

Modelagem e Análise Matemática da Imunossupressão e Infecção por Citomegalovírus

A. R. O. Sousa¹, K. F. C. Santos², J. A. S. S. Filho³, J. N. S. Lima⁴, C. D. M. Regis⁵
CCSBEE-JP, IFPB, João Pessoa, PB

O Citomegalovírus (CMV), da família *Herpesviridae*, infecta células-alvo e utiliza suas estruturas celulares para replicação, redirecionando os recursos celulares para produção de novas partículas virais. Após a infecção primária, o CMV estabelece um estado de latência no organismo e, durante essa fase, a expressão genética viral é minimizada, permitindo que o vírus evite a detecção pelo sistema imunológico. No entanto, em indivíduos imunocomprometidos, a latência pode ser rompida, resultando na reativação viral e na disseminação sistêmica da infecção [3].

No presente estudo, foi analisado o impacto da imunossupressão induzida pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na reativação do CMV. O HIV promove a imunossupressão ao infectar e destruir linfócitos T auxiliares ($CD4^+$), células essenciais para a ativação da resposta imune adaptativa. A diminuição progressiva dessas células compromete a ativação de linfócitos T citotóxicos ($CD8^+$) e macrófagos, resultando em um estado de imunodeficiência que favorece a replicação descontrolada de patógenos oportunistas, incluindo o CMV. Com isso, um ambiente favorável à reativação do CMV é estabelecido, agravando a imunossupressão e aumentando o risco de complicações grave [4].

A seguir, apresentam-se as equações utilizadas neste estudo, baseadas em [1], para representar as populações celulares envolvidas na infecção pelo CMV:

$$\begin{cases} \frac{dV_i}{dt} = \eta_2 \delta_2 L_i - cV_i - f k_2 L_s V_i \\ \frac{dL_i}{dt} = k_2 L_s V_i - \sigma l_i - (1 - e_s) m A L_i + \alpha_0 L_l - k_1 L_i \\ \frac{dL_l}{dt} = \Lambda L_l \left(1 - \frac{L_l}{r_l}\right) - \alpha_0 (1 + e_s) L_l + k_1 L_i \\ \frac{dL_s}{dt} = (1 - e_s) \lambda \left(1 - \frac{L_s}{r_s}\right) L_s - k_2 (1 + e_s) L_s V_i \\ \frac{dA}{dt} = (1 - e_s) \left[\Lambda_e \left(1 - \frac{A}{e}\right) A + \rho V_i \right] \end{cases} \quad (1)$$

na qual o V_i representa a população de partículas virais, o L_i a população de Linfócitos infectados, o L_l a população de linfócitos em estado de latência, o L_s a população de linfócitos suscetíveis e o A a população de anticorpos.

Para representar a imunossupressão causada pelo HIV, foi elaborada uma equação que quantifica a diminuição da função imunológica com base na comparação entre os valores atuais e de referência de $CD4^+$.

$$e_s = \max \left(0, 1 - \frac{CD4_{atual}^+}{CD4_{ref}^+} \right) \quad (2)$$

em que o índice de imunossupressão (e_s) é o maior valor entre 0 e a expressão $1 - \frac{CD4_{atual}^+}{CD4_{ref}^+}$.

¹oliveira.raquel@academico.ifpb.edu.br

²carvalho.kamilly@academico.ifpb.edu.br

³alexandre.filho@academico.ifpb.edu.br

⁴joao.neto.4@academico.ifpb.edu.br

⁵danilo.regis@ifpb.edu.br

Os valores utilizados para o cálculo do índice e_s , foram extraídos do manual de linfocitopenia da Universidade de Washington [2] e estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de referência para o índice de imunossupressão.

$CD4^+_{atual}$ [células/ mm^3]	$CD4^+_{ref}$ [células/ mm^3]	Índice de imunossupressão (e_s)
1500	1500	0
800	1500	0,46
500	1500	0,66
200	1500	0,86

Com base nas equações (1) e (2) e nos parâmetros apresentados na Tabela 1, foi empregado a linguagem de programação Python para a resolução numérica do modelo matemático e a geração das representações gráficas correspondentes, apresentados na Figura. Para a obtenção das soluções, utilizou-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem.

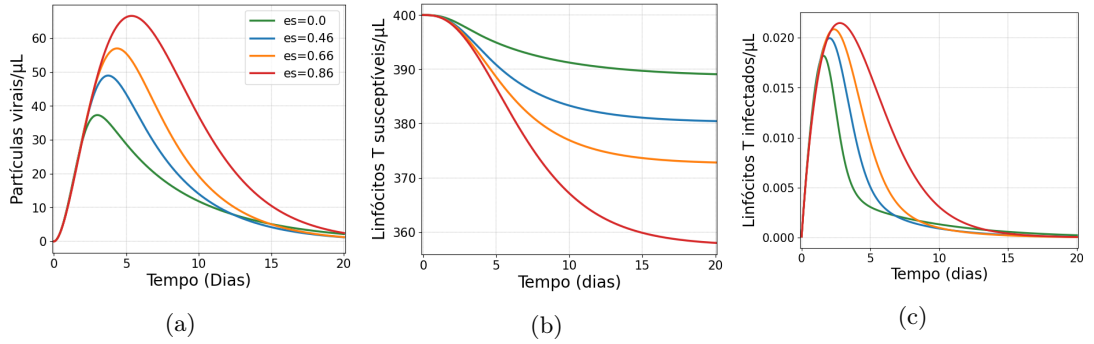


Figura 1: Dinâmica imunológica para diferentes índices de imunossupressão. Fonte: Autoria própria.

Os gráficos acima demonstram que o aumento do índice de imunossupressão está diretamente relacionado ao crescimento da carga viral do CMV (ver Figura 1a). Esse aumento resulta na diminuição da população dos linfócitos T suscetíveis (ver Figura 1b) e na expansão da população de linfócitos T infectados (ver Figura 1c), evidenciando o impacto da imunossupressão no controle da infecção viral.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq pela concessão da bolsa de iniciação científica e ao IFPB pela estrutura laboratorial do GPDS (Grupo de Processamento Digital de Sinais) que viabilizou esta pesquisa.

Referências

- [1] G. M. Kepler, H. T. Banks, M. Davidian e E. S. Rosenberg. “A Model for HCMV Infection in Immunosuppressed Patients”. Em: **Mathematics and Computational Modelling** 49.7-8 (2009), pp. 1653–1663. DOI: 10.1016/j.mcm.2008.06.003.
- [2] MSD Manuals. **Linfocitopenia**. Online. Acessado em 27/02/2025. 2023. URL: <https://www.msdmanuals.com>.
- [3] E. Sezgin, P. An e C. A. Winkler. “Host Genetics of Cytomegalovirus Pathogenesis”. Em: **Frontiers in Genetics** 10 (2019), p. 616. DOI: 10.3389/fgene.2019.00616. URL: <https://www.frontiersin.org>.
- [4] S. M. Tugizov. “Imunossupressão efetuada pelo HIV”. Em: **Virologia e Micologia** (2020), pp. 1–2. URL: <https://www.longdom.org>.