

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 *flaviviridae*. 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 β pelos vírus. As células infectadas morrem a uma taxa per capita δ . 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 ϵ .

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

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; β e de d foram respectivamente $5.8 \times 10^{-8} \text{ dia}^{-1}$ e 0.1 dia^{-1} para todos os pacientes; os valores para as células alvo iniciais, T0, e células infectadas iniciais, I0, utilizados foram respectivamente 2.9168×10^6 células e 8.7186×10^5 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

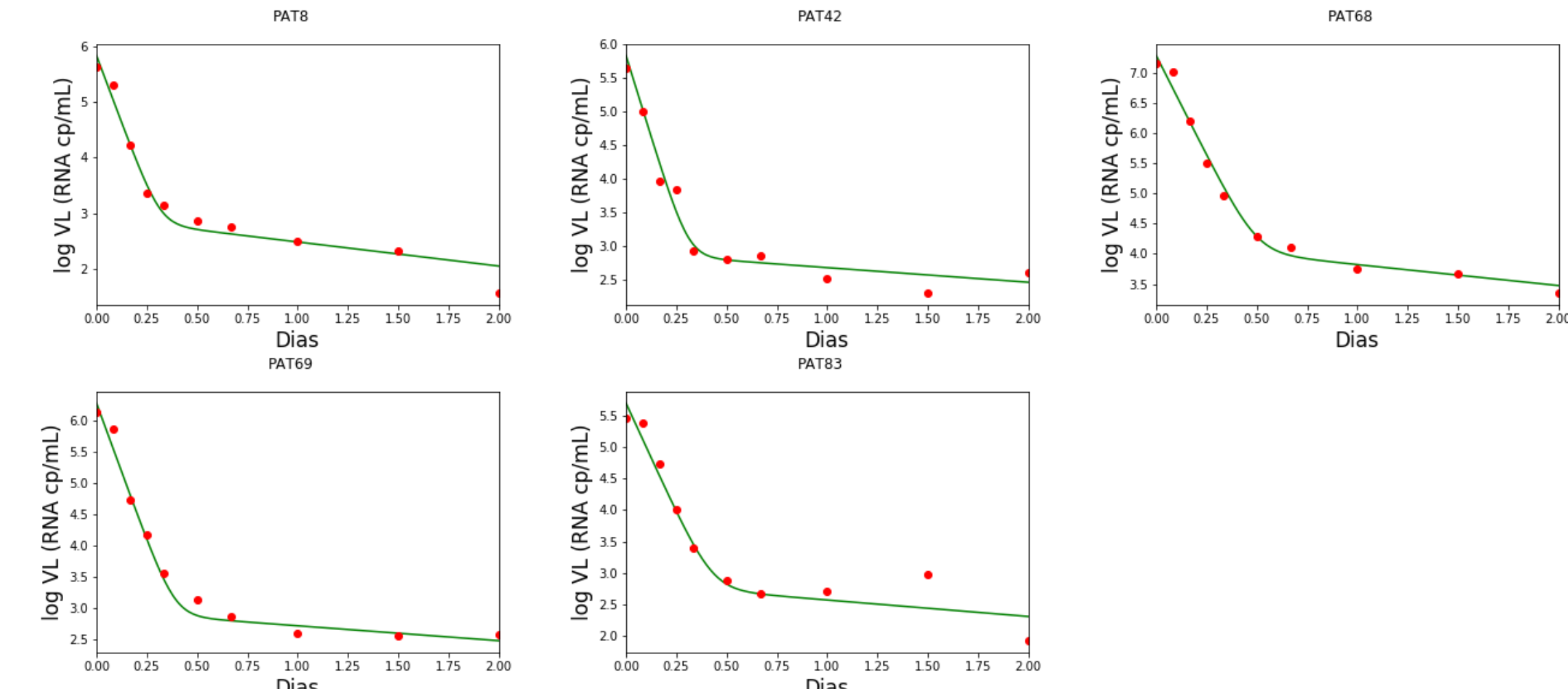


Figura 1. Resultados da validação inicial da implementação utilizando dados experimentais de tratamento de hepatite C.

Tabela 1. Parâmetros ajustados para tratamento de HCV.							
Parâmetros	Pat-8	Pat-42	Pat-68	Pat-69	Pat-83	Média	Unidade
δ	1.0	0.5	0.8	0.55	0.6	0.58	dia^{-1}
ϵ	0.996	0.996	0.996	0.996	0.998	0,9964	dia^{-1}
p	5.0	5.0	50.0	5.0	5.0	14.0	dia^{-1}
c	22.3	22.3	15.3	20.3	16.0	19.24	dia^{-1}
V0	6.913×10^5	6.913×10^5	1.913×10^7	1.913×10^6	4.913×10^5	4.585×10^6	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.

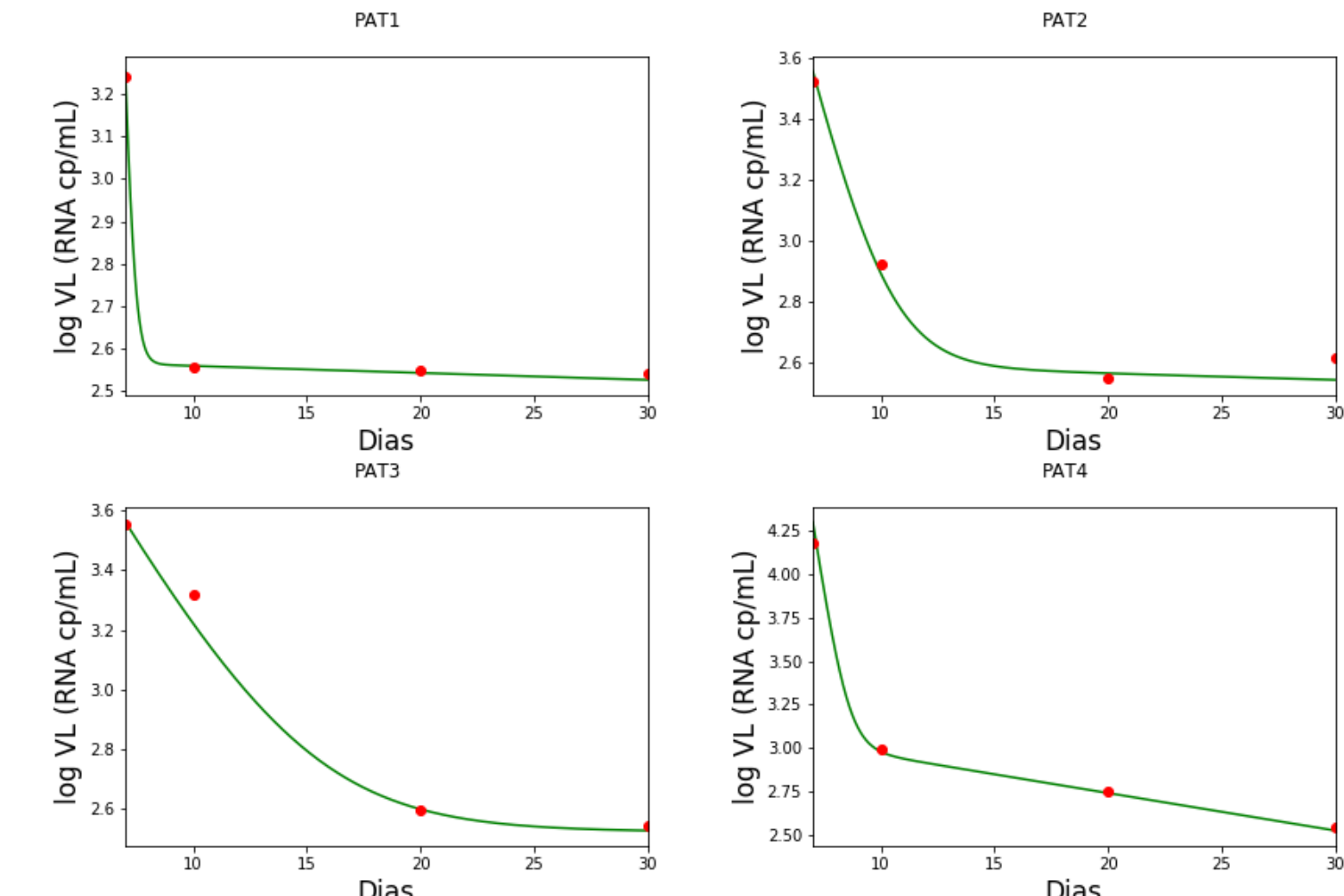


Figura 2. Resultados do ajuste utilizando dados experimentais de tratamento de Zika.

Tabela 2. Parâmetros ajustados para tratamento de Zika.						
Parâmetros	Pat-1	Pat-2	Pat-3	Pat-4	Média	Unidade
δ	0.0039	0.005	0.0002	0.05	0.014775	dia^{-1}
ϵ	0.99	0.9969	0.9883	0.99	0.9913	dia^{-1}
p	0.18	0.1	0.01	0.18	0.1175	dia^{-1}
c	4.3	0.7	0.305	2.0	1.82625	dia^{-1}
V0	1.8×10^3	3.6×10^3	3.65×10^3	3×10^4	9.7625×10^3	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 ϵ , 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/inr.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.