dados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

4 CONCLUSÕES

Nesta dissertação, foi desenvolvido um modelo matemático descrito por equações diferenciais ordinárias, com o objetivo de compreender os conceitos básicos da imunologia da dengue hemorrágica em lactentes. A modelagem levou em consideração apenas a imunidade passiva dos lactente, ou seja, o compartimento dos anticorpos, (B), foi modelado com os anticorpos adquiridos via transferência placentária da mãe para o feto. Pode-se enumerar as seguintes conclusões:

1. A estabilidade local dos pontos de equilíbrio foi analisada para o modelo;
2. O número reprodutivo básico, $\mathcal{R}_0$, foi estabelecido por meio da teoria da matriz da próxima geração;
3. Quando $\mathcal{R}_0 < 1$, o ponto de equilíbrio livre da doença, E_1 , é localmente assintoticamente estável, ou seja, temos a eliminação completa do patógeno; Para $\mathcal{R}_0 > 1$, o ponto de equilíbrio endêmico é globalmente estável, isto é, tem-se a persistência da doença ao longo do tempo;
4. As simulações numéricas permitiram analisar a dinâmica temporal do modelo desenvolvido. Pode ser visto nos resultados numéricos o decaimento da quantidade de vírus, devido a neutralização pelos anticorpos;
5. Consequentemente, os níveis de anticorpos decrescem, possibilitando a infecção pelo vírus da dengue, observando-se um pico da carga viral importante, que caracteriza segundo Gómez & Yang (2018) a dengue hemorrágica, particularmente, em lactentes.

Para estudos futuros, temos a possibilidade de criarmos uma função que descreva a neutralização e o consumo dos anticorpos para modelarmos a dinâmica da dengue hemorrágica em lactentes levando em consideração o *Delay*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Elsevier Editora Ltda, 2015.

ANDERSON, R. M.; MAY, R. M. **Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control**. OUP Oxford, 1992.

CASTANHA, P. M. S.; BRAGA, C.; CORDEIRO, M. T.; SOUZA, A. I.; SILVA-JR, C. D.; MARTELLI, C. M. T.; VAN PANHUIS, W. G.; NASCIMENTO, E. J. M.; MARQUES, E. T. A. Placental Transfer of Dengue Virus (DENV)-Specific Antibodies and Kinetics of DENV Infection-Enhancing Activity in Brazilian Infants. **The Journal of Infectious Diseases**, v.214, p.265–272, 2016.

DEJNIRATTISAI, W.; SUPASA, P.; WONGWIWAT, W.; ROUVINSKI, A.; BARBA-SPAETH, G.; DUANGCHINDA, T.; SAKUNTABHAI, A.; CAO-LORMEAU, V.; MALASIT, P.; REY, F. A.; MONGKOLSAPAYA, J.; SCREATON, G. R. Dengue Virus Sero-Cross-Reactivity Drives Antibody-Dependent Enhancement of Infection with Zika Virus. **Nature Immunology**, v.17, p.1102–1108, 2016.

DIAS, L.; ALMEIDA, S.; HAES, T.; MOTA, L.; RORIZ-FILHO, J. Dengue: Transmissão, Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v.43, n.2, p.143–152, 2010.

DIEKMANN, O.; HEESTERBEEK, J. A. P.; ROBERTS, M. G. The Construction of Next-Generation Matrices for Compartmental Epidemic Models. **Journal of the Royal Society Interface**, v.7, p.873–885, 2009.

DUFFIN, R. P.; TULLIS, R. H. Mathematical Models of the Complete Course of HIV Infection and AIDS. **Journal of Theoretical Medicine**, v.4, n.4, p.215–221, 2002.

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

FUMITAKA, S.; YOSHIKO, S.; SHOJI, K.; MASAYASU, K. Dynamics of Immunoglobulins at the Feto-Maternal Interface. **Reviews of Reproduction**, v.4, p.81–89, 1999.

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**, 2018.

GUBLER, D. J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v.11, n.3, p.480–496, 1998.

HALSTEAD, S. B.; MAHALINGAM, S.; MAROVICH, M. A.; UBOL, S.; MOSSEY, D. M. Intrinsic Antibody-Dependent Enhancement of Microbial Infection in Macrophages: Disease Regulation by Immune Complexes. **The Lancet Infectious Diseases**, v.10, p.712–722, 2010.

KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals**. Princeton University Press, 2008.

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

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

MOSQUERA, J. A.; HERNANDEZ, J. P.; VALERO, N.; ESPINA, L. M.; AÑEZ, G. J. Ultrastructural Studies on Dengue Virus Type 2 Infection of Cultured Human Monocytes. **Virology Journal**, v.2, n.1, p.26, 2005.

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

RIGAU-PÉREZ, J. G.; AYALA-LÓPEZ, A.; GARCÍA-RIVERA, E. J.; HUDSON, S. M.; VORNDAM, V.; REITER, P.; CANO, M. P.; CLARK, G. G. The Reappearance of Dengue-3 and a Subsequent Dengue-4 and Dengue-1 Epidemic in Puerto Rico in 1998. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.67, n.4, p.355–362, 2002.

SHUAI, Z.; VAN DEN DRIESSCHE, P. Global Stability of Infectious Disease Models Using Lyapunov Functions. **SIAM Journal on Applied Mathematics**, v.73, n.4, p.1513–1532, 2013.

VARGAS-DE-LEÓN, C. On the Global Stability of SIS, SIR and SIRS Epidemic Models with Standard Incidence. **Chaos, Solitons & Fractals**, v.44, n.12, p.1106–1110, 2011.

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

ZALEVSKY, J.; CHAMBERLAIN, A. K.; HORTON, H. M.; KARKI, S.; LEUNG, I. W.; SPROULE, T. J.; LAZAR, G. A.; ROOPENIAN, D. C.; DESJARLAIS, J. R. Enhanced Antibody Half-Life Improves in Vivo Activity. **Nature biotechnology**, v.28, n.2, p.157, 2010.

ZHIHUA, K.; LIM, J. Y.; BELTRAMELLO, M.; QUINN, M.; CHEN, H.; LIU, S.; MARTNEZ-SOBRIDO, L.; DIAMOND, M. S.; SCHLESINGER, J. J.; SILVA, A.; SALLUSTO, F.; JIN, X. Human Antibodies Against Dengue Enhance Dengue

Viral Infectivity Without Suppressing Type I Interferon Secretion in Primary Human Monocytes. **Virology**, v.410, p.240–247, 2011.