

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE
MESQUITA FILHO- INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Beatriz Pinheiro da Silva Ribeiro

**Revisão integrativa dos fatores que desencadeiam a resposta
imunológica ao vírus da dengue com enfoque no
desenvolvimento de modelos matemáticos**

Botucatu

2022

Beatriz Pinheiro da Silva Ribeiro

Revisão integrativa dos fatores que desencadeiam a resposta imunológica ao vírus da dengue com enfoque no desenvolvimento de modelos matemáticos

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da UNESP, como parte das exigências para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Profa. Associada Cláudia Pio Ferreira

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ribeiro, Beatriz Pinheiro da Silva.

Revisão integrativa dos fatores que desencadeiam a resposta imunológica ao vírus da dengue com enfoque no desenvolvimento de modelos matemáticos / Beatriz Pinheiro da Silva Ribeiro. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Cláudia Pio Ferreira

Capes: 90194000

1. Dengue. 2. Resposta imune. 3. Equações diferenciais ordinárias. 4. Modelos matemáticos. 5. Imunidade.

Palavras-chave: DENV; Equações diferenciais ordinárias; Limiares; Resposta imunológica.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica, em especial à minha orientadora, professora Cláudia Pio, que fez esse projeto acontecer, entendeu as minhas circunstâncias e me incentivou em todos os momentos em que pensei em desistir. Agradeço também à minha família, meus pais e minha avó Esmeralda, por todo o apoio desde o início, eles são minha base e referência na vida. Por fim, gostaria de agradecer ao meu esposo, que sempre esteve ao meu lado e me ajudou a levantar e seguir em frente inúmeras vezes.

Resumo

Estudos experimentais e observacionais indicam que a resposta imune adaptativa ao vírus da dengue tem aspectos protetores e prejudiciais. A infecção primária oferece imunidade protetora contra a reinfecção com o mesmo sorotipo, e proteção cruzada transitória à infecção com outros sorotipos do vírus da dengue. A longo prazo, essa resposta imune não específica (sorotipo heterólogo) aumenta o risco de desenvolvimento de dengue hemorrágica. Propomos uma revisão dos modelos matemáticos com enfoque na imunologia da dengue para estabelecer o "estado da arte". A revisão bibliográfica foi realizada através de pesquisas em artigos científicos armazenados em bases de dados tradicionais do conhecimento biomédico e utilizou os seguintes descritores: modelos matemáticos, dengue, dengue hemorrágica, imunologia. Foram estabelecidos critérios de pesquisa como o intervalo de publicação de 2000 a 2022, e os idiomas português e inglês. Todos os modelos encontrados conseguem reproduzir qualitativamente a dinâmica viral, celular e a resposta imune observada em pacientes que foram infectados pelo DENV. Porém, como esses pacientes procuram o serviço hospitalar quando os sintomas da dengue já se manifestaram, os dados não trazem informação sobre o início da infecção e portanto as séries temporais são curtas e incompletas. Essa é uma das maiores dificuldades no entendimento da resposta imune ao DENV visto que o homem é o único hospedeiro que desenvolve a doença. Entre os modelos matemáticos que abordam a resposta humoral, três trazem propostas novas de como modelar a dinâmica entre as populações de anticorpo, vírus e células alvo num contexto de competição de anticorpos (segunda infecção heteróloga) por epítomos do vírus. Essa parece ser uma abordagem bastante promissora.

Abstract

Experimental and observational studies indicate that the adaptive immune response to the dengue virus has both protective and harmful aspects. The primary infection offers protective immunity against reinfection with the same serotype, and transient cross-protection to infection with other dengue virus serotypes. In the long term, this non-specific immune response (heterologous serotype) increases the risk of developing dengue hemorrhagic fever. We propose a review of mathematical models focusing on dengue immunology to establish the "state of the art". The bibliographic review was carried out through searches in scientific articles stored in traditional databases of biomedical knowledge and used the following descriptors: mathematical models, dengue, dengue hemorrhagic fever, immunology. Search criteria were established, such as the publication interval from 2000 to 2022, and the Portuguese and English languages. All the models found are capable of qualitatively reproducing the viral and cellular dynamics and the immune response observed in patients who were infected with DENV. However, as these patients seek the hospital service when the symptoms of dengue have already manifested, the data do not provide information about the onset of the infection and therefore the time series are short and incomplete. This is one of the greatest difficulties in understanding the immune response to DENV, since humans are the only host that develops the disease. Among the mathematical models that address the humoral response, three bring new proposals on how to model the dynamics between populations of antibody, virus and target cells in a context of antibody competition (heterologous second infection) for virus epitopes. This appears to be a very promising approach.

Sumário

1	Introdução	4
2	Metologia	7
3	Resultados e Discussão	7
4	Conclusão	30

1 Introdução

O número de casos de dengue no Brasil cresceu 43,9 nos primeiros meses do ano de 2022 chegando próximo dos altos índices de 2016 e 2020 com uma incidência de 75,8 casos por 100 mil habitantes, segundo o Ministério da Saúde. A doença é causada por quatro sorotipos de vírus antigenicamente relacionados, porém distintos: DENV-1 a DENV-4. A relação entre a resposta imune do hospedeiro, a patogênese, a diversidade viral e a epidemiologia da doença é bastante complexa, e envolve um vetor o mosquito *Aedes*. Com relação ao controle da transmissão da dengue, esse é feito sobre o mosquito vetor e consiste na remoção de criadouros e uso de pesticidas. O desenvolvimento de vacinas eficientes e seguras ainda é um desafio, visto a evolução da doença para casos graves, incentivando o estudo da imunologia da dengue [20].

Em geral, observa-se que durante a primeira infecção, a resposta imune elimina o vírus da dengue do hospedeiro infectado e fornece imunidade específica à cepa após a recuperação. Já durante a segunda infecção, com sorotipo heterólogo, quadros mais graves da doença, como a dengue hemorrágica, são observados. Isso porque a presença de células B (resposta humoral) e T (resposta celular) de memória pré-existentes (que foram induzidas pela infecção anterior) altera a cinética e a especificidade da resposta imune (*Original Antigenic Sin*, OAS). Duas hipóteses são propostas para explicar os quadros mais graves observados na segunda infecção por vírus heterólogo: (1.) a primeira enfatiza o papel da resposta imune humoral a partir da produção de anticorpos. A ideia é que complexos antígeno-anticorpo são internalizados por células mononucleares, especialmente macrófagos, através de seus receptores para a porção constante dos anticorpos (Fc). Visto que os anticorpos heterólogos não conseguem neutralizar o vírus, as partículas virais acabam por replicar no macrófago, permitindo um aumento do número de células infectadas, exacerbando a infecção (*Antibody-Dependent Enhancement*, ADE); (2.) a segunda enfatiza o papel desempenhado pelas respostas imunes celulares. Nesse caso, diferenças de aminoácidos entre os sorotipos podem afetar a avidéz da interação entre os complexos peptídeo-MHC em células infectadas pelo vírus da dengue e os receptores de células T, alterando a funcionalidade dessas células no controle da infecção, tipicamente com aumento da produção de citocinas inflamatórias (como TNF e CCL4) e diminuição da produção de IFN γ e IL-2 [16]. Dito isso, modelar a atuação da resposta imune no controle da infecção é fundamental para entendermos melhor a dinâmica viral intra-hospedeiro e como essa

impacta a epidemiologia e controle (vacinação) da transmissão da dengue.

De modo geral, as respostas imunes inata e adaptativa são componentes de um sistema integrado de defesa do corpo humano em que uma grande variedade de células e moléculas atuam cooperativamente. Diante de um ataque patogênico a defesa contra os micro-organismos é iniciada pela imunidade inata, no entanto, sua eliminação total requer os mecanismos de defesa mais específicos provenientes da imunidade adaptativa que atuam posteriormente. A imunidade inata responde rapidamente a uma infecção, fornecendo os mecanismos de defesa celular e bioquímicos iniciais, porém não específicos. Seus principais componentes são (1) barreiras físicas, como epitélios, e barreiras químicas, como substâncias antimicrobianas produzidas nas superfícies epiteliais; (2) células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas e células exterminadoras naturais (NK, *natural killer*) e outras células linfoides inatas; (3) proteínas do sangue, sistema complemento e outros mediadores de inflamação [1].

A infecção viral por dengue ativa várias vias bioquímicas que desencadeiam a produção de interferon (IFN) tipo I, principalmente por células dendríticas plasmocitóides, responsáveis por inibir a replicação viral em células infectadas. Além disso, o Interferon, principalmente IFN- α e IFN- β , possui a capacidade de ativar células exterminadoras naturais que destroem as células infectadas no estágio inicial da infecção. Em pacientes com dengue o IFN pode ser detectado de 24 a 48 horas após a infecção, associado ao pico viral. Já a imunidade adaptativa possui duas principais características: ela é específica, ou seja, consegue distinguir e reagir a diferentes substâncias microbianas e não microbianas; e ela possui memória, ou seja, consegue responder mais vigorosamente a repetidas exposições ao mesmo micróbio. As células do sistema imune adaptativo são os linfócitos. Frente a uma infecção viral por dengue os antígenos presentes no vírus ativam os linfócitos B que produzem então anticorpos neutralizantes IgM e IgG que se ligam ao envelope viral, impedindo a sua entrada nas células alvo e a dispersão pelo organismo. Os anticorpos também atuam opsonizando as partículas virais para ativar o processo de fagocitose. O sistema complemento atua conjuntamente promovendo a fagocitose e lise de vírus com envelope lipídico. Dado que o vírus adentrou a célula sua eliminação é mediada pelos linfócitos T citotóxicos, em sua maioria células T CD8+ que reconhecem os peptídeos virais específicos apresentados por moléculas MHC classe I. Os linfócitos T citotóxicos eliminam as células infectadas mas também ativam nucleases que degradam o genoma viral e secretam citocinas, como IFN- γ que ativa a fagocitose. As citocinas são um

grande grupo de proteínas secretadas por todas as células do sistema imunológico. Elas possuem diversas estruturas e funções, que regulam e coordenam várias atividades das células da imunidade inata e adaptativa. O pico de viremia logo no início da infecção está associado ao desenvolvimento da doença grave. Assim como há evidências de que a ativação excessiva do sistema imune pode levar a uma "tempestade de citocinas" que ao reagir de forma cruzada com o endotélio vascular causa o aumento da permeabilidade vascular e conseqüentemente extravasamento vascular, resultando em dengue grave.

A técnica mais utilizada para o diagnóstico de rotina da dengue é o ensaio imunoenzimático (ELISA). As infecções primárias ou secundárias são caracterizadas com base na concentração das imunoglobulinas M e G da amostra de sangue, os chamados anticorpos IgM e IgG, respectivamente. Na infecção primária, o anticorpo IgM é produzido mais rapidamente e em níveis mais elevados quando comparado ao anticorpo IgG, e o inverso é verdadeiro na infecção secundária. Durante a infecção primária pelo DENV, a resposta imune é desencadeada muito lentamente e a viremia é quase eliminada quando o nível de resposta é significativo. Por outro lado, a mesma resposta para a infecção secundária (sorotipo homólogo) é muito rápida e proeminente.

Estudos experimentais e observacionais indicam que a resposta imune adaptativa ao vírus da dengue tem aspectos protetores e prejudiciais. A infecção primária oferece imunidade protetora contra a reinfeção com o mesmo sorotipo, e proteção cruzada transitória à infecção com outros sorotipos do vírus da dengue. Porém, esta imunidade protetora dura apenas alguns meses; a longo prazo, essa resposta imune não específica (sorotipo heterólogo) aumenta o risco de desenvolvimento de dengue hemorrágica [16]. A existência de células de memória (células B e T) com reatividade cruzada e baixa avidéz promove a eliminação (neutralização) ineficiente do vírus e das células infectadas, exacerbando a infecção e a permeabilidade por má função vascular endotelial com extravasamento de líquidos para o interstício, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia. Essa resposta imune anômala pode ser observada em dois grupos de indivíduos: acima de um ano com uma segunda infecção por dengue com vírus heterólogo e crianças, menores de um ano, infectadas pela primeira vez, filhos de mães com anticorpos antidengue [10].

Propomos uma revisão dos modelos matemáticos com enfoque na imunologia da dengue para estabelecer o "estado da arte" e identificar gargalos e perguntas em aberto. A inexistência de um

modelo animal para a infecção por dengue dificulta o entendimento e desenvolvimento de terapias e vacinas eficientes; nesse contexto, modelos matemáticos aparecem como uma ferramenta importante para o entendimento da dinâmica viral-imunológica intra-hospedeiro.

2 Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa dos modelos matemáticos publicados no tema de resposta imunológica ao vírus da dengue. A busca dos artigos científicos foi realizada através de pesquisas em bases de dados tradicionais do conhecimento biomédico: PUBMED/MedLine, LILACS, SciELO e Google Acadêmico a partir dos seguintes descritores: modelos matemáticos, dengue, dengue hemorrágica, imunologia. Foram estabelecidos critérios de pesquisa como o intervalo de publicação de 2000 a 2022, e os idiomas português e inglês. Foi realizada a leitura dos resumos dos artigos encontrados, de modo a identificar quais atendiam o objetivo do presente trabalho seguindo os critérios de inclusão: pesquisas que apresentavam modelos matemáticos (de equações diferenciais ordinárias), vírus da dengue intra-hospedeiro e foco em imunologia. Foram excluídos todos os artigos que não apresentavam modelos matemáticos, artigos com foco em epidemiologia da dengue e artigos com propostas de terapia para a doença. Tentou-se padronizar as variáveis e os parâmetros dos modelos para que não fosse necessário discutir estes a cada modelo apresentado. Em todos os modelos os parâmetros são assumidos positivos.

3 Resultados e Discussão

Nuraini et al. [14] propuseram um modelo matemático que simula a dinâmica populacional de células alvo (monócitos), dengue vírus (DENV) livre e células imunes (células T citotóxicas) durante a infecção primária. As variáveis $S(t)$, $I(t)$, $V(t)$ e $Z(t)$ representam a densidade de monócitos suscetíveis, monócitos infectados, partículas de vírus livres e células do sistema imune em $1\mu l$ de sangue em cada instante de tempo t , respectivamente. A produção de monócitos suscetíveis pela medula óssea é assumida a uma taxa constante Ω_S e seu tempo de vida é μ_S^{-1} . O fluxo de monócitos suscetíveis para monócitos infectados depende da taxa de invasão bem sucedida do vírus β por unidade de tempo, sendo modelado pela lei de ação das massas (encontro entre células alvo suscetíveis e

vírus livre). O período de infecção de monócitos infectados é assumido constante μ_I^{-1} . Assume-se a multiplicação do vírus na célula a uma taxa constante ϕ_V e eliminação (espontânea) do vírus livre a uma taxa constante μ_V . Células do sistema imune são produzidas a uma taxa constante Ω_Z e sua vida útil é μ_Z^{-1} . Além disso, há estimulação da produção de células do sistema imune devido ao aumento de células infectadas que é proporcional à densidade de monócitos infectados a uma taxa constante ϕ_Z , assim como a partir do contato com células infectadas a uma taxa δ_{ZI} . Finalmente as células do sistema imune eliminam os monócitos infectados a uma taxa constante δ_{IZ} . O modelo de equações diferenciais ordinária (EDO) é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta SV, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SV - \mu_I I - \delta_{IZ} IZ, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V I - \mu_V V - \beta SV, \\ \frac{dZ}{dt} &= \Omega_Z + \phi_Z I + \delta_{ZI} IZ - \mu_Z Z,\end{aligned}$$

em que $\Phi = (S, I, V, Z) : S, I, V, Z \geq 0$, e todos os parâmetros usados no modelo são positivos.

Para este modelo, obtém-se (utilizando o operador de próxima geração) o seguinte número de reprodução básico:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\phi_V}{\alpha} \frac{\beta \frac{\Omega_S}{\mu_S}}{\mu_V + \beta \frac{\Omega_S}{\mu_S}}},$$

sendo $\alpha = \mu_I + \delta_{IZ} \Omega_Z / \mu_Z$. Três situações particulares foram analisadas do ponto de vista analítico e numérico, visto que a análise do modelo completa é difícil, são elas:

1. Caso (i) $\phi_Z = \delta_{ZI} = 0$. Dois equilíbrios são encontrados, o equilíbrio livre da doença (e ausência de resposta imune) e o endêmico (persistência do vírus e ausência da resposta imune). Se $R_0 < 1$, o equilíbrio livre da doença é localmente assintoticamente estável. Se $R_0 > 1$, o equilíbrio endêmico existe e é localmente assintoticamente estável.
2. Caso (ii) $\Omega_Z = \phi_Z = 0$ e $\delta_{ZI} \neq 0$. Três equilíbrios são encontrados, o livre da doença (e ausência de resposta imune), o livre da doença com persistência de resposta imune e o de coexistência. Em particular:

- (a) Se $R_0 < 1$, o equilíbrio livre da doença e de resposta imune é localmente assintoticamente estável. Se $R_0 > 1$, esse equilíbrio se torna instável.
- (b) Se $\delta_{ZI}\Omega_S - \mu_I\mu_Z \leq 0$ e $R_0 > 1$, o equilíbrio endêmico sem resposta imune é localmente assintoticamente estável.
- (c) Se $\delta_{ZI}\Omega_S - \mu_I\mu_Z > 0$ e $1 < R_0 < R_1$, o equilíbrio endêmico sem resposta imune é localmente assintoticamente estável. Para $R_0 > R_1$, esse equilíbrio se torna instável, sendo

$$R_1 = \sqrt{1 + \frac{\mu_Z\beta(\phi_V - \mu_I)}{\delta_{ZI}(\beta\Omega_S + \mu_S\mu_V)}}.$$

- (d) Se $\delta_{ZI}\Omega_S - \mu_I\mu_Z > 0$ e $R_0 > R_1$, o equilíbrio endêmico com resposta imune é localmente assintoticamente estável.

3. Caso (iii) $\phi_Z + \delta_{ZI}\Omega_Z/\mu_V \neq 0$. Dois equilíbrios são encontrados, o equilíbrio livre da doença (sem resposta imune) e um equilíbrio endêmico (com resposta imune). Se $R_0 > 1$ o equilíbrio endêmico existe e é assintoticamente estável.

Resultados analíticos e simulações numéricas mostram que (i) a resposta imune contribui na diminuição do número de reprodução básico; (ii) a taxa de infecção e a taxa de crescimento da resposta imune têm um papel importante no controle da intensidade da infecção. Em particular, o modelo não é ajustado a nenhum conjunto de dados e a discussão é feita do ponto de vista de resultados qualitativos sobre a dinâmica do modelo.

Ben-Shachar e Koelle [4] fizeram um estudo sistemático visando desenvolver um modelo matemático minimalista que reproduzisse as características gerais da dinâmica observada durante a primeira e a segunda infecção (vírus heterólogo) pelo vírus da dengue. São elas: (primeira infecção) (i) diminuição em 60% das células alvos; (ii) pico de viremia após 9 dias desde a introdução do vírus; (iii) taxa máxima de eliminação do vírus da ordem de $2 \log_{10}$ vírus por ml \times dia; (iv) pico máximo de viremia da ordem de $9.7 \log_{10}$ vírus por ml. Itens (iii) e (iv) foram medidos em dados de primeira infecção (sorotipos 1-4). O modelo é dado por

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \delta_{IN}IN, -\delta_{IT}IT, \\ \frac{dN}{dt} &= \phi_N I - \mu_N N,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \delta_{TI}IT - \mu_T T, \\ \frac{dE}{dt} &= \phi_E T - \mu_E E,\end{aligned}$$

em que N refere-se a densidade de células NK, T as células imunes e E as citocinas (reguladores da resposta imunológica); provenientes do sistema imune inato e adaptativo, respectivamente. Os parâmetros do modelo são taxa de infecção β , taxas de eliminação (produção) de I (T) devido à presença de células N e T (I), δ_{IN} e δ_{IT} (δ_{TI}), respectivamente. Em particular tomou-se $\delta_{TI} = \delta_{IT}$. O parâmetro ϕ_N é a taxa de recrutamento das células N e μ_N, μ_T as taxas de mortalidade das células N e T , respectivamente. Finalmente, ϕ_E é a taxa de produção de citocinas e μ_E a taxa de decaimento das mesmas. Características da infecção secundária são: (v) pico de viremia antes do 9 dia; (vi) taxa de eliminação do vírus da ordem de $2.9 \log_{10}$ vírus por ml \times dia; (vii) pico de viremia maior quando comparado com a infecção primária. O modelo proposto foi ajustado a dados de carga viral obtidos em pacientes acometidos por DENV1 (infecção primária e secundária). Os resultados são: (i) assumindo a atuação somente da resposta imunológica inata é possível reproduzir as características observadas na infecção primária; (ii) características observadas durante a infecção secundária são reproduzidas somente quando a resposta adaptativa é considerada no modelo; (iii) a eficiência de indicadores (carga viral máxima e quando essa ocorre, e taxa de eliminação do vírus) para prever o curso da infecção (dengue clássico ou hemorrágico) depende da modulação da resposta adaptativa (relação entre a células T e citocinas). Reparametrizações do modelo acomodam diferentes conjuntos relativos à dengue clássica e a dengue hemorrágica. O estudo não considera a resposta imunológica humoral, não modela explicitamente a existência de células de memória, ou vírus livre, e não discute a existência de imunidade cruzada.

Em [5], Ben-Shachar e Koelle modificaram o modelo apresentado anteriormente, considerando explicitamente a dinâmica da população de vírus V

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta VS, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta VS - \delta_{IN}IN - \delta_{IT}IT, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V I - \mu_V V, \\ \frac{dN}{dt} &= \phi_N I - \mu_N N, \\ \frac{dT}{dt} &= \delta_{TI}IT - \mu_T T,\end{aligned}$$

com $\delta_{IT} = \delta_{TI}$. O modelo foi ajustado a dados de pacientes com dengue. Viremia de 239 indivíduos adultos foi medida duas vezes por dia desde a hospitalização destes, a qual se deu 72 horas após a manifestação de sintomas. Os dados incluem o tipo de sorotipo (1-4), a evolução clínica da doença (dengue clássico ou hemorrágico) e o tipo de infecção (primária ou secundária). Esse trabalho complementa os resultados do artigo anterior [4]. Os resultados reforçam a contribuição da resposta inata na dinâmica da infecção (em ambos os casos, infecção primária e secundária), e a importância da resposta imune adaptativa para explicar a dinâmica da infecção secundária com vírus heterólogo. Variações na condição inicial da população de vírus V_0 refletem variações no tempo de incubação do vírus (IP) e explicam a variabilidade observada com relação à dinâmica da infecção nos diferentes indivíduos. Valores de IP menores foram observados na infecção secundária consiste com a hipótese de aprimoramento de infecção devido à existência prévia de anticorpos não neutralizantes (ADE); por outro lado, a presença de células T correlacionou positivamente com evolução clínica não severa, contradizendo a hipótese que a existência prévia dessas células preposicionariam o indivíduo a casos graves. Taxas maiores de replicação viral correlacionaram positivamente com gravidade da infecção. Ao analisar os diferentes sorotipos os autores afirmaram que DENV2 e DENV3 possuem taxas de infectividade viral β mais altas do que DENV1, e que o pico de viremia para os sorotipos 2 e 3 acontece antes dos sintomas aparecerem, já para o sorotipo 1 o pico de viremia acontece após o aparecimento dos sintomas. Portanto, a medida da viremia máxima não é um bom preditor para a infecção gerada pelos sorotipos 2 e 3. Devido à escassez de dados o sorotipo 4 não foi discutido. O modelo não traz explicitamente a atuação da resposta humoral na dinâmica da infecção.

Clapham et al. [8] utilizaram um recorte do conjunto de dados discutido anteriormente (somente os dados de sorotipo 1) para justar um modelo simples de EDO a esses dados

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta V S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta V S - \mu_I I - \delta_{IZ} I Z, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_I Y - \mu_V V, \\ \frac{dZ}{dt} &= \delta_{ZI} I Z.\end{aligned}$$

Para esse modelo,

$$R_0 = \frac{\beta \phi_I S_0}{\mu_V (\mu_I + \delta_{IZ} Z_0)}$$

em que S_0, Z_0 são a densidade de células suscetíveis e imunes no tempo $t = 0$ que correspondem ao instante em que os indivíduos reportaram o início dos sintomas. Após a parametrização do modelo, foi feita uma análise de sensibilidade local variando individualmente cada um dos parâmetros que compõe R_0 e analisando o impacto destes, no valor máximo da viremia e quando esse valor máximo é atingido. Acrescentou-se a essa análise variações na condição inicial e concluiu-se que δ_I e V_0 sozinhos explicam a variabilidade observada nos dados referentes a cada paciente. Em concordância com [5], taxas de infecção maiores foram obtidas nas infecções secundárias. Nesse caso, o ajuste foi feito sobre os valores médios obtidos nas infecções primárias e secundárias. O modelo proposto é mais simples que o discutido em [4, 5] (menos parâmetros e equações) e os resultados são concordantes. Aqui também a resposta humoral não é modelada.

Em [7], dados coletados de 53 pacientes vietnamitas (viremia, IgM e IgG) durante infecções primárias e secundárias com dengue (sorotipo 1 e 2) foram ajustados a diferentes modelos matemáticos (escolhas de $f(I, V, Z)$)

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta V S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta V S - \mu_I I - \delta_{IZ} I Z, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V Y - \mu_V V - \delta_{VZ} V Z, \\ \frac{dZ}{dt} &= f(I, V, Z), \end{aligned}$$

os quais supõem que a resposta imunológica age para destruir as células infectadas ($\delta_{VZ} = 0, \delta_{IZ} > 0, f_1 := f(I, V, Z) = \eta_1 I Z / (\eta_2 + I)$) ou neutralizar o vírus livre ($\delta_{IZ} = 0, \delta_{VZ} > 0, f_2 := f(I, V, Z) = \eta_1 V Z / (\eta_2 + V)$). Em particular, modelos do tipo $f(I, V, Z) = \eta I Z$ (lei de ação das massas) não se mostraram eficientes no ajuste dos dados. Os dados foram medidos 48h após o início de febre e um fator de escala SF foi utilizado em cada conjunto de dados para os dados de contagem de anticorpo, implicando na suposição de que uma mesma quantidade de anticorpo pode ter eficácia diferente na neutralização do vírus ($SF \in [0.151; 0.621]$). Os resultados indicaram que apesar de ambos os modelos f_1, f_2 se ajustarem bem aos dados, f_2 teve um desempenho melhor. O tempo médio de vida da célula infectada foi estimado como sendo inferior ao obtido para outras infecções,

o que pode indicar um papel importante de atuação dos anticorpos sobre as células infectadas que não está sendo considerado explicitamente em f_2 . Valores baixos de anticorpo conseguem controlar a infecção, o que sugere que o controle da infecção inicia abaixo do valor limiar (valor mínimo) que o teste ELISA consegue medir. No caso da infecção primária, IgM sozinho conseguiu explicar a dinâmica da infecção. Os resultados apontam que dados sobre a dinâmica celular (células alvo e células imunológicas) durante o curso da infecção são necessários para a elucidação dos mecanismos da infecção. O modelo considera um único tipo de anticorpo, i.e., uma forma/função única de interação entre vírus e anticorpo.

Thibodeaux et al. [19] propõem um novo modelo em que, diferente dos demais, a produção de monócitos não é constante, e sim dinâmica. Isso porque estudos clínicos prévios já encontraram contagens de monócitos tanto elevada quanto reduzida durante a infecção por dengue. Além disso, frente a uma infecção, os macrófagos produzem uma citocina chamada Fator Estimulante de Colônias de Macrófagos (M-CSF). Essa citocina, na medula óssea, estimula a transformação das células-tronco em monócitos. Dada a interação entre S e C (concentração de M-CSF), o modelo é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= f(S) + k_2\beta SV - \mu_C C, \\ \frac{dS}{dt} &= \frac{\Omega_S}{C^*} C - \mu_S S - \beta SV, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SV - \mu_I I - \delta_{IZ} IZ, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V \mu_I I - \mu_V V - \beta SV, \\ \frac{dZ}{dt} &= \Omega_Z + \phi_Z I + \delta_{ZI} IZ - \mu_Z Z,\end{aligned}$$

onde se assumiu que a produção de $S(t)$ é proporcional à concentração de $C(t)$ (M-CSF). Na ausência de infecção, a taxa de produção de monócitos Ω_S é constante e C^* é a concentração normal de M-CSF, resultando na equação:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{\Omega_S}{C^*} C - \mu_S S - \beta SV.$$

Quando $C = C^*$ a equação acima se torna semelhante à apresentada em modelos anteriores. O próximo passo é descrever a dinâmica da concentração de M-CSF: a meia-vida de M-CSF (cerca de 7h) é denotado pelo parâmetro μ_C^{-1} ; a taxa de produção dos monócitos em resposta à infecção é

proporcional à taxa de infecção dos monócitos pelos vírus, sendo a constante de proporcionalidade k_2 ; por fim, o M-CSF também é produzido como um mecanismo de controle da população total de monócitos, sendo a taxa de produção denotado pela função $f(S)$. Portanto,

$$\frac{dC}{dt} = f(S) + k_2\beta SV - \mu_C C.$$

Para ter sentido biológico e ser de fácil manipulação algébrica, $f(S)$ é escolhida de maneira que:

- i. $f(S)$ seja diferenciável e satisfaça as seguintes desigualdades: $0 \leq f(S) \leq M$, $M > 0$, $\forall S \in [0, \infty)$,
- ii. $f(0) = 0$; $f'(S) > 0$ se $0 \leq S < S^*$; e $f'(S) < 0$ se $S > S^*$,
- iii. $\lim_{S \rightarrow \infty} f(S) = 0$,
- iv. a função $f(S)/S$ é decrescente,
- v. a função $f(S)$ satisfaz $\Omega_S f'(0) > \mu_S f(S^*)$.

O modelo admite três pontos de equilíbrio:

- a1) o equilíbrio livre da doença $P_1 = (C^*, S^*, 0, 0, Z^*)$ que existe sempre e é localmente assintoticamente estável se, e somente se,

$$R_0 = \frac{\beta \phi_V \mu_I \mu_Z \Omega_S}{(\mu_I \mu_Z + \Omega_Z \delta_{IZ})(\mu_S \mu_V + \beta \Omega_S)} < 1,$$

- a2) o equilíbrio $P_2 = (0, 0, 0, 0, \Omega_Z/\mu_Z)$ que é sempre instável,

- a3) e um único equilíbrio de coexistência $P_3 = (\hat{C}, \hat{S}, \hat{I}, \hat{V}, \hat{Z})$ cuja existência é possível somente quando $R_0 > 1$.

Por fim, escolheu-se

$$f(S) = \frac{k_1 S}{1 + \left(\frac{S}{S^*}\right)^2},$$

que satisfaz i.-v., e o modelo foi ajustado a dois conjuntos de dados de contagem diária de monócitos de pacientes infectados com DENV2 e DENV3. Isso permitiu a estimação de três parâmetros do modelo, dado que os demais são conhecidos na literatura. Os autores afirmam que o bom ajuste

do modelo aos dados só foi possível porque se assumiu que a produção de monócitos não é constante. Segundo eles, a suposição de que a produção de monócitos é constante reproduz a dinâmica em que a infecção reduz/suprime a quantidade de S , o que não é sempre verdade. Uma análise de estabilidade local sugere que a redução da replicação viral ϕ_V impacta muito a evolução temporal de S e V . Em [18] o modelo foi analisado no caso em que $f(S) = k_1 S e^{1-k_2 S}$. Os resultados obtidos são robustos com relação a discussão prévia.

Outro modelo proposto por Borisov et al. [6] supõe a existência de subpopulações de células infecciosas I_1 e I_2 as quais produzem, respectivamente, partículas virais infecciosas (vírus maduro V_1) e não infecciosas (vírus imaturo V_2), células dendríticas plasmocitóides D (produzem interferon F sendo responsáveis por mediar/regular a resposta imune N), e células exterminadoras naturais N . A hipótese é que o vírus imaturo torna-se infeccioso ao interagir com anticorpos não neutralizantes (ADE). No caso da infecção primária, considera-se a resposta imune celular inata como sendo a dominante e o modelo é dado por

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta S V_1 + \phi_S F, \\ \frac{dI_1}{dt} &= (1 - \alpha)\beta S V_1 - \delta_{IN} I_1 N, \\ \frac{dI_2}{dt} &= \alpha\beta S V_1 - \delta_{IN} I_2 N, \\ \frac{dV_1}{dt} &= \phi_V I_1 - \beta S V_1 - \mu_V V_1, \\ \frac{dV_2}{dt} &= \phi_V I_2 - d_V V_2, \\ \frac{dF}{dt} &= q_1 D I_2 + \phi_F (I_1 + I_2) - \mu_F F, \\ \frac{dD}{dt} &= \Omega_D + \frac{K_D F}{K_F + F} - \mu_D D, \\ \frac{dN}{dt} &= \phi_N F - \mu_N N,\end{aligned}$$

em que α é a fração de vírus imaturo gerada, μ_j , $j \in \{V, F, D, N\}$ são taxas de mortalidade da população j , ϕ_V é a taxa de produção de vírus, δ_{IN} é a taxa de remoção de células infectadas por célula imune (células NK), β é a taxa de infecção por vírus, ϕ_F e a taxa de produção de interferon por célula infectada e, baseado em experimentos *in vitro*, a interação entre células produtoras de vírus imaturos e células dendríticas plasmocitóides aumentam a produção de interferon (q_1). A presença de interferon F promove a produção de células saudáveis (células alvo para o vírus) e

células exterminadoras naturais a uma taxa ϕ_S e ϕ_N respectivamente. Por último, células dendríticas plasmocitóides são produzidas a uma taxa $\Omega_D + K_DF/(K_F + F)$ a qual aumenta devido à presença de F (resposta funcional do tipo Michaelis-Menten).

Já a dinâmica temporal na infecção secundária é dada por

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= -\beta SV_1 - \beta SC + \phi_S F, \\
\frac{dI_1}{dt} &= (1 - \alpha)\beta S(V_1 + C) - \delta_{IN} I_1 N - \delta_{IT} I_1 T, \\
\frac{dI_2}{dt} &= \alpha\beta S(V_1 + C) - \delta_{IN} I_2 N - \delta_{IT} I_2 T, \\
\frac{dV_1}{dt} &= \phi_V I_1 - \beta SV_1 - \mu_V V_1 - \delta_{VA} AV_1, \\
\frac{dV_2}{dt} &= \phi_V I_2 - \mu_V V_2 - \delta_{VA} AV_2, \\
\frac{dF}{dt} &= q_1 DI_2 + \phi_F (I_1 + I_2) - \mu_F F, \\
\frac{dD}{dt} &= \Omega_D + \frac{K_DF}{K_F + F} - \mu_D D, \\
\frac{dN}{dt} &= \phi_N F - \mu_N N, \\
\frac{dC}{dt} &= \sigma k_A AV_2 - \beta CS - \mu_C C, \\
\frac{dT}{dt} &= \gamma_{T_2} DT + \gamma_{T_1} (I_1 + I_2) T - \mu_T T, \\
\frac{dA}{dt} &= rA \left(1 - \frac{A}{K_a + m(V_1 + V_2)} \right) - \delta_{VA} AV_1 - \delta_{VA} AV_1,
\end{aligned}$$

em que se inclui a resposta imunológica adaptativa via presença de anticorpo não neutralizante A (resposta humoral) proveniente de uma primeira infecção e células T (resposta celular), e a presença do complexo antígeno-anticorpo C (formado a partir da ligação entre V_2 e A). Considera-se o aumento da infecção pela presença do complexo C , a ativação da resposta adaptativa celular T a partir da interação entre estas e células infectadas $I_1 + I_2$ e dendríticas plasmocitóides D a diferentes taxas γ_{T_2} e γ_{T_1} , respectivamente por células dendríticas e células infectadas. Anticorpos não neutralizantes são produzidos a uma taxa $r(1 - A/(K_a + m(V_1 + V_2)))$ (crescimento logístico) a qual depende da quantidade de vírus presente e inibe a produção de A .

Para ambos os modelos, quando $\mu_N = 0$, o equilíbrio localmente assintoticamente estável corresponde ao equilíbrio livre da infecção, sendo o número básico de reprodução R_0 na infecção

primária dado por

$$R_0^p = \sqrt{\frac{(1-\alpha)p\beta S_0}{k_N N_0(\mu_V + \beta S_0)}} \quad (1)$$

e na infecção secundária

$$R_0^s \approx \sqrt{\frac{p}{k_N N_0} \frac{(1-\alpha)p\beta S_0}{\beta S_0 + k_{a1}K_a + d_V}} + \frac{3}{2} \frac{\sigma k_{a2}K_a}{k_{a2}K_a + d_V} \frac{\alpha(\beta S_0 + k_{a1}K_a + \mu_V)}{(1-\alpha)(\beta S_0 + \mu_V)}, \quad (2)$$

com $R_0^s > R_0^p$. Devido a quantidade grande de parâmetros, foi feita análise de sensibilidade local e global para identificar a relação entre a dinâmica viral ($\max\{I_1 + I_2\}$ e $\max\{V_1 + V_2 + C\}$) e a resposta imune ($\max\{F\}$, $\max\{D\}$ e $\max\{A\}$). O modelo conseguiu reproduzir características da infecção secundária: pico de viremia mais alto e tempo mais curto para atingir o pico de viremia. Diferente de outros modelos, este modelo conseguiu prever um maior pico de viremia na infecção secundária (sorotipo heterólogo) sem a necessidade de assumir uma taxa de infectividade β mais alta.

O número máximo de células infectadas e o pico de viremia diminuem à medida que a produção de vírus não infecciosos aumenta, mostrando que existe uma relação não linear entre as frações de células que produzem DENV não infeccioso, pico de viremia, tempo para atingir pico de viremia e pico dos níveis de interferon.

O modelo apresentado neste estudo sugere que, durante a infecção secundária, a relação entre a taxa de produção de células dendríticas plasmocitóides e o pico de células T é não monótona, evidenciando a importância das células dendríticas plasmocitóides na regulação da resposta imunológica (mediador entre a resposta inata e adaptativa). O recrutamento adicional ($\gamma_S > 0$) de células suscetíveis não aumentou significativamente o pico de viremia. Num segundo cenário, o modelo foi modificado considerando-se um único compartimento de células infectadas I , o qual gera uma fração α de vírus imaturo e $1 - \alpha$ de vírus maduro. Nesse caso, na infecção primária

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \beta S V_1 - k_N I N, \\ \frac{dV_1}{dt} &= p(1-\alpha)I - \beta V_1 S - d_V V, \\ \frac{dV_2}{dt} &= p\alpha I - d_V V, \end{aligned}$$

e na infecção secundária

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(V_1 + C) - k_N I N - k_T I T,$$

$$\begin{aligned}\frac{dV_1}{dt} &= p(1 - \alpha)I - \beta V_1 S - d_V V - k_A A V_1, \\ \frac{dV_2}{dt} &= p\alpha I - d_V V - k_A A V_2.\end{aligned}$$

As equações de F e T também precisam ser modificadas para

$$\begin{aligned}\frac{dF}{dt} &= (q_1 D\alpha + q_2)I - d_F F, \\ \frac{dT}{dt} &= \gamma_{T_2} D T + \gamma_{T_1} I T - d_T T,\end{aligned}$$

já as demais equações ficam iguais. Os resultados obtidos são qualitativamente iguais aos descritos anteriormente. O artigo faz também uma discussão do ponto de vista de evolução do porquê é interessante para o vírus da dengue a geração de vírus imaturos e maduros.

Diferente do que foi feito nos outros modelos, Gulbudak e Browne [11] estudaram a interação entre a população de vírus x , anticorpos neutralizantes z e anticorpos não-neutralizantes y , com τ o tempo desde o início da infecção. Neutralização de x por y é dada por uma função tipo sigmoide (equação de Hill com n , coeficiente de Hill igual a 2, o que implica cooperação)

$$N_1(y) := \frac{\alpha_2 y^2}{A_2 + y^2}$$

de maneira que é necessária uma quantidade grande de anticorpos para haver neutralização visto que y é o anticorpo não específico; já o aprimoramento de x por y é modelada por uma função do tipo Michaelis-Menten

$$E(y) := \frac{\alpha_1 y}{A_1 + y}.$$

Para o anticorpo específico z , neutralização é possível com uma quantidade menor desse anticorpo, assim

$$N_2(z) := \frac{\alpha_1 z}{B + z}.$$

As constantes A_1, A_2 e B são chamadas constantes de dissociação e correspondem a concentração do ligante que produz meia ocupação (por exemplo, se $A_1 = y$, $E(y) = \alpha_1/2$, e no caso de A_2 leia-se $A_2 := A^2$). A interação entre os dois anticorpos foi modelada por

$$I(i, j) := \frac{\phi_j j}{C_j + k_i i + j}, \quad i, j \in \{y, z\},$$

em que k_y e k_z são os coeficientes de interação/competição entre y e z que inibem respectivamente o crescimento de y e z . Assim

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= x \left(r + \frac{\alpha_1 y}{A_1 + y} - \frac{\alpha_2 y^2}{A_2 + y^2} - \frac{\delta z}{B + z} \right), \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{\phi_y xy}{C_y + y + k_y z}, \\ \frac{dz}{d\tau} &= \frac{\phi_z xz}{C_z + k_z y + z}.\end{aligned}$$

Importante comentar que as funções N_1, E e I são todas baseadas em equações que modelam reações químicas. Pode-se mostrar que o controle da infecção $x = 0$ é obtido dado que: (i) $\delta > r + \alpha_1$ e $y_0 > 0$ ou (ii) $\alpha_2 > r + \alpha_1$ e $z_0 > 0$. O modelo proposto é inspirado no fato de que a presença de anticorpos neutralizantes e não-neutralizantes é necessária para que o fenômeno de ADE ocorra em níveis intermediários de anticorpos não neutralizantes, y . Além disso, os principais parâmetros que regulam a neutralização ou não do vírus pelo anticorpo não neutralizante são A_1 e α_2 . O modelo proposto reproduz as características observadas na infecção severa (onde a presença de anticorpos não-neutralizantes promove a exacerbação da infecção) por dengue: (i) diminuição do tempo desde a infecção até o pico viremia, (ii) taxa de eliminação do vírus alta, (iii) pico de viremia modulado pela quantidade/presença de anticorpo não-neutralizante.

A replicação do vírus da dengue pode gerar populações de virions com genoma defeituoso (D). Esses virions reduzem a replicação viral em células infectadas (I_D, I_{VD}). Um estudo realizado por Mapder et al. [12] utiliza dados de 208 pacientes para ajustar um modelo matemático e discutir a variabilidade observada nos dados relativos a diferentes biomarcadores como dias com febre, carga viral e resposta imunológica. O modelo proposto é dado por

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= rS \left(1 - \frac{N}{K} \right) - k(V + D)S + \alpha I_D, \\ \frac{dI_D}{dt} &= k(I_V D - I_D V) - \alpha I_D, \\ \frac{dI_V}{dt} &= k(I_V V - I_V D) - (\pi_1 + \mu) I_V, \\ \frac{dI_V^*}{dt} &= \pi_1 I_V - \delta I_V^*, \\ \frac{dI_{VD}}{dt} &= k(I_V D + I_D V) + \mu I_V - \delta I_{VD}, \\ \frac{dV}{dt} &= \beta I_V^* - \rho V - \epsilon ZV,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dD}{dt} &= \gamma I_{VD} - \rho D - \varepsilon Z D, \\ \frac{dZ}{dt} &= \eta_1 Z \frac{V}{\eta_2 + V} + \eta_1 Z \frac{D}{\eta_2 + D},\end{aligned}\tag{3}$$

com $N = S + I_D + I_V + I_V^* + I_{VD}$. Observe que quatro subpopulações de células infectadas são consideradas, as que contém apenas vírus com genoma correto I_V, I_V^* , as que contem apenas vírus com genoma defeituoso I_D e as que contém ambos os tipos de vírus I_{VD} . Em particular superinfecção pode acontecer em I_V e I_D , visto que I_V^* e I_{VD} são consideradas infecções menos recentes; portanto π_1 é uma taxa de "envelhecimento" da infecção na célula. α é a taxa de degradação do vírus com genoma defeituoso, k é a taxa de infecção por virion (V ou D). Taxa de mortalidade é considerada somente nas populações de células infectadas "mais antigas" (I_V^* e I_{VD}). Os autores afirmam que considerar taxas de mortalidade nas demais populações de células não altera o resultado. O crescimento das populações de anticorpo (Z) depende da quantidade de vírus livre (V e D) e a forma funcional escolhida é do tipo função de Hill com parâmetros η_1 e η_2 (não é considerado interação entre D e V). A população de células suscetíveis tem crescimento logístico com parâmetros r e K , respectivamente, a taxa de crescimento e a capacidade de carga. μ é uma taxa de mutação do vírus (genoma correto para genoma defeituoso), ρ é a taxa de mortalidade do vírus e ε é a taxa de neutralização do vírus (D ou V) pelo anticorpo (Z). Por último, β e γ são as taxas de produção por células infectada, respectivamente células I_V^* e I_{VD} .

Como resultado, os autores obtêm que a variabilidade observada nos dados de biomarcadores é devido principalmente ao período de incubação do vírus, o qual é modelado por diferentes condições iniciais para a população de vírus ($V(0)$). Além disso, a evolução temporal da população de vírus depende da taxa de mortalidade das células infectadas, da taxa de maturação das células infectadas, da resposta imunológica e da taxa de transmissão do vírus, sendo a taxa de mortalidade das células infectadas o parâmetro mais importante. O ajuste do modelo aos dados sugere que o pico de viremia para o DENV2 e DENV3 acontece antes do aparecimento dos sintomas.

Em [2] é estudado a contribuição dos anticorpos maternos no desenvolvimento de quadros severos (dengue hemorrágica) em bebês (≤ 1 ano). O modelo proposto é dado por

$$\begin{aligned}\frac{dZ}{dt} &= -\mu_Z Z - \delta_{ZV} Z V, \\ \frac{dS}{dt} &= \Omega_S - cE(Z)VS - \mu S,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= cE(Z)VS - \mu I, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V I - (\gamma Z + E_0)V - \mu_V V,\end{aligned}\tag{4}$$

em que a função $E(Z) = (\gamma Z + E_0)e^{-\beta\gamma Z}$ é baseada em dados experimentais (*in vitro*) que exploram o papel desempenhado pelos anticorpos não neutralizantes (Z) na infecção pelo DENV; em pequenas quantidades não tem participação no processo infeccioso, em abundância protegem as células, e em quantidades intermediárias exacerbam a infecção. O modelo considera que a única resposta imunológica vem dos anticorpos passados passivamente da mãe para o filho (durante à gestação através da placenta) e que este decai exponencialmente com taxa μ_Z na ausência do vírus (V). Consumo de anticorpo e vírus (ambos livres) ocorrem a taxas δ_{ZV} e γ , respectivamente, e deve-se a formação do complexo anticorpo-vírus. Células alvo (suscetíveis e infectadas) têm taxa de mortalidade μ e vírus tem taxa de mortalidade μ_V . E_0 é a taxa de infecção sem a presença de anticorpos e c é a taxa de infecção devido à presença de anticorpo (ADE). β é um parâmetro que regula a competição entre neutralização e não-neutralização do vírus. Finalmente, Ω_S é a taxa de produção de células suscetíveis. O modelo tem dois pontos de equilíbrios, o equilíbrio livre da infecção (P_1) que existe sempre e o equilíbrio endêmico (P_2) onde a infecção persiste. O parâmetro R_0 (número reprodutivo do vírus) é dado por

$$R_0 = \frac{\Omega_S c \phi_V E_0}{\mu^2 (E_0 + \mu_V)}.$$

Se $R_0 < 1$ o equilíbrio P_1 é localmente assintoticamente estável, enquanto se $R_0 > 1$ o equilíbrio P_2 existe e é localmente assintoticamente estável. A idade em meses em que ocorre a dengue hemorrágica foi definida como sendo no ponto de inflexão da curva da população de células infectadas e corresponde ao momento em que $E(Z)$ alcance seu valor máximo. O modelo foi ajustado a dados epidemiológicos e conseguiu explicar porquê são observados quadros de dengue hemorrágica em bebês dois meses após o esperado, dado o decaimento exponencial da população de anticorpos maternos. A análise de sensibilidade (local e global) mostrou que essa demora de dois meses depende da quantidade de anticorpos que o bebê recebe da mãe e da aptidão do vírus (R_0), a qual é muito influenciada pela taxa de mortalidade das células suscetíveis.

Posteriormente, Camargo *et al.* [9] propuseram um modelo matemático que explora a competição entre anticorpos neutralizantes A_2 e não-neutralizantes A_1 na infecção secundária pelo DENV.

O modelo é dado por

$$\begin{aligned}
\frac{dA_1}{dt} &= \lambda_1 + \alpha_1 Y - \mu_A A_1 - \eta_1 A_1 V, \\
\frac{dA_2}{dt} &= \alpha_2 Y - \mu_A A_2 - \eta_2 A_2 V, \\
\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu S - \beta_1 E(A_1) V S - \beta_2 N(A_2) V S, \\
\frac{dI}{dt} &= \beta_1 E(A_1) V S + \beta_2 N(A_2) V S - \mu I, \\
\frac{dV}{dt} &= \phi_V I - \xi_1 A_1 V - \xi_2 A_2 V - \mu_V V,
\end{aligned} \tag{5}$$

em que as funções

$$N(A_2) = \frac{\beta_2 \theta_2^n}{A_2^n + \theta_2^n} \quad \text{e} \quad E(A_1) = \frac{\theta_1^{n-p} A_1^p}{A_1^n + \theta_1^n}$$

modelam, respectivamente, neutralização e não-neutralização do DENV, sendo inspiradas em conceitos de reações químicas. O modelo tem dois pontos de equilíbrio: um equilíbrio livre da infecção P_1 e um endêmico (persistência da infecção) P_2 . O parâmetro R_0 (número reprodutivo do vírus) é dado por

$$R_0 = \frac{\Omega_S \phi_V}{\mu^2 (\mu_V + \xi_1 \lambda_1 / \gamma_A)} \left(\frac{\beta_1 (\lambda / (\theta_1 \gamma_A))^p}{(\lambda / (\theta_1 \gamma_A))^n + 1} + \beta_2 \right).$$

Se $R_0 < 1$ o equilíbrio P_1 é localmente assintoticamente estável, enquanto se $R_0 > 1$ o equilíbrio P_2 existe e é localmente assintoticamente estável. O modelo conseguiu reproduzir o fenômeno de ADE onde a presença do anticorpo não neutralizante em quantidade intermediária facilita a entrada do vírus na célula, exacerbando a infecção. Por outro lado, a presença do anticorpo neutralizante é sempre benéfico ao controle da infecção. A análise de sensibilidade mostrou que os parâmetros que mais influenciam R_0 são a taxa de produção de anticorpos de reação cruzada, a taxa de formação do complexo anticorpo não-neutralizante e vírus, e a produção de células saudáveis. Quando a quantidade de anticorpo não-neutralizante é grande, caracterizando uma infecção primária recente, observa-se proteção contra a infecção secundária.

Perera e Perera [15] consideram explicitamente a resposta inata e adaptativa ao DENV. A ação da resposta inata é modelada a partir da quantidade de interferon F produzido como resposta as células infectadas I , alvo das células exterminadoras naturais (células NK). As populações de células B e anticorpo A são modeladas explicitamente, enquanto a de células NK não. A suposição é de que

o número de células NK é proporcional a quantidade de interferon. O modelo proposto é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S \mu_S S - \beta SV, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SV - \mu_I I - \delta_{IF} IF, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_I - \mu_V - \delta_{VA} VA, \\ \frac{dB}{dt} &= \Omega_B - \mu_B + \delta_{BV} BV, \\ \frac{dA}{dt} &= \phi_A B - \delta_{AV} AV - \mu_A A, \\ \frac{dF}{dt} &= \phi_F I - \mu_F.\end{aligned}$$

O modelo tem dois pontos de equilíbrio: livre da infecção P_1 e endêmico P_2 (onde a infecção persiste). O número reprodutivo básico é

$$R_0 = \frac{\beta \mu_B \mu_A \Omega_S \phi_V}{\mu_S \mu_I (\mu_B \mu_V \mu_A + \Omega_B \phi_A \delta_{VA})}.$$

Se $R_0 < 1$ o equilíbrio P_1 é estável e se $R_0 > 1$ o equilíbrio P_2 é estável. As simulações numéricas mostram um padrão bimodal para a população de vírus livre. Os autores afirmam que o declínio do primeiro pico é associado a ação do interferon (células NK) e se deve a resposta inata. Já o declínio do segundo pico se deve a resposta adaptativa. Se a taxa de infecção é pequena, a resposta inata é suficiente para controlar a infecção e o segundo pico não aparece. O comportamento da dinâmica da população de vírus livre, de anticorpo e da quantidade de interferon frente a variações nos parâmetros β , ϕ_A e ϕ_I (análise de sensibilidade local) permitiu classificar esses três parâmetros com relação a sua importância. O aumento de β (parâmetro mais importante) promove o aumento no número de picos observados na dinâmica temporal da população de vírus livre. Já o aumento de ϕ_A promove a diminuição do número e do valor máximo da população de vírus livre. Finalmente o aumento de ϕ_V promove a diminuição do número de picos na população de vírus, um aumento na população de células B e na quantidade de anticorpos. Variações nesse parâmetro não levam necessariamente a persistência da infecção, mas a existência de um padrão unimodal na população de vírus livre.

Em Ansari e Hesaaraki [3], a interação entre as células suscetíveis S e o vírus livre V é modelada pela função de Beddington-DeAngelis

$$f(S, V) = \frac{\beta SV}{1 + \rho S + \eta V},$$

e então o modelo é dado por:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \frac{\beta SV}{1 + \rho S + \eta V}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SV}{1 + \rho S + \eta V} - \mu_I - \delta_{IZ} IZ, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V I - \mu_V V - \frac{\beta SV}{1 + \rho S + \eta V}, \\ \frac{dZ}{dt} &= \phi_Z I + \delta_{ZI} IZ - \mu_Z,\end{aligned}$$

em que Z é a população de células imune (células T). Supõe-se a circulação de um único sorotipo de vírus de modo que o modelo não considera a existência de imunidade cruzada. Para este modelo, obtém-se

$$R_0 = \sqrt{\frac{\phi_V}{\mu_I} \frac{\beta \Omega_S}{\mu_V \mu_S + \Omega_S (\mu_V \rho + \beta)}}.$$

e os pontos de equilíbrio são:

1. Equilíbrio livre da doença e sem resposta imune $P_1 = (\Omega_S/\mu_S, 0, 0, 0)$, o qual sempre existe e é globalmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$.
2. No caso particular em que $\phi_Z = \delta_{ZI} = 0$ temos a persistência da infecção e a ausência de resposta imune $P_1 = (S_1, I_1, V_1, 0)$, o qual existe se $\Omega_S - \mu_S S_1 > 0$, em que S_1, I_1 e V_1 são dados em termos dos parâmetros do modelo. Se $R_0 > 1$ esse equilíbrio é localmente assintoticamente estável.
3. No caso particular em que $\phi_Z = 0$ temos a persistência da infecção e ausência de resposta imune $P_2 = (S_2, I_2, V_2, 0)$, e a coexistência $P_3 = (S_3, I_3, V_3, Z_3)$. Se $\delta_{ZI} \Omega_S - \mu_I \mu_Z \leq 0$ e $R_0 > 1$ temos que P_2 é localmente assintoticamente estável. Se $\delta_{ZI} \Omega_S - \mu_I \mu_Z > 0$ e $R_0 > 1$, a estabilidade de P_2 ou P_3 depende das condições iniciais (valor da população suscetível em $t = 0, S_0$).
4. Se todos os parâmetros do modelo diferem de zero e se $R_0 > 1$ o equilíbrio de coexistência $P_4 = (S_4, I_4, V_4, Z_4)$ existe; a estabilidade deste foi discutida numericamente.

Quando comparada a lei de ação de massas, a incidência modelada via função de Beddington-DeAngelis promove a eliminação do vírus mais rapidamente. Os parâmetros que mais influenciam

o resultado do modelo (existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio) são δ_{ZI}, β e ρ . O uso da função de Beddington-DeAngelis não foi justificado do ponto de vista biológico, e a razão da escolha deve-se ao fato de que a mesma promove a eliminação rápida do vírus, que segundo o autor condiz com a dinâmica viral.

Nikin-Beers e Ciupe [13] propõem dois modelos, um para a infecção primária e outro para a infecção secundária. O objetivo é estimar alguns parâmetros desconhecidos na dinâmica do DENV, e com isso comparar casos primários e secundários com vírus homólogos e heterólogos, assim como casos primários de DH com casos secundários de DH ou DHF. No caso da infecção primária temos que:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \frac{\beta SV}{1 + \eta A}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta SV}{1 + \eta A} - \mu_I I, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V I - \mu_V V - \delta_{VA} VA, \\ \frac{dC}{dt} &= -\delta_{CV} CV - \mu_C C, \\ \frac{dB}{dt} &= \delta_{CV} CV - \delta_{BV} BV - \mu_B B, \\ \frac{dP}{dt} &= rP \left(1 - \frac{P}{K}\right) + \delta_{BV} BV, \\ \frac{dA}{dt} &= \phi_A P - \mu_A A,\end{aligned}$$

em que C, B representam os linfócitos B (resposta imunológica adaptativa humoral) não-ativo e ativo (produzem anticorpos), respectivamente, e P são células de memória. Nesse caso, a presença do anticorpo A é sempre protetiva (anticorpo neutralizante) e modelada de duas maneiras distintas

$$f(S, V, A) = \frac{\beta SV}{1 + \eta A} \quad \text{e} \quad g(V, A) = \delta_{VA} VA.$$

Observe que nos dois casos, $f(S, V, A)$ e $g(V, A)$, o aumento de A promove a diminuição da infecção.

Dois limiares são encontrados:

$$R_0 = \frac{\beta \phi_V \Omega_S}{\mu_S \mu_V \mu_I} \quad \text{e} \quad R_0^P = \frac{R_0}{\left(1 + \frac{\eta \phi_A K}{\mu_A}\right) \left(1 + \frac{\phi_A K \delta_{VA}}{\mu_A \mu_V}\right)},$$

e com relação aos pontos de equilíbrio e a estabilidade desses temos que:

- i. Ponto de equilíbrio livre da doença $P_1 = (\Omega_S/\mu_S, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ que é sempre localmente assintoticamente instável.
- ii. Persistência do vírus e ausência da resposta imune $P_2 = (S_2, I_2, V_2, 0, 0, 0, 0)$. A condição de viabilidade biológica de P_2 é dada por $R_0 > 1$; P_2 é sempre localmente assintoticamente instável.
- iii. Persistência do vírus e presença de anticorpo $P_3 = (S_3, I_3, V_3, 0, 0, K, \phi_A K/\mu_A)$. A condição de viabilidade biológica de P_3 é dada por $R_0^P > 1$; P_3 é localmente assintoticamente estável se $R_0^P > 1$.
- iv. Ausência do vírus e presença de anticorpo $P_4 = (S_4, 0, 0, 0, 0, K, \phi_A K/\mu_A)$; P_4 é localmente assintoticamente estável se $R_0^P < 1$.

Já no caso da infecção secundária (sorotipo heterólogo) temos que

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \frac{\beta_1 S V_1}{1 + \eta A_1} - \frac{\beta_2 S V_2}{1 + \eta A_2}, \\
\frac{dI_i}{dt} &= \frac{\beta_i S V_i}{1 + \eta A_i} - \mu_I I_i, \\
\frac{dV_1}{dt} &= \phi_{V_1} I_1 - \mu_V V_1 - \delta_{V_1 A_1} V_1 A_1, \\
\frac{dV_2}{dt} &= \phi_{V_2} I_2 - \mu_V V_2 - \delta_{V_2 A_2} V_2 A_2 + \delta_{A_1 V_2} A_1 V_2, \\
\frac{dC}{dt} &= -\delta_{C V} C (V_1 + V_2) - \mu_C C, \\
\frac{dB_i}{dt} &= \delta_{C V} C V_i - \delta_{B V} B_i V_i - \mu_B B_i, \\
\frac{dP_i}{dt} &= r P_i \left(1 - \frac{P_i}{K}\right) + \delta_{B V} B_i V_i, \\
\frac{dA_i}{dt} &= \phi_A P_i - \mu_A A_i,
\end{aligned}$$

em que a exacerbação da infecção devido à presença do anticorpo A_1 gerado na infecção primária é modelada pelo termo $\delta_{A_1 V_2} A_1 V_2$ presente na equação de V_2 . Nesse caso, a condição inicial é escolhida como $(S, 0, 0, 0, V_2, 0, 0, 0, 0, P_1, 0, A_1, 0)$ para simular a existência de células de memória e anticorpo não-neutralizante. A análise de estabilidade desse modelo é feita para o caso em que $R_0^P < 1$ (ausência do vírus e presença do anticorpo após a infecção primária). Quatro pontos de equilíbrio são encontrados:

- v. $P_5 = (\Omega_S/\mu_S, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, K, \phi_A K/\mu_A, 0)$ sendo sempre instável;
- vi. $P_6 = (S_6, 0, I_6, 0, V_6, 0, 0, 0, 0, 0, K, \phi_A K/\mu_A, 0)$ sendo sempre instável;
- vii. $P_7 = (S_7, 0, I_7, 0, V_7, 0, 0, 0, k, K, \phi_A K/\mu_A, \phi_A K/\mu_A)$ que existe e é localmente assintoticamente estável se $R_0^S > 1$, em que

$$R_0^S = \frac{R_{02}}{\left(1 + \frac{\eta \phi_A K}{\mu_A}\right) \left(1 + \frac{\phi_A K (\delta_{V_2 A_2} - \delta_{A_1 V_2})}{\mu_A \mu_V}\right)} \quad \text{com} \quad R_{02} = \frac{\beta_2 \phi_{V_2} \Omega_S}{\mu_S \mu_V \mu_I}.$$

- viii. $P_8 = (\Omega_S/\mu_S, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, k, K, \phi_A K/\mu_A, \phi_A K/\mu_A)$ que existe e é localmente assintoticamente estável se $R_0^S < 1$.

Simulações numéricas com valores de parâmetros baseados na literatura e com estimativas de parâmetros baseadas em conhecimento sobre a dinâmica da infecção, i.e., (1) o pico viral da infecção primária é de cerca de 2×10^6 vírus por ml; (2) o vírus da dengue é eliminado ($R_0^P < 1$) em torno de sete dias após o aparecimento dos sintomas, têm comportamento qualitativo igual aos dados reportados na literatura (comparação feita entre o tempo desde a infecção até o aparecimento dos sintomas, o tempo para a eliminação do vírus, e o tempo para o aparecimento de resposta imunológica (IgM e IgG)). A análise de sensibilidade local mostrou (modelo para a infecção primária, parâmetros $\beta, \delta_{BV}, \eta, \delta_{VA}$) o comportamento da dinâmica viral frente a pequenas mudanças nesses parâmetros; em particular o efeito de η foi maior que o de δ_{VA} .

Na infecção secundária com sorotipo homólogo, a eliminação do vírus acontece sem haver pico epidêmico. Para sorotipo heterólogo, o modelo foi ajustado a dados de viremia temporal de pacientes com dengue (DF) e com dengue hemorrágica (DHF). Com isso estimou-se o valor de três parâmetros: $\phi_{V_2}, \delta_{V_2 A_2}$ e $\delta_{A_1 V_2}$. Os resultados mostram que, no caso da DF, $\phi_2 = 3\phi_1 = 2 \times 10^4$, $\delta_{V_2 A_2} \approx \delta_{V_1 A_1} = 8 \times 10^{-10}$ e que $\delta_{A_1 V_2} = 7,4 \times 10^{-15}$. Já no caso da DHF, $\phi_{V_2} = \phi_{V_1} = 2 \times 10^4$, $\delta_{V_2 A_2} = 2,1 \times 10^{-11}$ e $\delta_{A_1 V_2} = 1,6 \times 10^{-13}$. O pico de viremia é 1,8 vezes maior no caso da DHF ($9,7 \times 10^8$) quando comparado com o caso da DF ($5,4 \times 10^8$). O pico de viremia (em ambos os casos) aconteceu 1,8 dias após o aparecimento do sintoma. O modelo (ajustado aos dados) não conseguiu explicar o fenômeno de ADE quando é assumido que a taxa de infecção viral aumenta devido à presença de anticorpos não-neutralizante. O papel dos anticorpos não-neutralizante foi de diminuir a neutralização do vírus heterólogo ao competir com esse pelo vírus livre.

Quando ambas as infecções primária e secundária resultam em DF temos que o pico de viremia na infecção secundária é sete vezes maior ($5,4 \times 10^8$) que na infecção primária ($7,7 \times 10^7$). Além disso, o pico de viremia é atingido em 1,8 dias e o vírus é eliminado em 6,1 dias durante infecções secundárias em comparação com 3,9 dias e 8,5 dias durante infecções primárias.

Quando as infecções secundárias resultam em DHF, o pico de viremia é doze vezes maior do observado nas infecções primárias de DF. A viremia atingem seu máximo 1,7 dias após a detecção do vírus, como nas infecções secundárias de DF. Curiosamente, a eliminação do vírus ocorre após 8,4 dias de detecção do vírus, como na infecção primária. Por fim, os vírus desaparecem mais rapidamente em casos secundários de DHF em comparação com os casos primários de DF. Em geral, na infecção secundária $R_0^P < R_0^S$, independente se essa resulta em DF ou DHF.

Em [17] os autores discutem uma sequência de modelos matemáticos que aumentam de complexidade visto que novas populações de células suscetíveis e anticorpos (IgM e IgG) são adicionadas com a finalidade de representar qualitativamente a resposta imunológica primária e secundária (vírus homólogo e heterólogo) ao vírus da dengue. Visto que vários modelos mais simples foram discutidos anteriormente, vamos descrever apenas a modelagem mais complexas propostas.

No caso da infecção primária, propõem-se:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta V S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta V S - \mu_I I, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V \mu_I I - \delta_{VS} V S - \delta_{VM} V M - \delta_{VG} V G, \\ \frac{dZ}{dt} &= \Omega_Z - \delta_{ZV} V Z - \mu_Z Z, \\ \frac{dP}{dt} &= \delta_{ZV} V Z - \mu_P P, \\ \frac{dM}{dt} &= \phi_M P - \mu_M M - \delta_{MV} M V, \\ \frac{dG}{dt} &= \phi_G P - \mu_G G - \delta_{GV} G V, \\ \frac{dC_M}{dt} &= \delta_{MV} M V - \mu_{C_M} C_M, \\ \frac{dC_G}{dt} &= \delta_{GV} G V - \mu_{C_G} C_G,\end{aligned}$$

em que Z , P , M , G , C_M e C_G representam as populações de macrófago, células apresentadoras de antígenos, anticorpos IgM, anticorpos IgG, complexo IgM-vírus e complexo IgG-vírus, respectiva-

mente. As demais variáveis são as clássicas já apresentadas anteriormente nos outros modelos.

No caso da infecção secundária com vírus homólogo:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta V S, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta V S - \mu_I I, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V \mu_I I - \delta_{VS} V S - \delta_{VM} V M - \delta_{VG} V G, \\ \frac{dZ}{dt} &= \Omega_Z - \delta_{ZV} V Z - \mu_Z Z, \\ \frac{dP}{dt} &= \delta_{ZV} V Z - \mu_P P, \\ \frac{dM}{dt} &= \phi_M P - \mu_M M - \delta_{MV} M V, \\ \frac{dG}{dt} &= \phi_G P - \mu_G G - \delta_{GV} G V + \phi_{G_V} V, \\ \frac{dC_M}{dt} &= \delta_{MV} M V - \mu_{C_M} C_M \\ \frac{dC_G}{dt} &= \delta_{GV} G M - \mu_{C_G} C_G\end{aligned}$$

onde se acrescentou o termo $\phi_{G_V} V$ na equação para G , modelando o aumento na população de anticorpos IgG. Já na infecção secundária com vírus heterólogo propõe-se

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Omega_S - \mu_S S - \beta V S - \delta_{SC_G} S C_G, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta V S - \mu_I I + \delta_{SC_G} S C_G, \\ \frac{dV}{dt} &= \phi_V \mu_I I - \delta_{VS} V S - \delta_{VM} V M - \delta_{VG} V G, \\ \frac{dZ}{dt} &= \Omega_Z - \delta_{ZV} V Z - \mu_Z Z, \\ \frac{dP}{dt} &= \delta_{ZV} V Z - \mu_P P, \\ \frac{dM}{dt} &= \phi_M P - \mu_M M - \delta_{MV} M V, \\ \frac{dG}{dt} &= \phi_G P - \mu_G G - \delta_{GV} G V + \phi_{G_V} V, \\ \frac{dC_M}{dt} &= \delta_{MV} M V - \mu_{C_M} C_M, \\ \frac{dC_G}{dt} &= \delta_{GV} G M - \mu_{C_G} C_G - \delta_{C_G S} C_G S,\end{aligned}$$

onde se acrescentaram os termos $\delta_{SC_G} S C_G$ e $\delta_{C_G S} C_G S$ nas equações para S , I e C_G para modelar a exacerbação da infecção devido à presença de anticorpos não neutralizantes.

Simulações numéricas exemplificam os três cenários propostos e os autores afirmam que a dinâmica populacional reproduz qualitativamente o padrão temporal observado em *vitro*, porém não é feito nenhum ajuste do modelo a dados. Assume-se que $\delta_{VS} > \beta$ (mais de um vírus pode infectar uma única células) e que $\mu_I > \mu_S$ (células infectadas vivem menos). O grande número de parâmetros é um dos pontos fracos da abordagem proposta. Além disso, não há uma pergunta clara a ser respondida, e os resultados observados (evolução temporal das diferentes populações) são os esperados.

4 Conclusão

A busca nas bases de dados científicas resultou em 16 artigos, entre estes 6 focavam na modelagem da interação entre vírus, célula alvo e resposta imune celular, 6 em modelos que abordavam a resposta humoral e 4 a resposta inata e adaptativa (celular e humoral) atuavam juntas no controle da infecção. Dois desse modelos trabalharam com duas populações de vírus e cinco fizeram um ajuste de dados. Todos os modelos conseguem discutir e reproduzir qualitativamente a dinâmica viral, celular e a resposta imune observada em pacientes que foram infectados pelo DENV. Como esses pacientes procuram o serviço hospitalar quando os sintomas da dengue já se manifestaram, os dados não trazem informação sobre o início da infecção e portanto as séries temporais são curtas e incompletas. Essa é uma das maiores dificuldades no entendimento da resposta imune ao DENV visto que o homem é o único hospedeiro que desenvolve a doença. Entre os seis modelos que abordam a resposta humoral, apenas três trazem propostas novas de como modelar a dinâmica entre as populações de anticorpo, vírus e células alvo num contexto de competição de anticorpos (segunda infecção heteróloga) por epítomos do vírus. Essa parece ser uma abordagem bastante promissora.

Referências

- [1] ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., AND PILLAI, S. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences, 2014.

- [2] ADIMY, M., MANCERA, P. F. A., RODRIGUES, D. S., SANTOS, F. L. P., AND FERREIRA, C. P. Maternal passive immunity and dengue hemorrhagic fever in infants. *Bulletin of Mathematical Biology* 82, 2 (2020), 1–20.
- [3] ANSARI, H., AND HESAARAKI, M. A with-in host dengue infection model with immune response and beddington-deangelis incidence rate. *Applied Mathematics* 3 (2012), 177–184.
- [4] BEN-SHACHAR, R., AND 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* 12, 103 (2015), 20140886.
- [5] BEN-SHACHAR, R., SCHMIDLER, S., AND KOELLE, K. Drivers of inter-individual variation in dengue viral load dynamics. *PLoS Computational Biology* 12, 11 (2016), e1005194.
- [6] BORISOV, M., DIMITRIU, G., AND RASHKOV, P. Modelling the host immune response to mature and immature dengue viruses. *Bulletin of Mathematical Biology* 81, 12 (2019), 4951–4976.
- [7] CLAPHAM, H. E., QUYEN, T. H., KIEN, D. T. H., DORIGATTI, I., SIMMONS, C. P., AND FERGUSON, N. M. Modelling virus and antibody dynamics during dengue virus infection suggests a role for antibody in virus clearance. *PLoS Computational Biology* 12, 5 (2016), e1004951.
- [8] CLAPHAM, H. E., TRICOU, V., VAN VINH CHAU, N., SIMMONS, C. P., AND FERGUSON, N. M. Within-host viral dynamics of dengue serotype 1 infection. *Journal of the Royal Society Interface* 11, 96 (2014), 20140094.
- [9] DE A CAMARGO, F., ADIMY, M., ESTEVA, L., MÉTAYER, C., AND FERREIRA, C. P. Modeling the relationship between antibody-dependent enhancement and disease severity in secondary dengue infection. *Bulletin of Mathematical Biology* 83, 8 (2021), 1–28.
- [10] FIGUEIREDO, L. T. M. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. *Medicina (Ribeirão Preto)* 32, 1 (1999), 15–20.

- [11] GULBUDAK, H., AND BROWNE, C. J. Infection severity across scales in multi-strain immuno-epidemiological dengue model structured by host antibody level. *Journal of Mathematical Biology* 80, 6 (2020), 1803–1843.
- [12] MAPDER, T., CLIFFORD, S., AASKOV, J., AND BURRAGE, K. A population of bang-bang switches of defective interfering particles makes within-host dynamics of dengue virus controllable. *PLoS Computational Biology* 15, 11 (2019), e1006668.
- [13] NIKIN-BEERS, R., AND CIUPE, S. M. The role of antibody in enhancing dengue virus infection. *Mathematical Biosciences* 263 (2015), 83–92.
- [14] NURAINI, N., TASMAN, H., SOEWONO, E., AND SIDARTO, K. A. A with-in host dengue infection model with immune response. *Mathematical and Computer Modelling* 49, 5-6 (2009), 1148–1155.
- [15] PERERA, S., AND PERERA, S. Simulation model for dynamics of dengue with innate and humoral immune responses. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2018 (2018).
- [16] ROTHMAN, A. L. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nature Reviews Immunology* 11, 8 (2011), 532–543.
- [17] SEBAYANG, A. A., FAHLENA, H., ANAM, V., KNOPOFF, D., STOLLENWERK, N., AGUIAR, M., AND SOEWONO, E. Modeling dengue immune responses mediated by antibodies: A qualitative study. *Biology* 10, 9 (2021), 941.
- [18] THIBODEAUX, J. J., AND HENNESSEY, M. A within-host model of dengue infection with a non-constant monocyte production rate. *Applied Mathematics* 7, 18 (2016), 2382–2393.
- [19] THIBODEAUX, J. J., NUÑEZ, D., AND RIVERA, A. A generalized within-host model of dengue infection with a non-constant monocyte production rate. *Journal of Biological Dynamics* 14, 1 (2020), 143–161.
- [20] WILDER-SMITH, A. Dengue vaccine development by the year 2020: challenges and prospects. *Current Opinion in Virology* 43 (2020), 71–78.