



# Uma aplicação do método das diferenças finitas na análise de modelos para a dengue na presença de anticorpos

*An application of the finite difference method in the analysis of dengue models in the presence of antibodies*

Luis Antonio Vasconcellos <sup>a,\*</sup>, Flavio Alessandro Prado <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Bauru, SP, BR; <sup>b</sup>Universidade de São Paulo, São Carlos, SP, BR

\* Autor Correspondente: [luis.a.vasconcellos@unesp.br](mailto:luis.a.vasconcellos@unesp.br)

**Resumo:** A dengue é uma das principais causas de morte nos trópicos e subtropicais. A incidência global de dengue cresceu dramaticamente nas últimas décadas e acredita-se que metade da população mundial pode ser acometida pela doença. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 390 milhões de pessoas são infectadas anualmente e cerca de meio milhão de pessoas com dengue grave necessitam de hospitalização todos os anos, sendo uma grande proporção das quais, crianças. Deste total, 2,5% das pessoas afetadas morrem. Embora uma vacina contra dengue tenha sido registrada em vários países para uso em pessoas de 9 à 45 anos de idade que vivem em ambientes endêmicos, atualmente o principal método para prevenção da transmissão do vírus da dengue ainda é o controle dos vetores [1]. A dengue, a zika e muitas outras doenças, como a chikungunya e a febre amarela, são transmitidas por mosquitos no qual o principal vetor é o *Aedes Aegypti*, embora o *Aedes Albopictus* também seja um possível portador. O mosquito *A. Aegypti* que pode ser encontrado em áreas tropicais e subtropicais através do mundo. Neste trabalho, consideram-se modelos de propagação da doença através da carga viral e da infecção na presença de anticorpos IgM e IgG e para suas análises, será empregado o Método das Diferenças Finitas (MDF) que demonstrou-se de simples utilização, com resultados comparáveis à literatura.

**Palavras-chave:** Dengue; Anticorpos IgM e IgG; Método das Diferenças Finitas.

**Abstract:** Dengue fever is a leading cause of death in the tropics and subtropics. The global incidence of dengue fever has increased dramatically in recent decades, and it is estimated that half of the world’s population may be affected by the disease. According to the World Health Organization, approximately 390 million people are infected annually, and about half a million people with severe dengue fever require hospitalization each year, a large proportion of whom are children. Of these, 2.5% of those affected die. Although a dengue vaccine has been registered in several countries for use in people aged 9 to 45 years living in endemic environments, vector control is currently the main method for preventing transmission of the dengue virus [1]. Dengue, Zika and many other diseases, such as chikungunya and yellow fever, are transmitted by mosquitoes, the main vector of which is *Aedes Aegypti*, although *Aedes Albopictus* is also a possible carrier. The mosquito *A. Aegypti* can be found in tropical and subtropical areas throughout the world. In this work, models of disease propagation through viral load and infection in the presence of IgM and IgG antibodies are considered and, for their analyses, the Finite Difference Method (FDM) will be used, which has proven to be easy to use, with results comparable to those in the literature.

**keywords:** Dengue; IgM and IgG antibodies; Finite Difference Method.

## 1 Introdução

A dengue tornou-se um problema importante de saúde pública com a possibilidade de que um terço da população mundial pode adquirir a doença [2]. É causada por quatro vírus distintos denominados sorotipos DENV-1 a DENV-4 [3]. A infecção por dengue resulta em grande número de manifestações clínicas, desde inaparente (assintomática) até um quadro grave clínico hemorrágico fatal [4],[5]. Embora a infecção primária natural por dengue seja frequentemente assintomática, uma infecção secundária (ou infecção heteróloga), tem o sorotipo considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de uma forma grave da doença. Indivíduos infectados com um sorotipo tem uma imunidade protetora vitalícia à infecção pelo vírus homólogo, enquanto a imunidade da infecção por sorotipos heterólogos é apenas temporária [6]. Quando a proteção cruzada de curto prazo diminui, os pacientes que apresentam uma infecção secundária heteróloga pelo vírus da dengue correm maior risco de doença grave, através do processo chamado ADE (aprimoramento da dependência do anticorpo). A teoria ADE propõe que um vírus heterotípico causando uma infecção secundária por dengue é reconhecido por anticorpos produzidos durante a primeira infecção [7],[1]. Em vez de neutralizar o novo sorotipo da dengue, os anticorpos pré-existentes promovem o aumento da infecção, facilitando a entrada do vírus com anticorpo heterólogo complexo em células alvo. Este fenômeno de complicações da doença da dengue e suas ocorrências tem sido usado para explicar a etiologia da doença grave que demonstrou estar correlacionada com cargas virais mais altas [8],[9]. Como não existe uma quantidade significativa de dados laboratoriais, as respostas imunológicas na presença de anticorpos serão descritas qualitativamente e exploradas conforme as características da produção de anticorpos e quando pré-existentes, estão presentes no hospedeiro humano (ADE). Também serão analisados os efeitos de anticorpos pré-existentes, produzidos durante uma infecção de dengue primária e secundária com o mesmo sorotipo (homólogo), além da infecção secundária com um sorotipo diferente (heterólogo). O método de diferenças finitas (MDF) consiste, em uma primeira etapa, definir o domínio discreto onde a solução será buscada e a partir daí, as derivadas são aproximadas por relações algébricas envolvendo a solução para diferentes valores de passos [10]. Os resultados das simulações serão discutidos e comparados com a literatura. Nas simulações, foram consideradas infecções primárias e secundárias por dengue, com modelos adicionando gradativamente, as etapas de infecção da doença e respostas imunológicas [11]. Os modelos propostos estão baseados em interações de células do corpo e de partículas livres do vírus que resultam em células infectadas e subsequentemente, desencadeiam a ativação da resposta imune com anticorpos. Explorou-se a característica de replicação viral, carga viral, produção, ativação e decaimento de anticorpos, bem como o processo de eliminação da infecção durante infecções primárias por dengue, uma secundária, com sorotipo homólogo e secundária por dengue com sorotipo heterólogo, onde se espera que ocorra o processo de ADE (aprimoramento dependente de anticorpos). Enquanto em uma infecção primária, os anticorpos IgM são produzidos primeiro e em níveis mais elevados do que IgG, o inverso é verdadeiro em uma infecção secundária. Segundo [12], anticorpos IgM e o IgG vinculam-se ao vírus livre com taxas  $\gamma_M d_M$  e  $\gamma_G d_G$ , gerando vírus complexos com anticorpos IgM-DENV ( $C_M$ ) e IgG-DENV ( $C_G$ ), respectivamente [13]. Supõe-se que esses complexos diminuem a infecção após morte das células. A fim de compreender a dinâmica individual da replicação viral, produção da carga viral, decomposição de anticorpos e, finalmente, a eliminação da infecção, os modelos considerados descrevem uma infecção primária por dengue e sua resposta imunológica na presença de anticorpos.

## 2 Replicação Dinâmica do Vírus

No modelo SIV básico (2.1)

$$\begin{cases} S' = \pi_S - \mu_S S - aSV \\ I' = aSV - (\mu_i + \mu_S)I \\ V' = \kappa\mu_i I - bSV \end{cases} \quad (2.1)$$

**S** representa as células alvo suscetíveis (monócitos e células dendríticas), **I** as células infectadas e **V** o vírus. O processo de replicação viral exibe um crescimento exponencial do vírus na ausência de qualquer resposta imunológica. O crescimento viral livre depende do fator de replicação do vírus ( $\kappa$ ), bem como da taxa de infecção de células suscetíveis **a** e da taxa de remoção de partículas virais durante a infecção de células suscetíveis **b**, cujos parâmetros são descritos na Tabela 1. Os parâmetros utilizados na simulação, são exibidos na tabela 1.

**Tabela 1.** Tabela de Parâmetros.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
$\pi_s$	600	$\alpha_M$	10
$\pi_m$	300	$\alpha_G$	1.5
$\mu_s$	0.033	$\gamma_M = \gamma_G$	0.06
$\mu_i$	2	$d_M$	0.24
$\mu_p$	$\frac{\mu_i}{10}$	$d_G = \gamma_G$	0.06
$\pi_s$	600	$\mu_M$	0.03
$b = b_m$	15a	$\mu_G$	$\frac{1}{365}$
$\kappa$	50	$\mu_{CM} = \mu_{CG}$	1
$\alpha_G$	1.5		

Fonte: [14]

Para as simulações, foram consideradas as condições iniciais  $S(t_0) = \frac{\pi_S}{\mu_S}$ ,  $I(t_0) = 0$  e  $V(t_0) = 3$ .

A simulação de (2.1), utilizando MDF (implementado no EXCEL), é apresentada na figura 1.

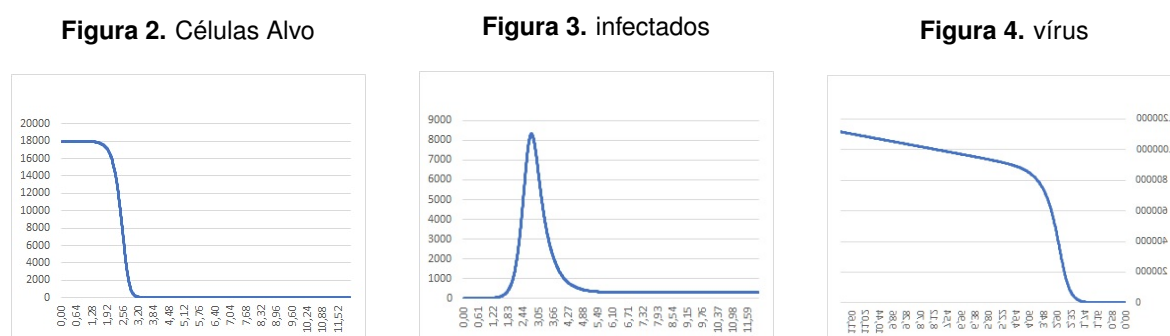
**Figura 1.** Simulação.

Tempo (t)	S	I	V
0,00	18000	0	3
0,01	17989,2	10,8	-159
0,02	18561,26016	-561,47616	8432,6484
0,03	-12743,04308	30754,05668	-461690,57
0,04	-1189401,361	1206797,29	-18080965
0,05	-4302293873	4302287133	-6,453E+10
0,06	-5,55284E+16	5,55284E+16	-8,329E+17
0,07	-9,2502E+30	9,2502E+30	-1,388E+32
0,08	-2,56699E+59	2,56699E+59	-3,85E+60
0,09	-1,9768E+116	1,9768E+116	-2,97E+117
0,10	-1,1724E+230	1,1724E+230	-1,76E+231

Fonte: Próprio Autor

Considerando que o vírus livre foi detectado no segundo dia do processo de infecção, as simulações exibidas nas figuras (2) à (4), demonstram que a replicação viral se acentua a partir do oitavo dia, enquanto as taxas de infecção de células suscetíveis e de remoção de partículas

virais decaem vertiginosamente entre o sexto e oitavo dia. O resultado mostra que a variação do número de partículas virais livres liberadas por uma célula infectada desempenham um papel importante no pico da carga viral, atingindo valores muito elevados em um curto espaço de tempo à medida que  $k$  aumenta (figura 4). Quanto à taxa de infecção de células suscetíveis  $a$ , os níveis de partículas virais livres crescem à medida que o parâmetro aumenta, uma vez que uma taxa de infecção mais alta gera mais células infectadas e portanto, liberará mais partículas virais. O tempo biológico para detecção de partículas virais livres diminui à medida que o parâmetro  $a$  aumenta, conforme mostrado na figura 2. Por outro lado, apenas uma pequena variação das partículas de carga livre viral é observada ao alterar a taxa  $b$ , na qual partículas virais são perdidas devido ao processo de infecção, conforme mostrado na figura 3.



Fonte: Resultados de simulação computacional do autor

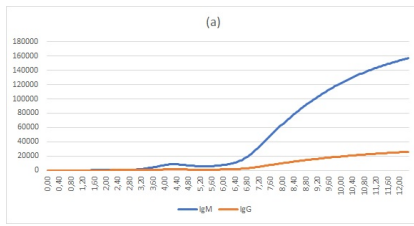
### 3 Produção e decaimento de anticorpos IgM e IgG e dinâmica livre da carga viral

Para compreender o processo de produção de anticorpos através da presença de antígenos, foi introduzido no modelo outro tipo de células alvo suscetíveis, os macrófagos ( $S_m$ ). Após a infecção, os macrófagos se diferenciam para se tornarem células com a presença de antígenos  $P$ , desencadeando a produção de tipos de anticorpos IgM e IgG livres em taxas  $\alpha_M$  e  $\alpha_G$ , respectivamente. Em uma infecção primária, os anticorpos IgM, são produzidos primeiro e em níveis mais elevados que os anticorpos IgG. Os anticorpos IgM e IgG livres ligam-se às partículas virais livres com taxas de ligação  $d_M\gamma_M$  e  $d_G\gamma_G$ , respectivamente. O modelo estendido para descrever a produção de IgM e IgG incluindo a remoção natural  $\mu_M M$  para IgM e  $\mu_G G$  para  $I_g G$ , é descrito em (3.1):

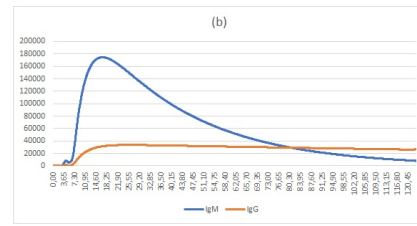
$$\begin{cases} S' = \pi_S - \mu_S S - aSV \\ I' = aSV - (\mu_i + \mu_S)I \\ V' = \kappa\mu_I - bSV - b_m S_m V - d_M MV - d_G VG \\ S'_m = \pi_m - \mu_S S_m - a_m S_m V \\ P' = a_m S_m V - (\mu_p + \mu_S)P \\ M' = \alpha_M P - \gamma_M MV - \mu_M M \\ G' = \alpha_G P - \gamma_G GV - \mu_G G \end{cases} \quad (3.1)$$

### 4 Resultados Numéricos

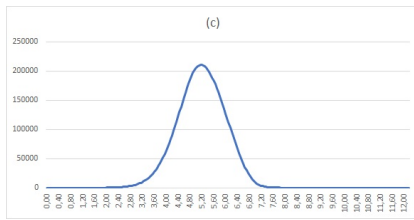
As simulações resultaram nos gráficos, exibidos nas figuras (5) à (8).



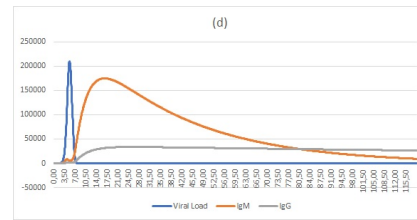
**Figura 5.** Prod. Anticorpos IgG/IgM



**Figura 6.** Partícula livre do virus IgG/IgM



**Figura 7.** Partícula livre do virus IgG/IgM



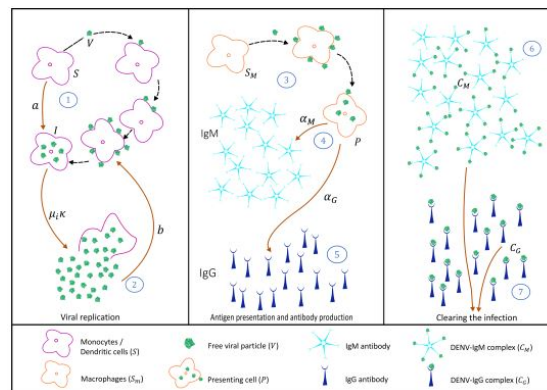
**Figura 8.** Carga viral

Analisando os resultados, observou-se que a produção de anticorpos IgM livres iniciou entre o segundo e o terceiro dia do processo infeccioso, conforme figura 5, com duração de três meses. O anticorpo IgG livre aparece logo após o anticorpo IgM, conforme figura 6, com níveis de concentração mais baixa, mas durando mais tempo que o IgM livre (figura 7), atingindo eventualmente um nível constante de “imunidade vitalícia”. O processo completo da dinâmica livre do vírus na presença de anticorpos é apresentada na figura 8.

## 5 Vírus com anticorpos complexos e a diminuição de Infecções

Seguindo o processo de produção de anticorpos, a estrutura do modelo é estendida para incluir a produção do vírus com anticorpos complexos IgM-DENV ( $C_M$ ) e IgG-DENV ( $C_G$ ), responsáveis por eliminar a infecção, após ser reconhecido por matar células. Com produção constante de células alvo  $\pi_S$ , para monócitos e células dendríticas (sistema imune) e  $\pi_m$  para macrófagos (eliminam células estranhas ao organismo), a estrutura de modelagem completa é descrita na figura 9,

**Figura 9.** Respostas imunológicas esquemáticas da dengue no hospedeiro mediadas por anticorpos: infecção primária. Três blocos são usados para descrever 7 etapas durante a infecção, da replicação viral até a eliminação da infecção.



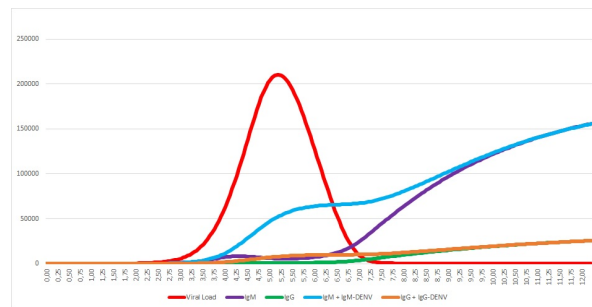
Fonte: [14]

Considerando a produção de anticorpos e de vírus, o sistema de equações diferenciais ordinárias que descreve o modelo é descrito em (5.1):

$$\begin{cases} S' = \pi_S - \mu_S S - aSV \\ I' = aSV - (\mu_i + \mu_S)I \\ V' = \kappa \cdot \mu_i I - bSV - b_m \cdot S_m \cdot V - d_M MV - d_G VG \\ S'_m = \pi_m - \mu_S S_m - a_m S_m V \\ P' = a_m S_m V - (\mu_p + \mu_S)P \\ M' = \alpha_m P - \gamma_M MV - \mu_M M \\ G' = \alpha_G P - \gamma_G GV - \mu_G G \\ C'_M = \gamma_M MV - \mu_{C_M} C_M \\ C'_G = \gamma_G GV - \mu_{C_G} C_G \end{cases} \quad (5.1)$$

A resposta imunológica com anticorpos IgM e IgG, durante uma infecção primária por dengue, é mostrada na figura (9). Para esta simulação, foram considerados os valores iniciais:  $C_M(t_0) = 0$  e  $C_G(t_0) = 0$ . Na figura 10, a curva da carga viral inclui não apenas partículas virais livres,

**Figura 10.** Infecção primária de dengue com resposta imunológica na presença de anticorpos.



Fonte: Dados de simulação numérica obtidos pelo autor.

mas também as partículas virais ligadas ao vírus com anticorpos complexos. A IgM livre é observada em níveis muito baixos até o quinto dia da infecção, uma vez que a maioria das moléculas estão ligadas ao vírus livre, os chamados complexos IgM-DENV (em azul), IgG livre (em verde) e complexo IgG-DENV (em laranja) que aparecem por volta do quarto dia e, eventualmente, não desempenham um papel significativo na eliminação primária da infecção. O IgG livre atinge níveis muito pequenos em comparação com a IgM livre, durando muito mais tempo que a IgM, e presume-se que confere imunidade vitalícia contra sorotipo específico, concordando com [14].

## 6 Considerações Finais

A proposta deste trabalho foi descrever qualitativamente a resposta imunológica da infecção por dengue na presença de anticorpos. Modelos para uma infecção primária por dengue ou secundária com o mesmo vírus e secundária com vírus diferente, foram analisados e comparados. Foram exploradas as características da replicação viral, produção de anticorpos, ativação e decaimento, bem como o processo de eliminação da infecção ao longo do tempo, incluindo o caminho para a gravidade da doença através do processo ADE. Em cada um dos sistemas de infecção, etapas individuais do processo, representando uma infecção primária, uma secundária por dengue com sorotipo homólogo além de uma infecção secundária por dengue com sorotipo heterólogo. Os resultados exibiram as respostas imunológicas da dengue, na presença de

anticorpos além da produção de anticorpos e ADE, quando anticorpos pré-existentes estão presentes no hospedeiro humano. Os modelos reproduziram qualitativamente as características das infecções primárias e secundárias por dengue, incluindo o processo ADE, que leva ao aprimoramento da doença, fenômeno em uma infecção secundária por dengue causada por um sorotipo heterólogo. Nas simulações numéricas, o MDF (implementado no Excel) se mostrou eficiente quando comparado a métodos numéricos mais tradicionais, com resultados comparáveis à literatura.

## Declarações complementares

### Contribuições

Todos os autores contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e/ou interpretação dos dados; na redação e/ou revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

### Uso de Inteligência Artificial

Não foram empregadas ferramentas de inteligência artificial generativa na concepção, execução ou redação deste estudo.

### Orcid

Luis Antonio Vasconcellos  <https://orcid.org/0000-0002-1852-8431>

Flavio Alessandro Prado  <https://orcid.org/0009-0008-4877-1564>

## Referências

1. M.C. Gómez and H. Mo Yang, “A simple mathematical modelo to describe antibody-dependent enhancement in heterologous secondary infection in dengue”, *Mathematical Medicine and Biology: A journal of the IMA*, vol. 36, pp. 411 - 438, 2019. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqy016>
2. S. Bhatt *et al.*, “The global distribution and burden of dengue”, *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp: 504 - 507, 2013. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
3. M. Aguiar *et al.*, “Mathematical models for dengue fever epidemiology: A 10-year systematic review”, *Physics of Life Reviews*, no. 40, pp. 65 - 92, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2022.02.001>
4. E. Wang *et al.*, “Evolutionary relationships of endemic/epidemic and sylvatic dengue viruses”, *Journal of Virology Journal*, vol. 74, no. 7, pp. 3227 - 3234, 2000. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.7.3227-3234.2000>
5. M.G. Guzman, D.J. Gubler, A. Izquierdo, E. Martinez and S.B. Halstead, *Dengue infection, Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, no. 1, pp. 1 - 25, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.55>
6. O.J. Brady *et al.*, “Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus”, *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 6, no. 8, e1760, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
7. A.L. St John and A.P.S. Rathore, “Adaptive immune responses to primary and secondary dengue virus infections”, *National Review Immunology*, vol. 19, no. 4, pp. 218 - 230, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0123-x>

8. K. Boonnak, K.M. Dambach, G.C. Donofrio, B. Tassaneetrithep and M. A. Marovich, “Cell type specificity and host genetic polymorphisms influence antibody-dependent enhancement of dengue virus infection”, *Journal of Virology*, vol. 85, no. 4, pp. 1671 - 1683, 2011. <https://doi.org/10.1128/jvi.00220-10>
9. A.O. Guilarde *et al.*, “Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response”, *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 197, no. 6, pp. 817 - 824, 2008. <https://doi.org/10.1086/528805>
10. J. H. Ferziger, M. Péric and R. L. Street, “Computational Methods for Fluid Dynamic”, *Springer*, 2019.
11. N. Nuraini, H. Tasman, E. Soewono K.A. Sidarto, “A with-in host dengue infection model with immune response”, *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 41, pp. 1148 - 1155, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.mcm.2008.06.016>
12. C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport and M.J. Shlomchik, “Immunobiology: The Immune System in Health and Disease”, *Garland Science*, ed. 5 - New York, USA, 2001.
13. M.G. Guzman *et al.*, “Dengue: A continuing global threat”, *Nature Reviews of Microbiology*, vol. 8, no. Suppl 12, pp. S7 - S16, 2010. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2460>
14. A.A. Sebayang, H. Fahlana, V. Anam, D. Knopoff, N. Stollenwerk, M. Aguiar, E. Soewono, E, “Modeling Dengue Immune response Mediated by Antibodies: A qualitative Study”, *Biology*, vol. 10, no. 9, p. 941, 2021. <https://doi.org/10.3390/biology10090941>
15. P. Chanprasopchai, I.M. Tang, P. Pongsumpun, “SIR Model for Dengue Disease with Effect of Dengue Vaccination”, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9861572>
16. L. Esteva and C. Vargas, “Analysis of a dengue disease transmission model”, *Mathematical Bioscience*, vol. 150, no. 2, pp. 131 - 151, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(98\)10003-2](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(98)10003-2)

