

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelo Matemático e Simulações Computacionais para a Infecção de Dengue em Lactentes com Imunidade Passiva

Felipe de Almeida Camargo¹

Programa de Pós-graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP

Thiago Mariotto de Oliveira²

Programa de Pós-graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP

Diego Samuel Rodrigues³

Programa de Pós-graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP

Paulo Fernando de Arruda Mancera⁴

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Cláudia Pio Ferreira⁵

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Fernando Luiz Pio dos Santos⁶

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

A dengue é uma patologia causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, e seu principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*, cuja distribuição geográfica é ampla em regiões tropicais e subtropicais. Apesar da erradicação da dengue estar longe de ser atingida, diversas alternativas para prevenção da doença e outras profilaxias têm sido propostas [3]. Na literatura são relatadas quatro sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), podendo qualquer um desses ocasionar alterações fisiológicas de diferentes severidades, como febres leves, febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SCD) [1]. Após um curto período de proteção cruzada, os indivíduos recuperados de uma infecção primária se tornam suscetíveis à infecção por sorotipos heterólogos em infecções secundárias, elevando substancialmente o risco de ocasionar a dengue hemorrágica [4].

A transmissão vertical do DENV e a imunoglobulina IgG anti-DENV são apontadas como as responsáveis pela patogênese e suas manifestações em lactentes [2, 4]. Sabe-se que a FHD em lactentes com infecção primária está associada a presença de anticorpos adquiridos durante a gestação, por transferência placentária [1]. Assim, a FHD pode se desenvolver basicamente em: **(i)** crianças e adultos infectados com um segundo sorotipo DENV após uma infecção primária com um heterólogo; **(ii)** lactentes com infecção DENV primária, cujas mães possuem alguma imunidade ao vírus.

¹felipe.a.camargo@unesp.br

²thiago.mariotto@unesp.br

³diego.samuel@unesp.br

⁴paulo.mancera@unesp.br

⁵pio@ibb.unesp.br

⁶fernando.pio@unesp.br

Em muitos casos, as infecções geradas por patógenos intracelulares desencadeiam uma resposta imunológica adaptativa caracterizada principalmente pela ativação da resposta celular (linfócitos T). No caso da dengue, porém, é a resposta humoral (linfócitos B) que desempenha o papel central de combate às infecções. A produção de anticorpos anti-DENV possui comportamentos distintos nas exposições primária e secundária ao agente infeccioso. A infecção primária induz um crescimento do número de imunoglobulinas no adulto e a infecção secundária eleva a taxa de produção de anticorpos no início da infecção. Porém, do ponto de vista da modelagem matemática, os aspectos imunológicos não vêm sendo estudados e ainda está longe do ideal.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é desenvolver um modelo matemático compartimental discreto para investigar o problema da FDH em lactentes com infecção DENV primária. O processo de modelagem é descrito por equações diferenciais ordinárias, considerando ao longo do tempo um decaimento exponencial de anticorpos maternos, a liberação de uma população heterogênea de vírus, a neutralização viral, a resposta dependente de anticorpos e a resposta primária mediada por anticorpos maternos.

O problema da FHD na forma (ii) é investigado computacionalmente via simulações numéricas do modelo discretizado. As soluções, obtidas aplicando-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem, permitem a compreensão de fatores imunológicos importantes associados a essa doença, em particular associados à dengue em latentes com imunidade passiva.

Agradecimentos: FAC, TMO: CAPES; DSR: CAPES/PNPD.

Referências

- [1] P. M. S. Castanha, C. Braga, M. T. Cordeiro, A. I. Souza, C. D. Silva Jr, C. M. T. Martelli, W. G. Van Panhuis, E. J. M. Nascimento, and E. T. A. Marques, Placental transfer of dengue virus (DENV) – Specific antibodies and kinetics of DENV infection–enhancing activity in brazilian infants, *J. Infect. Dis.*, 214: 265–272, 2016. DOI: 10.1093/infdis/jiw143.
- [2] A. Jain and U. C. Chaturvedi, Dengue in infants: an overview, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 59, 119–130, 2010. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00670.x
- [3] M. S. Mustafa, V. Rasotgi, S. Jain and V. Gupta, Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control, *Med. J. Armed Forces India*, 71(1): 67–70, 2015. DOI: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011.
- [4] P. Palmeira, C. Quinello, A. L. Silveira-Lessa, C. A. Zago, and M. Carneiro-Sampaio, IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies, *Clin. Dev. Immunol.*, 2012: 1–13, 2012. DOI: 10.1155/2012/985646.