

# Estudos de Tratamento de Vírus utilizando Modelagem Matemática

Matheus Avila M. de Paula, Bárbara de M. Quintela

Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora

matheusmoreira@ice.ufjf.br



## Abstract

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as doenças infecciosas causadas por patógenos permanecem entre as principais causas de morte e afetam principalmente países de baixa renda. A interação entre patógeno e hospedeiro é bastante complexa e sua melhor compreensão é crucial para melhorar a saúde humana. O presente trabalho se propõe a utilizar um modelo matemático para estudar os processos relacionados à infecção do vírus da família *flaviridae* que podem ser alvos de tratamento. Resultados iniciais, disponíveis na literatura, indicam que o modelo representa os casos de culturas de células infectadas com o vírus da hepatite C. Espera-se utilizar o modelo para compreender melhor os fatores do hospedeiro especificamente relacionados à resposta imune e também para obter novos *insights* sobre formas de melhorar o tratamento de doenças infecciosas causadas pelo Zika Vírus.

## Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2016), as doenças infecciosas causadas por patógenos permanecem entre as principais causas de morte e afetam principalmente países de baixa renda. A interação entre patógeno e hospedeiro é bastante complexa e sua melhor compreensão é crucial para melhorar a saúde humana. O presente trabalho se propõe a utilizar um modelo matemático estabelecido na literatura para estudo do vírus da hepatite C (RONG et al., 2013; GUEDJ, 2013) para estudar os processos relacionados à infecção de outro vírus da família *flaviridae* que podem ser alvos de tratamento.

O Zika Vírus, ZIKV, é um *flavivirus* que é transmitido primariamente entre humanos usando o mosquito como vetor. Uma infecção típica por ZIKV produz uma dinâmica viral relativamente rápida, com o tempo médio para viremia indetectável no sangue na ordem de 2 semanas. Compreender essa dinâmica viral rápida e sua disseminação generalizada, incluindo sua aparente capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a barreira placentária será vital na avaliação e redução dos riscos de infecção, e para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas (PERELSON, 2018)

Dada a importância do estudo dessas doenças esse trabalho foi baseado, e dá continuidade, a outros trabalhos já realizados utilizando o mesmo modelo (Quintela et. al., 2018).

## Objetivos

O objetivo dessa modelagem é compreender melhor o funcionamento das relações intercelulares diante de uma infecção viral. Espera-se utilizar a modelagem matemática para compreender melhor as dinâmicas de infecção e tratamento das doenças causadas por vírus da família *flaviridae*. Serão utilizados dados coletados de pacientes com HCV para validar o modelo e aplicar o mesmo modelo em dados de pacientes com ZIKV.

## Materiais e Métodos

### Modelo Matemático de Infecção e Tratamento

Nesse modelo, as células alvo, T, são produzidas a uma taxa constante  $s$ , morrem a uma taxa per capita  $d$ , e são infectadas a uma taxa  $\beta$  pelos vírus. As células infectadas morrem a uma taxa per capita  $\delta$ . Viriões são produzidos a uma taxa  $p$ , por cada célula infectada e removidos a uma taxa per capita  $c$ . O tratamento reduz a produção e exportação de viriões a uma taxa  $\epsilon$ .

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= s - \beta V(t)T(t) - dT(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta V(t)T(t) - \delta I(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} &= (1 - \epsilon)pI(t) - cV(t) \end{aligned} \tag{1}$$

### Implementação da Solução Numérica

Foi utilizada a linguagem de programação Python (ROSSUM; JR, 1995), utilizando o Spyder como ferramenta, para implementar a solução numérica do modelo. Foi utilizado o método Runge-Kutta de 4ª ordem com passo de 0.01 para realizar a resolução numérica.

### Validação com dados de tratamento de hepatite C

Para a validação da implementação do modelo foi realizado o ajuste dos parâmetros para os 5 pacientes disponibilizados no trabalho de (GUEDJ, 2013). Os dados experimentais disponíveis são dez amostras coletadas ao longo de dois dias após o início do tratamento.

### Representação de Tratamento de Zika

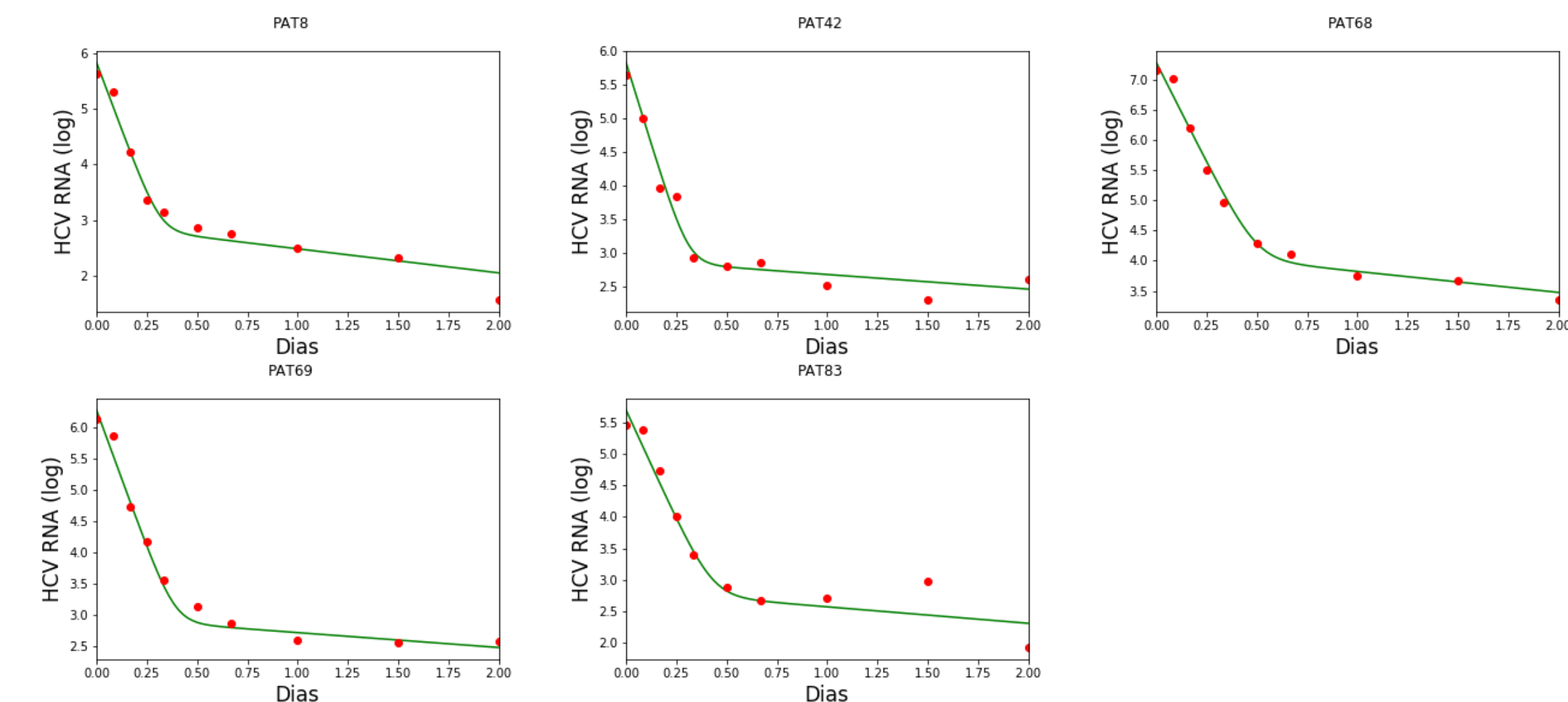
Com o modelo ajustado para os pacientes com HCV, passamos para a fase de ajustes para os pacientes com Zika. Foram utilizados dados de quatro pacientes, com quatro amostras colhidas entre sete e trinta dias após o início do tratamento (PERELSON, 2018).

A simulação foi executada utilizando um método de força-bruta tendo como parâmetros base uma média dos valores do ajuste realizado para o tratamento de hepatite C. Alguns parâmetros foram fixados por serem menos sensíveis:  $s$  foi de  $1.3 \times 10^3 \text{ dia}^{-1}$  para todos os pacientes;  $\beta$  e  $d$  foram respectivamente  $5.8 \times 10^{-8} \text{ dia}^{-1}$  e  $0.1 \text{ dia}^{-1}$  para todos os pacientes; os valores para as células alvo iniciais,  $T_0$ , e células infectadas iniciais,  $I_0$ , utilizados foram respectivamente  $2.9168 \times 10^6$  células e  $8.7186 \times 10^5$  células. Os demais parâmetros foram ajustados manualmente e são apresentados na seção de resultados.

## Resultados

### Fase de Validação - hepatite C

Os resultados de cada paciente são exibidos na Figura 1 a seguir e os parâmetros são apresentados na Tabela 1

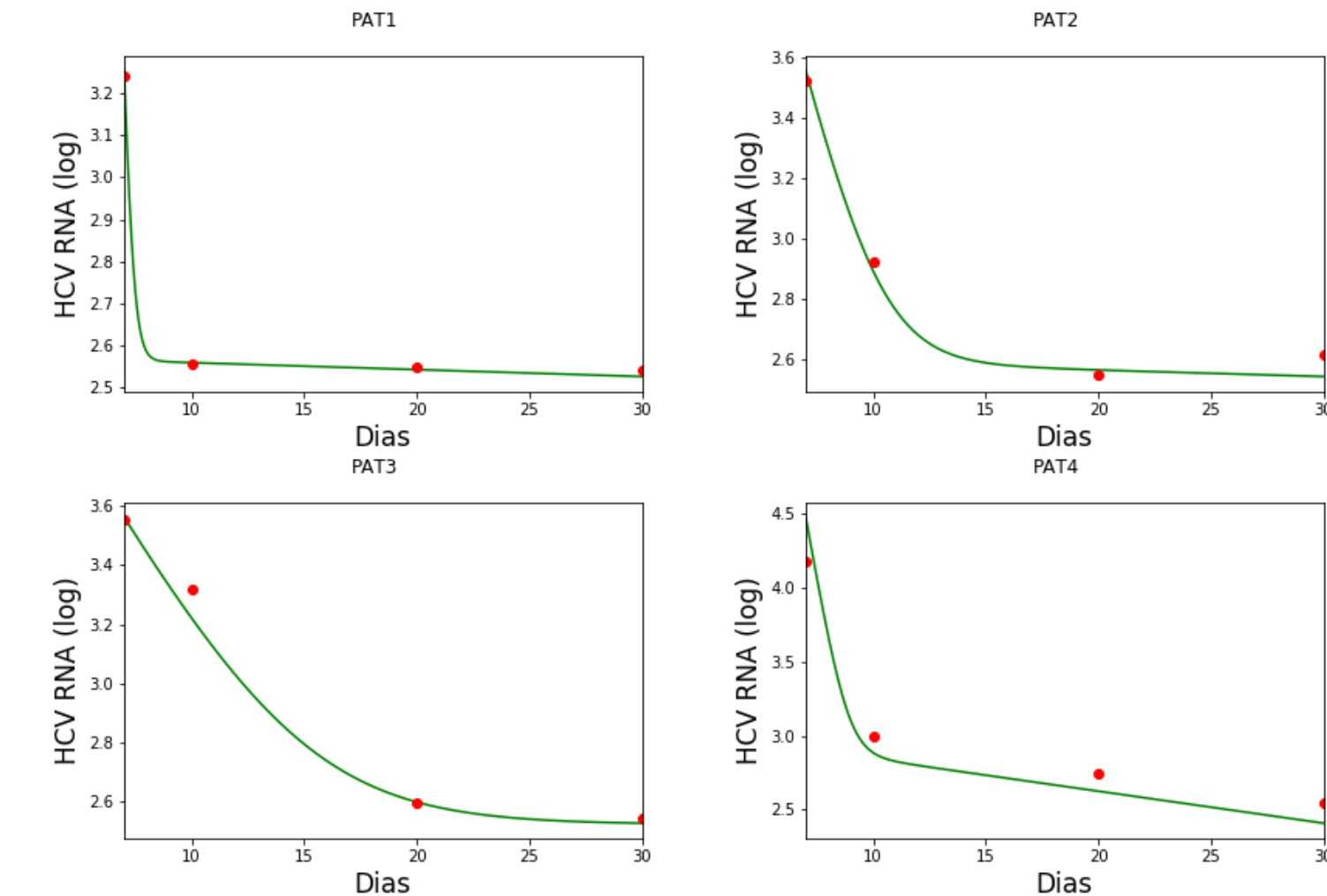


**Figura 1.** Resultados da validação inicial da implementação utilizando dados experimentais de tratamento de hepatite C.

Tabela 1. Parâmetros ajustados para tratamento de HCV.							
Parâmetros	Pat-8	Pat-42	Pat-68	Pat-69	Pat-83	Média	Unidade
$\delta$	1.0	0.5	0.8	0.55	0.6	0.58	$\text{dia}^{-1}$
$\epsilon$	0.996	0.996	0.996	0.996	0.998	0,9964	$\text{dia}^{-1}$
$p$	5.0	5.0	50.0	5.0	5.0	14.0	$\text{dia}^{-1}$
$c$	22.3	22.3	15.3	20.3	16.0	19.24	$\text{dia}^{-1}$
$V_0$	$6.913 \times 10^5$	$6.913 \times 10^5$	$1.913 \times 10^7$	$1.913 \times 10^6$	$4.913 \times 10^5$	$4.585 \times 10^6$	células

### Fase de Ajustes - Zika

Os resultados de cada paciente tratados com Zika são mostrados na Figura 2 a seguir e os valores encontrados para os parâmetros são dados na Tabela 2.



**Figura 2.** Resultados do ajuste utilizando dados experimentais de tratamento de Zika.

Tabela 2. Parâmetros ajustados para tratamento de Zika.						
Parâmetros	Pat-1	Pat-2	Pat-3	Pat-4	Média	Unidade
$\delta$	0.0039	0.005	0.0002	0.05	0.127275	$\text{dia}^{-1}$
$\epsilon$	0.99	0.9969	0.9883	0.99	0.9913	$\text{dia}^{-1}$
$p$	0.18	0.1	0.01	0.18	0.1175	$\text{dia}^{-1}$
$c$	4.3	0.7	0.305	2.0	1.82625	$\text{dia}^{-1}$
$V_0$	$1.8 \times 10^3$	$3.6 \times 10^3$	$3.65 \times 10^3$	$3 \times 10^4$	$9.7625 \times 10^3$	células

O modelo foi capaz de representar alguns padrões observados na dinâmica viral observado durante o tratamento. Entre as principais observações que pode-se fazer a partir dos resultados preliminares obtido é a diferença na ação do sistema imune de cada paciente dado pelo parâmetro  $c$ . Pode-se observar que os valores encontrados para esse parâmetro diferem em ordem de grandeza dos valores encontrados para a hepatite C, indicando que no caso do Zika a resposta imune na eliminação das células infectadas no início do tratamento é menor em comparação ao efeito no tratamento da hepatite C. A eficácia do medicamento, dada pelo parâmetro  $\epsilon$ , no entanto se mostra bastante alta apresentando valores similares ao de tratamento por hepatite C.

## Considerações Finais

Conforme apresentado, o modelo simplificado é capaz de representar as dinâmicas virais relacionadas a tratamento a partir de dados experimentais obtidos de pacientes com HCV (GUEDJ, 2013), e ZIKV (PERELSON, 2018).

Foi apresentado o desenvolvimento e validação de uma ferramenta desenvolvida em Python para resolver um sistema de equações diferenciais ordinárias aplicado a dinâmica de vírus.

Espera-se dar continuidade ao trabalho utilizando a modelagem matemática para buscar uma melhor compreensão do comportamento dos demais vírus da família *flaviviridae*, possibilitando sugestão de novas formas de tratamento.

## Trabalhos Futuros

- Utilizar algoritmos de otimização para ajustar os parâmetros;
- Aplicar o modelo para estudar o comportamento de outros vírus similares, como os causadores da dengue e da chikungunya;

## Referências

GUEDJ. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. *PNAS*, 2013.

PERELSON, K. B. A. S. Mathematical modeling of within-host zika virus dynamics. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/inn.12687>>.

Quintela et. al. A new age-structured multiscale model of the hepatitis c virus life-cycle during infection and therapy with direct-acting antiviral agents. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00601>>.

RONG, L. et al. Analysis of hepatitis c virus decline during treatment with the protease inhibitor danoprevir using a multiscale model. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science, v. 9, n. 3, p. 1–12, 03 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002959>>.

ROSSUM, G. V.; JR, F. L. D. *Python tutorial*. [S.l.]: Centrum voor Wetkunde en Informatica Amsterdam, The Netherlands, 1995.

WHO. *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection*. 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>>.

## Agradecimentos

Agradecemos à UFJF, FAPEMIG, CAPES e CNPq.