



Universidade Federal
de São João del-Rei

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional - PROFMAT
Campus Santo Antônio

Abordagem Numérica da Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2: Tempestade de Citocinas

Virgínia M. de Freitas

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática, junto ao Programa de Pós-Graduação – Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Santo Antônio.

Orientador
Prof. Dr. Jorge Andrés Julca Avila

2022

xxx Freitas, Virgínia
Xyyyx Abordagem Numérica da Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2: Tempestade de Citocinas/ Virgínia M. de Freitas - Campus Santo Antônio: [s.n.], 2022.
65 f.: fig., tab.

Orientador: Jorge Andrés Julca Avila

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de São João del-Rei, Programa de Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional - PROFMAT.

1. SARS-CoV-2. 2. Tempestade de Citocinas. 3. Biomatemática. 4. Solução Numérica. 5. Dinâmica da Infecção Viral. I. Título

TERMO DE APROVAÇÃO

Virgínia M. de Freitas

ABORDAGEM NUMÉRICA DA DINÂMICA TEMPORAL DA INFECÇÃO DO SARS-COV-2: TEMPESTADE DE CITOCINAS

Dissertação APROVADA como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Matemática no Curso de Pós-Graduação – Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional, da Universidade Federal de São João del-Rei (Campus Santo Antônio) pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Jorge Andrés Julca Avila (**Orientador**)
UFSJ - Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Dr. Juan Carlos Zavaleta Aguilar (*Avaliador Local*)
UFSJ - Universidade Federal de São João del-Rei

Prof. Dr. German Jesús Lozada Cruz (*Avaliador Externo*)
UNESP - Universidade Estadual Paulista

São João del-Rei, Agosto de 2022

Aos meus pais Joubert e Rosarinha, à minha irmã Jaqueline e ao meu marido Rodolfo que lutaram ao meu lado para que esse sonho fosse realizado. Ao meu filho Otávio, que é o motivo da minha felicidade diária. A minha vitória também é de vocês!

Agradecimentos

À Deus, que me sustenta e me fortalece em todos os momentos para me fazer superar cada obstáculos e desafio desse trajeto até aqui.

À minha família, que sempre me apoiou e incentivou em minha caminhada acadêmica, e não medirão esforços para me ajudar.

Aos meus amigos da turma de 2019, que contribuíram ricamente em minha formação e fizeram com que o mestrado fosse uma experiência incrível.

A todos os meus professores do PROFMAT e ao meu orientador, Jorge, pela paciência, dedicação, por seus ensinamentos e auxílio em todo o desenvolver desta dissertação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001.

*Se A é o sucesso, então A é igual a X mais Y mais Z.
O trabalho é X;
Y é o lazer;
e Z é manter a boca fechada.
Albert Einstein*

Resumo

Neste trabalho apresentaremos um modelo matemático que descreve a dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em seres humanos. WANG *et al.* (2020) elaboram um modelo matemático para a infecção do SARS-CoV-2, onde as células-alvo são os pneumócitos tipo 2 (alvo principal) e os linfócitos (alvo secundário). Em nosso modelo acrescentamos uma nova variável, a Interleucina 6 (IL-6) que é uma citocina pró-inflamatória e desempenha um papel fundamental na evolução da resposta imune inflamatória, a “tempestade de citocinas”, que causa a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e está associado a um quadro clínico grave da COVID-19. A modelagem do problema é através de um sistema de equações diferenciais ordinárias de primeira ordem não-lineares, que é resolvido numericamente como um problema do valor inicial. Para a obtenção dos parâmetros envolvidos no modelo, usamos as informações da carga viral do trato respiratório inferior de pacientes que adquiriram a COVID-19 na Alemanha (WANG *et al.* (2020) e as que estão disponíveis em outras literaturas. Observa-se que a solução numérica do modelo matemático condiz, em grande parte, com os dados clínicos disponíveis de alguns pacientes. A importância de compreender esses mecanismos de ação do vírus, bem como a ação do sistema imunológico, nos trás evidências de como desenvolver estratégias de tratamento para combater a doença COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Tempestade de Citocinas, Biomatemática, Solução Numérica, Dinâmica da Infecção Viral.

Abstract

In this work we will present a mathematical model that describes the temporal dynamics of SARS-CoV-2 infection in humans. WANG *et al.* (2020) elaborate a mathematical model for SARS-CoV-2 infection, where the target cells are type 2 pneumocytes (primary target) and lymphocytes (secondary target). In our model we added a new variable, Interleukin 6 (IL-6), which is a pro-inflammatory cytokine and plays a key role in the evolution of the inflammatory immune response, the “cytokine storm”, which causes the Discomfort Syndrome. Acute Respiratory Syndrome (ARDS) and is associated with a severe clinical picture of COVID-19. The problem is modeled through a system of nonlinear first order ordinary differential equations, which is numerically solved as an initial value problem. To obtain the parameters involved in the model, we used information on the viral load of the lower respiratory tract of patients who acquired COVID-19 in Germany (WANG *et al.* (2020) and those available in other literature. It is observed that the numerical solution of the mathematical model largely matches the clinical data available from some patients. The importance of understanding these mechanisms of action of the virus, as well as the action of the immune system, brings us evidence of how to develop treatment strategies to combat the disease COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, Cytokine Storm, Biomathematics, Numerical Solution, Dynamics of Viral Infection.

Lista de Figuras

2.1	Estrutura Viral.	21
2.2	Representação esquemática do SARS-CoV-2.	22
2.3	Replicação Viral.	24
2.4	Edema Pulmonar ou alveolar.	25
2.5	Manifestações Clínicas da COVID-19.	26
3.1	Interface do Wolfram Mathematica.	30
3.2	Operações Básicas.	31
3.3	Passos para calcular $f(2)$, sendo $f(x) = 1 + 2x$	32
3.4	Plotagem do gráfico de $f(x)$	32
3.5	Cálculo de $y'(x)$ da equação $x^2 + y^2 = 16$	33
4.1	Modelo 3: Esquema da Infecção do SARS-CoV-2.	43
5.1	$\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 0$ (Modelo 1).	46
5.2	$\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 0, 1$ (Modelo 1).	46
5.3	O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).	47
5.4	(a) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 5$ (Modelo 1).	48
5.5	(b) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).	48
5.6	(c) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 10$ (Modelo 1).	49
5.7	(d) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 12$ (Modelo 1).	49
5.8	Os perfis dos P, L, I e V com $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).	50
5.9	$\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 85$ (Modelo 2).	51
5.10	(a) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 5$ (Modelo 2).	51
5.11	(b) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 8$ (Modelo 2).	52
5.12	(c) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 10$ (Modelo 2).	52
5.13	(d) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 12$ (Modelo 2).	53
5.14	Os perfis dos P, L, I e V com $\sigma = 85$ e $\mu = 8$ (Modelo 2).	53
5.15	(a) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 8º dia, $\mu = 8$ (Modelo 3).	55
5.16	(b) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 9º dia, $\mu = 9$ (Modelo 3).	56
5.17	(c) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 10º dia, $\mu = 10$ (Modelo 3).	56
5.18	(d) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 11º dia, $\mu = 11$ (Modelo 3).	57
5.19	(e) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 12º dia, $\mu = 12$ (Modelo 3).	57

5.20 (f) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 13º dia, $\mu = 13$ (Modelo 3).	58
5.21 (g) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 14º dia, $\mu = 14$ (Modelo 3).	58
5.22 Os perfis das variáveis P, L, I, V e I_6 com $\sigma = 85$ e $\mu = 14$ (Modelo 3). . .	59

Lista de Tabelas

4.1	Parâmetros conhecidos.	36
4.2	Parâmetros a estimar-se por ajuste.	38
4.3	Valores dos parâmetros do paciente #2, segundo [23].	39
5.1	Valores dos parâmetros do Modelo 3 de um paciente com quadro clínico da COVID-19 grave ou crítico.	54

Sumário

1	Introdução	19
2	Resultados Básicos de Virologia	21
2.1	Morfologia Viral	21
2.2	A COVID-19	22
2.2.1	Fisiopatologia da COVID-19	22
2.2.2	Manifestações Clínicas da COVID-19	26
3	Modelagem Matemática e Solução Numérica	27
3.1	Modelagem Matemática	27
3.1.1	Etapas da Modelagem	27
3.2	Teoria Matemática	28
3.2.1	Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem	28
3.2.2	Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem	29
3.2.3	Função de Hill	30
3.3	Breve Introdução sobre Wolfram Mathematica	30
3.3.1	Comandos Básicos	30
3.3.2	Definições de Função	31
3.3.3	Plotagem de Gráficos	31
3.3.4	Cálculo de Derivadas	32
4	Formulação Matemática do Problema	35
4.1	Modelo 1	35
4.1.1	Funções Incógnitas	35
4.1.2	Parâmetros	35
4.1.3	Equações que Governam	37
4.2	Estimação de Parâmetros	37
4.3	Critério de Informação de Akaike (CIA)	38
4.4	Modelo 2	39
4.5	Modelo 3	39
4.5.1	Funções Incógnitas	39
4.5.2	Parâmetros	40
4.5.3	Equações que Governam	41
5	Solução Numérica do Problema	45
5.1	Modelo 1	45
5.1.1	O Problema de Valor Inicial	45
5.1.2	Função Imune Adaptativa	45

5.1.3	A Carga Viral	46
5.1.4	Todas as Variáveis	49
5.2	Modelo 2	50
5.2.1	Função Imune Adaptativa	50
5.2.2	A Carga Viral	50
5.2.3	Todas as Variáveis	51
5.3	Modelo 3	52
5.3.1	O Problema de Valor Inicial	54
5.3.2	Valores dos Parâmetros	54
5.3.3	Função Imune Adaptativa	54
5.3.4	A Carga Viral	54
5.3.5	Todas as Variáveis	59
6	Considerações Finais	61
	Referências	63

1 Introdução

Em meados de Março de 2020 foi decretado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que o mundo estava em meio a uma pandemia originada por uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 e ficou popularmente conhecida como COVID-19. É uma infecção respiratória aguda e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca.

É de conhecimento geral que a pandemia global de COVID-19 causou certo impacto não somente na economia, mas principalmente no campo da saúde em todo o mundo. O estudo da dinâmica temporal de doenças infecciosas, por meio de modelos matemáticos, tem sido uma ferramenta importante para entender os processos epidemiológicos e o comportamento viral.

As infecções virais respiratórias são um problema sério de saúde pública, desde cepas leves da influenza até a pandemia de SARS-CoV-2. Uma compreensão mais profunda dos mecanismos envolvidos na iniciação, proliferação e redução da resposta inflamatória é a chave para entender as razões pelas quais algumas infecções podem se tornar letais (SEGO *et al.*, 2021).

Análises tecnológicas fornecem informações sobre a transmissão, controle e disseminação da COVID-19. Dessa forma, a modelagem epidemiológica e a estatística trazem informações sobre a dinâmica de transmissão e controle da doença. Foram desenvolvidos modelos de dinâmica viral que são usados para prever a resposta do SARS-CoV-2 a drogas antivirais e assim desenvolver estratégias de tratamento da doença (VOUTOURI *et al.*, 2021).

É interessante notar que alguns teóricos e cientistas foram fundamentais em estudos sobre a questão da virologia, discorrendo e expondo sua visão sobre o vírus, bem como sua influência. Pode-se dizer que tais autores foram pioneiros em relação a esse tipo de estudo, ou seja, tiveram uma ideia nova, que se antecipa na adoção de novas regras. Estes foram essenciais para a construção de novos horizontes a respeito do estudo sobre o vírus.

Um dos pioneiros no estudo da virologia podemos, por exemplo, elencar a Adolf Meyer que expôs a questão decorrendo ao vírus do Mosaico do Tabaco, descoberto em 1876, que é um vírus que infecta as plantas, especialmente o tabaco e outros membros da família. Com isso Adolf Meyer descobriu que o vírus Mosaico do Tabaco era contagioso. Em 1898 os cientistas Loefer e Frosch foram responsáveis por estudar o vírus da Febre Aftosa, que é doença contagiosa que afeta os animais. Em 1901 outro pioneiro no estudo da virologia teve grande destaque, sendo ele Walter Reed, discorrendo e estudando sobre a Febre Amarela.

Através do estudo da virologia consta-se como podem agir os microrganismos responsáveis por causar inúmeras doenças. É pelo estudo da virologia que descobriu-se que as células que contêm vírus tem por necessidade um hospedeiro para realizar suas atividades metabólicas no organismo humano, como a síntese proteica e a reprodução.

Os vírus são constituídos por material genético DNA ou RNA, que contém toda a informação necessária para a formação de novos vírus. O coronavírus é constituído por RNA. Ao entrarem na célula, são produzidas partículas virais que são liberadas e infectam células sãs, iniciando assim um novo ciclo reprodutivo. No desenrolar da infecção o aparecimento de sintomas depende de vários fatores, como a capacidade de resposta à invasão. Com isso, o potencial de transmissão do coronavírus está associado a baixa virulência viral, ou seja, devido ao fato de não serem muito letais e de causarem infecções sem sintomas.

Ao entrar no organismo, o vírus se liga a receptores distribuídos pelo corpo. Neste estudo, assumimos que o vírus atinge o trato respiratório inferior, o pulmão. Nos pulmões ele infecta as células alveolares e a partir daí ele começa a se multiplicar. Nos alvéolos pulmonares existem alguns tipos de células, as principais são os pneumócitos tipo I e os pneumócitos tipo II. O do interesse do presente trabalho os pneumócitos tipo II, que mantem os alvéolos na forma esférica e se infectados tendem a se fechar. O sistema imunológico desempenha um papel importante no desenrolar da doença. Ele é responsável por combater esses microrganismos invasores. É pelo sistema imunológico que o organismo tem a oportunidade de se defender através de barreiras para enfrentar vírus ou bactéria, por meio da ativação de linfócitos.

Desde o surgimento do surto de COVID-19, alguns trabalhos científicos foram publicados com o objetivo de analisar a dinâmica viral da infecção por SARS-CoV-2. Alguns trabalhos, sobre esse assunto, refere-se à Dinâmica in sílico de fenótipos COVID-19 para otimizar o manejo clínico (VOUTOURI *et al.*, 2021), Modelagem da Dinâmica Viral da Infecção por SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020) e Um Modelo Espaço-temporal Multicelular Multiescala de Infecção por Influenza Local e Resposta Imunológica (SEGO *et al.*, 2021).

Neste trabalho, resolveremos numericamente (usando o software Mathematica) o problema do valor inicial (PVI), que modela o problema da dinâmica viral temporal da infecção por SARS-CoV-2 de um paciente que apresenta um quadro clínico grave ou crítico da COVID-19. O PVI consiste em um sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de primeira ordem não-lineares. Perfis da carga viral serão apresentados e analisados desde o início dos sintomas da doença até os 40 dias seguintes.

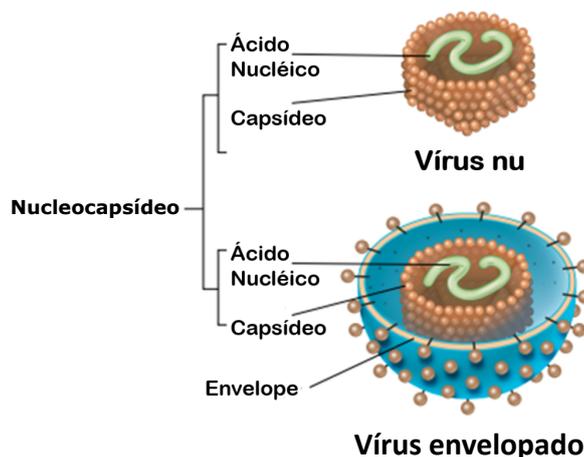
2 Resultados Básicos de Virologia

Neste capítulo discutiremos os aspectos mais importantes de um vírus, especialmente, a fisiopatologia associada à doença causada pelo vírus. Tentaremos entender como acontecem as complicações e quais são elas.

2.1 Morfologia Viral

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, ou seja, dependem de células hospedeiras para se replicar. É composto por um capsídeo de proteínas, dentro do qual fica o material genético viral. Em sua composição podemos observar os ácidos nucleicos, que podem ser do tipo ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA). Alguns vírus podem possuir uma outra membrana, que é chamada de envelope. Essa membrana possui enzimas que facilitam a replicação viral dentro das células. O conjunto de ácidos nucleicos de um vírus é chamado de genoma. Na Figura 2.1 apresentamos a estrutura de um vírus.

Figura 2.1: Estrutura Viral.



Fonte: UFRGS, 2020.

Uma vez dentro das células hospedeiras, ocorrerá o processo de replicação viral, que é a duplicação do material genético e a síntese de proteínas. Após a infecção viral, cada célula infectada pode produzir novas partículas virais.

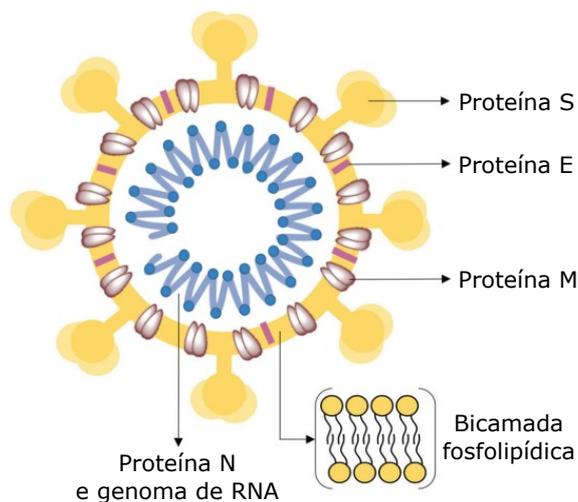
2.2 A COVID-19

Segundo a CONASS (2021), a COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros graves.

2.2.1 Fisiopatologia da COVID-19

Os coronavírus são partículas virais de formato esférico, com tamanho médio de 80 a 160 nanômetros. O vírus possui um núcleo constituído por moléculas de RNA e proteína N. As paredes que envolvem seu material genético são a capa lipídica, Proteína E, Proteína M e a principal delas, a Proteína S, também conhecida como proteína “Spike” (espículas). Segundo BORGES *et al.* (2020, p. 8), “Os trímeros de proteína S dos coronavírus formam espículas na superfície do vírus, conferindo-lhes aparência de coroa quando observados em microscópio eletrônico, o que deu origem ao nome coronavírus”. Veja na Figura 2.2 uma representação esquemática deste coronavírus.

Figura 2.2: Representação esquemática do SARS-CoV-2.



Fonte: Adaptado de [14].

O vírus SARS-CoV-2 infecta as mucosas do sistema respiratório. As mucosas se referem ao tecido epitelial e ao tecido conjuntivo, que revestem uma cavidade úmida. Sobre as mucosas, podemos destacar que essas membranas revestem os tecidos do sistema respiratório. As membranas mucosas têm uma fina camada de epiderme e uma camada de tecido conjuntivo. As células da camada epitelial bloqueiam a entrada dos microrganismos e secretam muco. O muco forma uma camada protetora sobre as células da epiderme, que impede o ressecamento e a rachadura dessa membrana mucosa (BLACK *et al.*, 2021).

O tecido epitelial possui células justapostas, unidas por pequena quantidade de material cimentante. O tecido conjuntivo é composto por células e tem como suas principais funções dar suporte estrutural, transportar gases e nutrientes, espalhar células de defesa pelo corpo e

armazenar gordura.

O sistema respiratório é formado pelo trato respiratório superior (nariz, faringe, laringe, traqueia e brônquios) e pelo trato respiratório inferior (pulmões). Todo o sistema é revestido por tecido epitelial (BLACK *et al.*, 2021).

Quando falamos em mucosas do sistema respiratório, estamos falando de todo tecido que reveste internamente o sistema respiratório. Desde a região do trato nasal, até os brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares. As células que revestem essa cavidade, são células que permitem a entrada do vírus, culminando em uma dificuldade respiratória.

Os alvéolos pulmonares são revestidos pelas mucosas do tecido epitelial e do tecido conjuntivo. Nos alvéolos pulmonares, ocorrem as trocas gasosas. Os alvéolos são envolvidos por células epiteliais, chamadas de pneumócito tipo I e pneumócito tipo II.

Os pneumócitos tipo I são células finas que permitem que a troca gasosa ocorra e são responsáveis por revestir a superfície alveolar com a menor espessura possível. Os pneumócitos tipo II têm funções de reparar o epitélio alveolar quando as células pavimentosas são lesionadas e secretar o **líquido surfactante**, que tem como objetivo diminuir a tensão superficial dos alvéolos para evitar que os alvéolos se fechem. Segundo LOPES (2010, p. 9) “Em condições de agregação ao epitélio alveolar, ocorre uma transdiferenciação celular de pneumócitos II para I, com prejuízo da produção do surfactante e, conseqüentemente, risco de instabilidade mecânica dos alvéolos”.

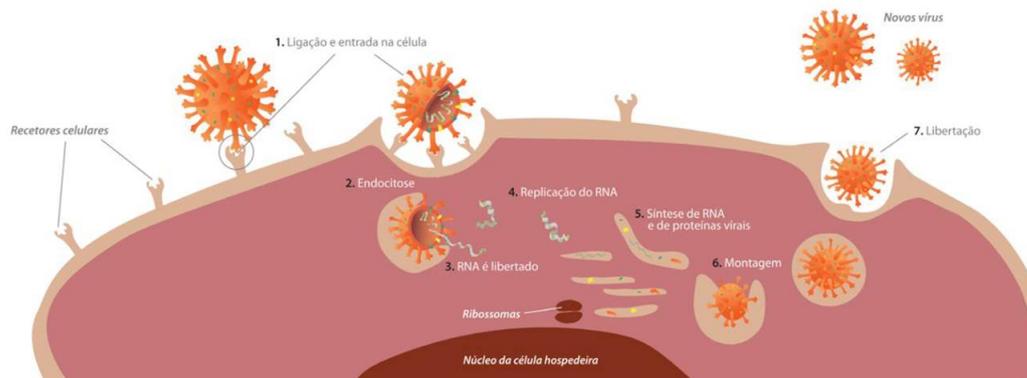
Os pneumócitos tipo I e tipo II produzem uma enzima que é chamada de ECA-2 (Enzima Conversora da Angiotensina 2). É uma enzima de grande importância, pois ela influencia diretamente na produção do edema pulmonar. A presença dessa enzima é um passo importante para a entrada do vírus nas células. De acordo com AGONDI *et al.* (2020, p. 139), “a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) funciona como um receptor para os coronavírus. A ligação ao receptor ECA-2 requer uma unidade de superfície viral denominada proteína S (S-spike)”.

Alguns trabalhos que descrevem a ECA-2 sugerem que ela está presente em várias células do sistema respiratório e em órgãos como coração, intestino delgado, rins e pulmão. Essa enzima está concentrada nos pulmões e a principal célula que descreve a ECA-2, nos alvéolos pulmonares, são os pneumócitos tipo II.

A replicação viral (veja Figura 2.3) ocorre quando o vírus entra pelas vias aéreas e atinge os alvéolos pulmonares. E, através da proteína S, vai se ligar a ECA-2. Ao entrar no interior dessas células, o vírus começa se replicar e causa um estresse nas células. Esse estresse faz com que os pneumócitos tipo II liberem citocinas pró-inflamatórias. Nesse momento as células de defesa são recrutadas para os alvéolos.

O sistema imunológico é responsável por combater os microrganismos invasores. O intervalo de tempo que o sistema imunológico precisa para produzir anticorpos específicos para destruir um vírus, a partir da infecção do indivíduo, é chamado de *janela de soroconversão*. A **soroconversão** é o termo utilizado para indicar que o organismo produziu anticorpos em resposta a um antígeno de um vírus (SARS-CoV-2, HIV, etc). O termo usado *sem soroconversão* se refere quando o indivíduo é infectado, porém seu sistema imunológico não

Figura 2.3: Replicação Viral.



Fonte: INIAV - Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P. Dezembro de 2020.

https://projects.inia.pt/CORONAVIRUS/media/attachments/2021/11/20/coronavirus_pt2.pdf

produz anticorpos para combater esse vírus. A resposta imunológica pode ser classificada em inata e adaptativa.

As principais células da imunidade inata são os macrófagos, neutrófilos e células *Natural Killer* (NK). Inicialmente, essas são as células que são recrutadas para o local da infecção. As células NK tem a função de destruir as células infectadas na tentativa de eliminar o vírus. Os macrófagos liberam citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e as quimiocinas. Essas citocinas vão promover o recrutamento de mais células de defesa (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Dados sugerem que a Interleucina 6 desempenha um papel importante na resposta inflamatória exacerbada nos paciente com COVID-19. Estudos mostraram que pacientes graves tinham níveis elevados dessas citocinas. Os níveis de IL-6 e IL-10 foram maiores nos pacientes graves, quando comparado com os níveis encontrados em pacientes com COVID-19 leve e moderada.

Quando os patógenos conseguem passar pela barreira do sistema imune inato, o sistema adaptativo deve ser ativado. Para que isto aconteça, as células apresentadoras de antígenos (principalmente, células dendríticas e macrófagos) levam o peptídeo (um fragmento do vírus), através da molécula Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) para apresentação aos linfócitos T. Dessa forma, e com ajuda de algumas citocinas, os linfócitos T e, logo, os linfócitos B, se ativarão. Então, passam a produzirem células efetoras e células de memória. Os linfócitos T, são de dois tipos: células T CD8+ e T CD4+. Os primeiros, são verdadeiros aniquiladores, [12], e os, segundos, verdadeiras máquinas de produção de citocinas (Interleucinas, Interferons e Fatores). Os linfócitos B produzem anticorpos e criam memória imunológica. Esses anticorpos (imunoglobulinas) são: IgG, IgA, IgD, IgE e IgM.

Se as células de defesa conseguirem neutralizar o vírus de forma rápida, não haverá mais liberação de citocinas, a quantidade de células de defesa que chegam nos alvéolos pulmo-

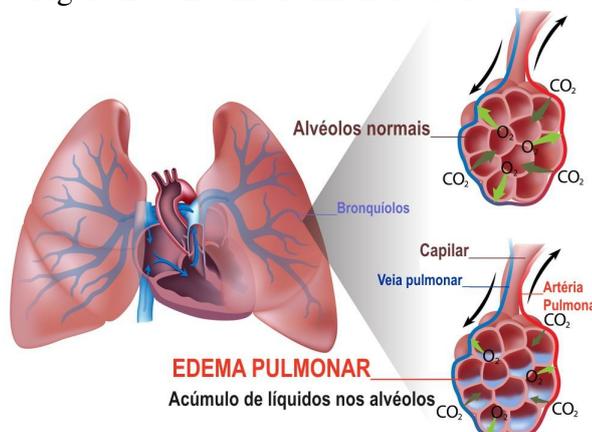
nares diminuem. Nessa situação, o paciente com COVID-19 tem um quadro de pneumonia leve.

Existem mecanismos reguladores que limitam a produção de citocinas e de células de defesa. Quando esse mecanismo não é ativado, as células de defesa e as citocinas são produzidas desordenadamente. Os linfócitos liberam Interferon-alfa (IFN- α), que promovem o recrutamento de mais macrófagos. Os macrófagos liberam mais citocinas, e os linfócitos produzem mais IFN- α . Essa hiperinflamação causa uma lesão severa nos alvéolos pulmonares e nos capilares sanguíneos. Essa descarga de citocinas é chamada de “Tempestade de Citocinas”. O quadro clínico do paciente é considerado grave (NAPOLEÃO *et al.*, 2021).

Tanto as células não infectadas quanto as células infectadas sofrem lesões, pela presença das células de defesa e das citocinas. Os capilares pulmonares, que estão próximos aos alvéolos pulmonares, também sofrem lesões. Essas lesões produzem edema. Edema é quando se tem um extravasamento de líquido maior do que o líquido que consegue retornar pros vasos. Veja na Figura 2.4 um edema pulmonar.

A causa do edema é devido ao aumento da pressão capilar. Dessa forma ocorrem alterações nas estruturas da parede capilar, como a ruptura do endotélio capilar ou de todas as camadas da parede. Isso resulta na facilidade de penetração dentro dos alvéolos pulmonares, devido ao movimento de líquidos e proteínas. Tal estado é chamado de insuficiência capilar por estresse (WEST, 2014).

Figura 2.4: Edema Pulmonar ou alveolar.



Fonte: Medicina: Mitos e Verdades, 2018.

<https://www.medicinamitoseverdades.com.br/blog/causas-e-sintomas-do-edema-pulmonar>

Quando esse líquido começa acumular nos vasos sanguíneos chamamos de edema. Esses edemas acontecem por processos inflamatórios, o que é justamente o que ocasiona a entrada do vírus. O vírus estando presente gera uma resposta inflamatória. No edema alveolar, o líquido se move através do epitélio para o interior dos alvéolos. Depois de preenchidos, o alvéolo encolhe devido à força da superfície. Com isso, as trocas gasosa são limitadas. O líquido do edema se move para as vias aéreas que acaba produzindo uma grande quantidade

de secreção (WEST, 2014).

A ECA-2 tem como objetivo gerar vasoconstrição. Como o vírus utiliza essa enzima para entrar na célula, o vírus acaba inativando essa enzima. A ECA-2 está presente não só no pulmão, mas também em outros órgãos. Logo, a ECA-2 é a porta de entrada para acometer órgãos como: coração, rins, intestino e sistema nervoso central.

2.2.2 Manifestações Clínicas da COVID-19

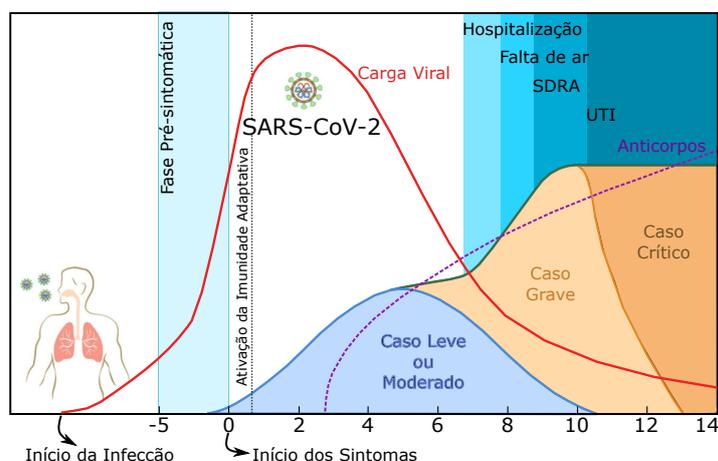
Embora a maioria das pessoas com COVID-19 desenvolvam sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% podem desenvolver sintomas graves que requeiram suporte de oxigênio e, cerca de 5% podem apresentar a forma crítica da doença, com complicações como falência respiratória, sepse e choque séptico, tromboembolismo e/ou falência múltipla de órgãos (BRASIL, 2021).

Os casos de COVID-19 podem ser classificados em assintomático, leve, moderado, grave e crítico. Nos casos graves, o paciente produz uma resposta inflamatória excessiva chamada de “tempestade de citocinas”, resultando na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Nos casos críticos, o paciente tem uma insuficiência respiratória.

As provas realizadas para detectar a infecção por SARS-coV-2 são os testes de anticorpos IgM e IgG, feitos a partir de amostras de sangue. A metodologia empregada é a **imunocromatografia**, na qual a reação química ocorrida entre antígenos e anticorpos resulta em uma cor diferente. O paciente com IgM e IgG negativas ainda não tiveram contato com o SARS-CoV-2. Já o paciente com IgM negativa e IgG positiva teve a infecção. Em pacientes com IgM positiva e IgG negativa, a infecção recente é bastante provável (MAGSCAN, 2021).

Na Figura 2.5 apresentamos o comportamento da carga viral do SARS-CoV-2 e as manifestações clínicas de um paciente com COVID-19.

Figura 2.5: Manifestações Clínicas da COVID-19.



Fonte: Adaptado de [8].

3 Modelagem Matemática e Solução Numérica

3.1 Modelagem Matemática

Problemas ou fenômenos do mundo real precisam ser modelados para para projetar e/ou prever seu comportamento futuro. Basicamente, a modelagem matemática é o uso de ferramentas matemáticas para modelar tais problemas ou fenômenos.

As situações reais provocam a interação entre a matemática e a outras ciências. As etapas da modelagem matemática se baseiam na escolha do tema, na coleta de dados, análise dos dados, formulação do modelo e a validação (BASSANEZI, 2011).

A matemática e a biologia têm uma ligação de fundamental importância para o estudo de fenômenos biológicos. Mediante essa ligação, a matemática modela e a biologia testa esses modelos de forma real (MANCERA, 2002). O estudo desses processos biológicos por meio de modelos matemáticos é conhecido como **Biomatemática**.

Neste trabalho, as ferramentas matemáticas usadas para modelar o problema sobre a dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 serão as Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), mais especificamente um sistema de EDOs de primeira ordem não-lineares. O sistema será resolvido numericamente através do software Mathematica.

3.1.1 Etapas da Modelagem

A primeira etapa do processo é a escolha do tema. A escolha do tema se deve a relevância do assunto em questão, levantando as possíveis situações do estudo. As infecções virais respiratórias são um problema sério de saúde pública, desde cepas leves da influenza até a pandemia de SARS-CoV-2.

O próximo passo é a coleta de dados. A busca de informações sobre o tema em questão. Essa coleta de dados pode ser realizada por meio de pesquisas ou por conceitos estatísticos. Em nosso estudo, os dados foram obtidos através do Critério de Informação Akaike (CIA). Foram considerados os dados de um paciente da Alemanha. Através desses dados podemos prever situações e decidir a partir daí quais delas deverão ser consideradas para o modelo.

Na etapa de formulação do modelo, inicialmente consideramos um modelo simples com

intuito de ajudar no entendimento do modelo. Contudo, na maioria das vezes é acrescentado mais variáveis ao modelo.

A última fase do processo de modelagem é a validação do modelo. Os dados reais e os dados do modelo são confrontados e é feita uma análise, onde o modelo é aceito ou não (BASSANEZI, 2015).

3.2 Teoria Matemática

Abordaremos alguns conceitos básicos sobre Equações Diferenciais Ordinárias (mais informações podem encontrar em BOYCE, *et al.* (2020)) e a função de Hill.

3.2.1 Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem

Uma equação que envolve uma função, suas variáveis e suas derivadas é chamada de equação diferencial. Se a função depende de uma única variável (variável independente), temos uma Equação Diferencial Ordinária (EDO). A seguir, formalizaremos esse conceito.

Definição 3.1 (Equação Diferencial Ordinária (EDO)). Seja $n \in \mathbb{N}$. Uma Equação Diferencial Ordinária é definida pela seguinte relação:

$$F(x, y(x), y'(x), y''(x), \dots, y^{(n)}(x)) = 0 \quad (3.1)$$

onde, x é a variável independente, y é a variável dependente e o símbolo $y^{(k)}$ denota a derivada de ordem k da função $y = y(x)$, chamada de incógnita da equação.

Observação 3.1.

- (a) A EDO definida em (.3.1) está na sua forma implícita, pois não se sabe se é possível isolar alguma derivada de $y(x)$, nessa relação.
- (b) A ordem de uma equação diferencial é a ordem da derivada de maior ordem que aparece na equação (3.1).

Exemplo 3.1. As seguintes equações são EDOs de 2ª e 3ª ordem, respectivamente.

$$xy'' - 3x^2yy' + 5y = e^x \quad (3.2)$$

$$y''' + 2e^t y'' + yy' = 0 \quad (3.3)$$

Definição 3.2 (EDO Linear de n -ésima ordem).

$$a_0(x)y^n + a_1(x)y^{n-1} + \dots + a_n(x)y = g(x) \quad (3.4)$$

onde, os coeficientes a_0, a_1, \dots, a_n e g são funções reais de variável x .

Observação 3.2.

- (a) Quando a função $g(x) \neq 0$ dizemos que a EDO é linear e não-homogênea, caso contrário, dizemos que é homogênea.

(b) Uma EDO de n -ésima ordem é dita não-linear, quando ela não é linear. Por exemplo, (3.2) e (3.3) são EDOs não-lineares. Nesses casos a não-linearidade está dada no termo que apresenta o produto yy' .

(c) Uma EDO de 1ª ordem linear é dada por:

$$y' + p(x)y = q(x) \quad (3.5)$$

Definição 3.3 (EDO em sua forma explícita). Uma EDO, em sua forma explícita, de 1ª ordem e não-linear, é definida por

$$x' = f(t, x) \quad (3.6)$$

onde, $x = x(t)$ é a função incógnita da EDO.

Definição 3.4 (Solução de uma EDO). Uma solução da EDO (3.6) é uma função diferenciável

$$\varphi = \varphi(t, c) \quad (3.7)$$

tal que $\varphi' = f(t, \varphi)$ e c é uma constante.

3.2.2 Sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de Primeira Ordem

Um sistema de equações diferenciais de ordinárias de primeira ordem é um conjunto de equações que envolvem as variáveis dependentes, suas derivadas de primeira ordem, e a variável independente.

Definição 3.5 (Sistema de EDOs de 1ª Ordem). Um sistema de EDOs de 1ª ordem é definida por

$$\begin{aligned} x'_1 &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \\ x'_2 &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ x'_n &= f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \quad (3.8)$$

onde, x_1, x_2, \dots, x_n são funções da variável t , e $f_i, i = 1, 2, \dots, n$, funções das variáveis dependentes x_i e da variável independente t .

Notação 3.1.

O sistema (3.8) pode ser escrito da forma seguinte

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \quad (3.9)$$

onde, $\mathbf{x} = \mathbf{x}(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ e $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = (f_1(t, \mathbf{x}), \dots, f_n(t, \mathbf{x}))$.

Definição 3.6 (Problema de Valor Inicial (PVI)). Sejam $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ uma função vetorial de várias variáveis e $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$. Um Problema de Valor Inicial é definido por

$$\text{PVI} : \begin{cases} \mathbf{x}' = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (3.10)$$

Definição 3.7. (Solução de um PVI) Uma solução do PVI (3.10) é a curva diferenciável

$$\Psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_n(t))$$

tal que $\Psi' = \mathbf{f}(t, \Psi)$.

Observação 3.3. Uma solução de um PVI é chamada de solução particular.

3.2.3 Função de Hill

A função de Hill para a concentração do ativador x , é definida por

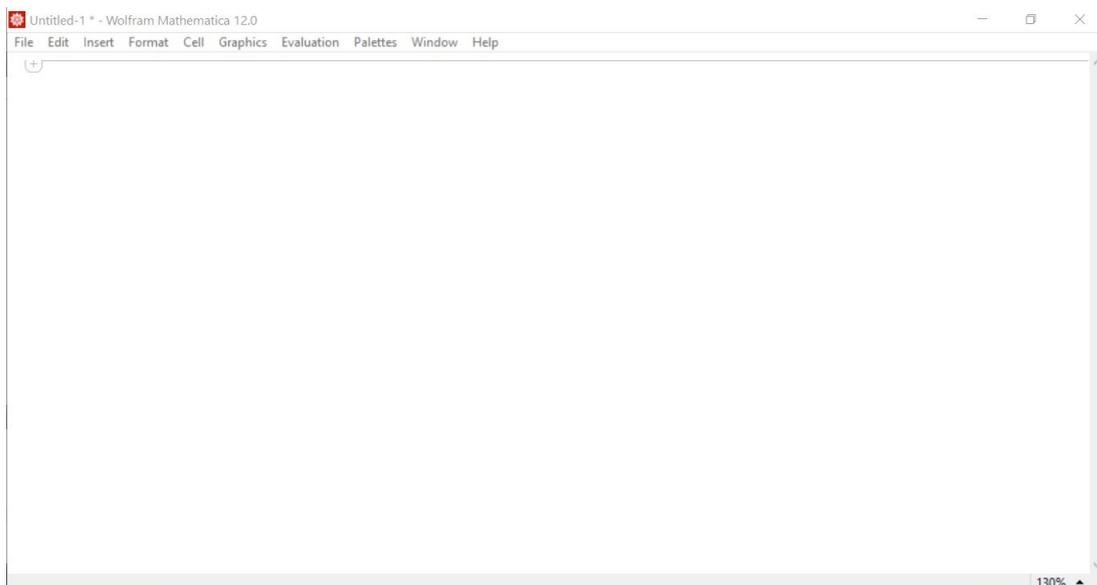
$$f(x) = \beta \frac{x^n}{K^n + x^n}, \quad n \in \mathbb{Z}^+ \quad (3.11)$$

onde β é a taxa de produção máxima (aumento na direção do eixo “ y ”), n o coeficiente de Hill (controla a suavidade da dobra da curva). Se n diminui a dobra tende a se “deitar” e K o coeficiente de ativação (controla o avanço rasteiro da curva sobre o eixo “ x ”).

3.3 Breve Introdução sobre Wolfram Mathematica

Wolfram Mathematica (<https://www.wolfram.com/mathematica>) é um software comercial de álgebra computacional que foi desenvolvido em 1986 por Stephen Wolfram. O Mathematica é software comercial, mas também está disponível na nuvem por meio de qualquer navegador da Web. O Mathematica possui a interface gráfica (veja Figura 3.1) para editar os comandos e o kernel que é onde ocorre as interpretações de expressões e códigos.

Figura 3.1: Interface do Wolfram Mathematica.



Fonte: O autor (2022).

3.3.1 Comandos Básicos

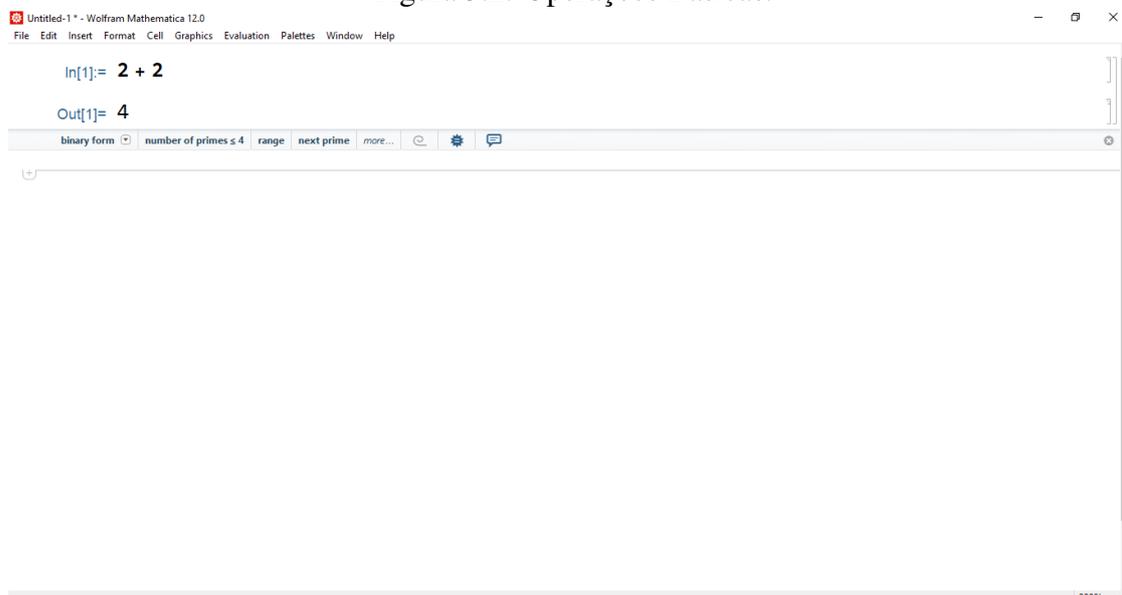
Para resolver operações, basta digitar a operação seguida das teclas: <shift> + <enter>. Esse comando executa todas as ações no Mathematica.

In[n]:= mostra a entrada
Out[n]= mostra a saída

onde, n significa o número de aplicações que se está efetuando.

Por exemplo, se queremos calcular $2 + 2$. Primeiro escrevemos na tela da Interface gráfica: $2+2$. Logo, pressionamos as teclas: $\langle \text{shift} \rangle + \langle \text{enter} \rangle$ e obtemos uma linha com a entrada: $\text{In}[1]:=2+2$ e, outra linha, com a saída: $\text{Out}[1]=4$. Veja na Figura 3.2 o passo a passo.

Figura 3.2: Operações Básicas.



Fonte: O autor (2022).

3.3.2 Definições de Função

No software Mathematica, podemos definir uma função pelo comando $f[x_]:=$. Por exemplo, a função $f(x) = 1 + 2x$ é definida por

$$f[x_]:= 1+2x$$

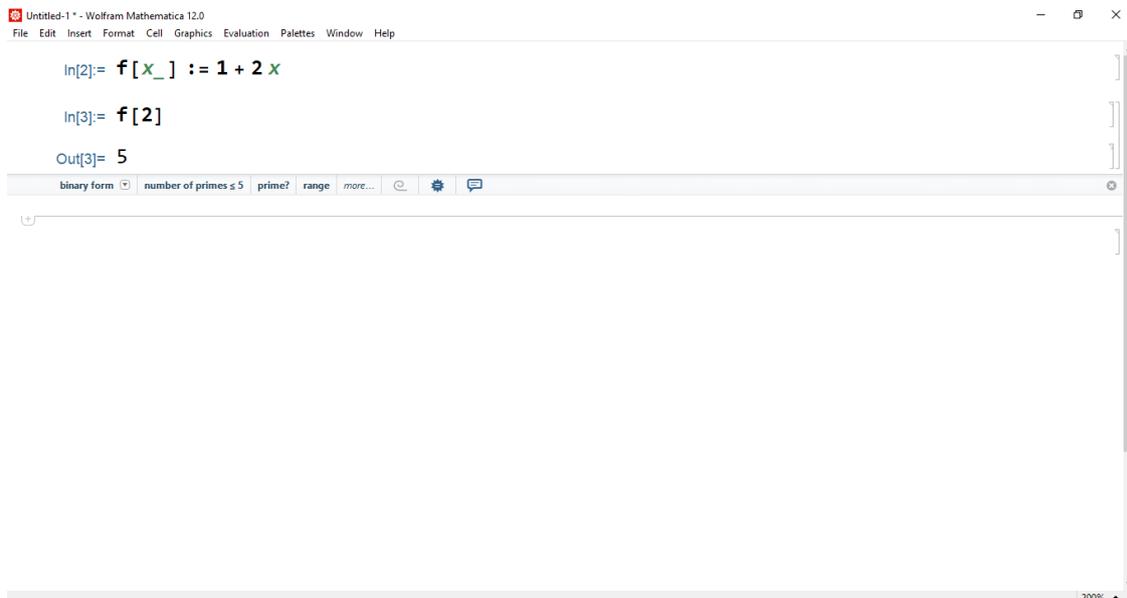
onde, " $x_$ " significa que x é um padrão que pode ter qualquer valor substituído por ele e " $:=$ " significa que qualquer argumento passado a f é substituído no lado direito. Por exemplo, na Figura 3.3 mostramos o passo a passo para calcular $f(2)$.

3.3.3 Plotagem de Gráficos

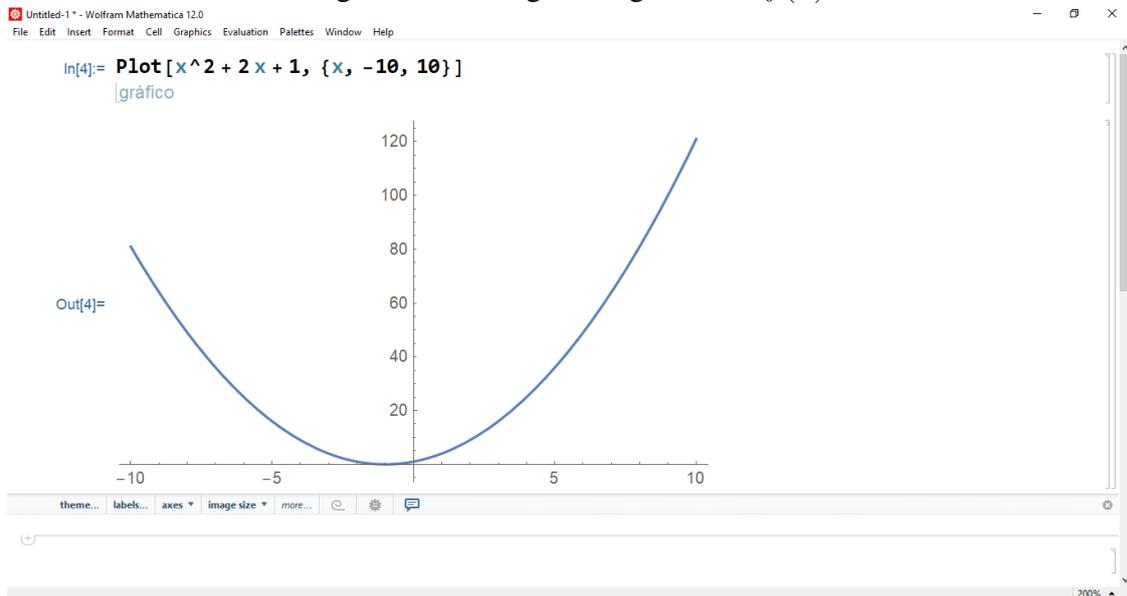
Por exemplo vamos a gerar o gráfico da seguinte função polinomial: $f(x) = x^2 + 2x + 1$: Digite na tela:

$$\text{Plot}[x^2 + 2x + 1, \{x, -10, 10\}]$$

A notação de intervalo: $\{x, \text{min}, \text{max}\}$ define o domínio da função: $[-10, 10]$. Veja na Figura 3.4 o gráfico desse polinômio.

Figura 3.3: Passos para calcular $f(2)$, sendo $f(x) = 1 + 2x$.

Fonte: O autor (2022).

Figura 3.4: Plotagem do gráfico de $f(x)$.

Fonte: O autor (2022).

3.3.4 Cálculo de Derivadas

No Mathematica existem várias formas de calcular-se a derivada de uma função $f(x)$. A seguir três comandos:

- $f'[x]$ Calcula a derivada de f em relação a x ;

- (b) $D[f[x],x]$ sendo o modelo: $D[\text{expressão}, \text{variável}]$ (calcula a derivada de uma expressão em função de uma variável);
- (c) $D[f[x],x,n]$ sendo o modelo: $D[\text{expressão}, \text{variável},n]$ (calcula a n -ésima derivada de uma expressão em função de uma variável).

O comando $Dt[f[x],x]$, sendo o modelo: $Dt[\text{expressão}, \text{variável}]$ calcula a derivada total de $F(x, y)$, podendo ser utilizado em conjunto com o comando: $Solve[]$ para obter a derivada da função $y = y(x)$, definida implicitamente pela equação $F(x, y) = 0$. Veja a Figura 3.5 para os detalhes.

Figura 3.5: Cálculo de $y'(x)$ da equação $x^2 + y^2 = 16$.



```
Untitled-1* - Wolfram Mathematica 12.0
File Edit Insert Format Cell Graphics Evaluation Palettes Window Help

In[10]:= f[x_] := x^2 + y^2 == 16
Out[10]= x^2 + y^2 == 16

In[11]:= f[x]
Out[11]= x^2 + y^2 == 16

In[13]:= Dt[f[x], x]
Out[13]= 2 x + 2 y Dt[y, x] == 0

In[14]:= Solve[%, Dt[y, x]]
Out[14]= {{Dt[y, x] -> -x/y}}
```

Assuming a list of rules | Use as a two-dimensional array instead
apply rules to variable | apply rules to expr... | first solution

Fonte: O autor (2022).

4 Formulação Matemática do Problema

Neste capítulo faremos a descrição de como os conceitos apresentados nos capítulos anteriores se interligam e modelam o **Problema**: *Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2*. Para isto foram estudados três modelos: o primeiro, é uma réplica do artigo [23] que foi analisado com a finalidade de entender o Problema em pacientes com quadro clínico leve ou moderado. O segundo é idêntico ao primeiro modelo com exceção de uma nova definição para a função imune adaptativa, que veremos mais adiante. O terceiro modelo, foi criado com o intuito de abranger aspectos que são importantes em um paciente, cuja manifestação clínica da COVID-19 é grave ou crítica.

4.1 Modelo 1

O Modelo 1, aborda o **Problema 1**: *Dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes, cuja manifestação clínica da COVID-19 é leve ou moderada*. Wang et al., (2020) elaboraram um modelo matemático para a infecção do SARS-CoV-2, onde as células-alvo da infecção são os pneumócitos tipo II e os linfócitos.

4.1.1 Funções Incógnitas

As variáveis consideradas, neste modelo, são funções que dependem do tempo t :

- (i) Concentração de pneumócitos, $P(t)$
- (ii) Concentração de linfócitos, $L(t)$
- (iii) Concentração do vírus SARS-CoV-2, $V(t)$
- (iv) Concentração de células infectadas (pneumócitos e linfócitos), $I(t)$

4.1.2 Parâmetros

Neste modelo existem 8 parâmetros, dos quais 5 não se conhecem seus valores (precisam ser estimados) e 3 já são conhecidos.

Definição de Parâmetros

- (1) Taxa base de crescimento, β .

A taxa de crescimento per capita (por indivíduo), r , é dada por $r = r(V) = \beta V$.

(2) *Termo não-homogêneo, λ . (conhecido)*

Representa o recrutamento dos linfócitos (não infectados) ao lugar da infecção, por causa da resposta inflamatória pulmonar.

(3) *Taxa de mortalidade da resposta imune inata, ω*

(4) *Taxa de mortalidade básica de células infectadas produtivamente, δ_I . (conhecido)*

(5) *Tempo de retardo da resposta imune adaptativa, μ . (conhecido)*

(6) *Parâmetro na morte celular por causa da resposta imune adaptativa, σ*

A taxa de mortalidade, $d = d(t, L)$, é definida por

$$d = d(t, L) = \omega L + \delta(t) \quad (4.1)$$

A seguir, explicaremos cada um dos termos dessa taxa.

(a) Com relação à resposta do sistema imune inato. O termo

$$\omega L \quad (4.2)$$

refere-se ao tipo de linfócitos que vão exercer o papel de aniquilar às células infectadas.

(b) Com relação à resposta do sistema imune adaptativo. A função imune adaptativa, é definida por

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_I & \text{se } t < \mu \\ \delta_I e^{\sigma(t-\mu)} & \text{se } t \geq \mu \end{cases} \quad (4.3)$$

Note que a ativação do sistema imune adaptativo inicia-se após $t = \mu$ dias (contados, neste trabalho, a partir do primeiro dia dos sintomas). Isso significa que a produção de anticorpos só começará alguns dias depois, quando as células B iniciem sua expansão clonal (ativação de células de memória e diferenciação em plasmócitos). Os plasmócitos vão se tornar em verdadeiras fábricas de anticorpos.

(7) *Taxa de eliminação viral, c .*

(8) *Taxa de produção viral, p .*

Parâmetros com valores conhecidos

Na Tabela 4.1 mostramos os parâmetros cujos valores são conhecidos.

Tabela 4.1: Parâmetros conhecidos.

Nome	$\delta_I \left[\frac{\text{células}}{\text{dia}} \right]$	$\lambda \left[\frac{\text{células}}{\text{ml} \cdot \text{dia}} \right]$	$\mu \left[\text{dia} \right]$
Valores	2	10^4	5, 8, 10, 12

Fonte: [23].

4.1.3 Equações que Governam

O Problema 1 é modelado pelo seguinte sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de 1ª ordem não-lineares:

$$P' = -\beta VP \quad (4.4)$$

$$L' = \lambda - \beta VL \quad (4.5)$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \quad (4.6)$$

$$V' = -cV + pI \quad (4.7)$$

Observação 4.1.

- (a) Neste modelo, o perfil da carga viral será obtido em duas situações: Sem soroconversão ($\sigma = 0$) e com soroconversão ($\sigma \neq 0$).
- (b) Uma vez ativado o sistema imune adaptativo ele pode, ou não, produzir anticorpos. Quando ele produz anticorpos se diz que é um paciente *com soroconversão*, e se não produz se diz que é um paciente *sem soroconversão*.

4.2 Estimação de Parâmetros

Sistema de EDOs, geralmente, envolve parâmetros. Acontece que na maioria das vezes os valores desses parâmetros não são conhecidos. Para obter esses valores é necessário ter, no mínimo, algum dado experimental ou clínico de uma variável dependente, do sistema de EDOs, e algum método de estimação de parâmetros. A seguir, apresentamos a ideia geral de um método de estimação de parâmetros.

Seja $u_0 \in \mathbb{R}^m$. Considere o seguinte PVI:

$$\begin{cases} u' &= f(\alpha, u) \\ u(0) &= u_0 \end{cases} \quad (4.8)$$

onde, $u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t))$, $t \in [0, T]$, $\alpha = (\alpha_1, \dots, \alpha_s)$ e $f = (f_1, \dots, f_m)$.

Algum esquema numérico pode aproximar a solução de (4.8). Por exemplo,

$$u^k = u^{k-1} + \Delta t f(\alpha, u^{k-1}) = g(\alpha) \quad (4.9)$$

Seja $\hat{u} = (\hat{u}_1, \dots, \hat{u}_m)$ dados obtidos experimentalmente. Cada \hat{u}_i , $i = 1, \dots, m$ é definido em $t_j = j\Delta t$, $\Delta t = T/(n-1)$, $j = 0, \dots, (n-1)$. Agora, queremos estimar o parâmetro α . Para isto, primeiro, definimos o quadrado do erro entre a solução numérica e a solução experimental.

$$F(\alpha) = \|u^k - \hat{u}^k\|^2 \quad (4.10)$$

Agora devemos minimizar este erro, ou seja,

$$\min_{\alpha} F(\alpha) \quad (4.11)$$

Uma condição necessária para encontrar o parâmetro α é que

$$\frac{\partial F(\alpha)}{\partial \alpha} = 0 \quad (4.12)$$

ou seja, resolver o sistema algébrico não-linear

$$G(\alpha) = 0 \quad (4.13)$$

onde, $G(\alpha) = \partial F(\alpha)/\partial \alpha$. Dessa forma podemos usar, por exemplo, o método de Newton para resolver-lo e encontrar o parâmetro α .

Sabemos que para a modelagem matemática da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 foi proposto o sistema EDOS: (4.4)-(4.7). Nele, observamos 05 (cinco) parâmetros desconhecidos:

$$\{\beta, p, c, \omega, \sigma\}$$

As unidades de medida de cada um desses parâmetros estão dados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Parâmetros a estimar-se por ajuste.

Nome	β [$\frac{\text{ml}}{\text{cópias}\cdot\text{dia}}$]	p [$\frac{1}{\text{dia}}$]	c [$\frac{1}{\text{dia}}$]	ω [$\frac{\text{ml}}{\text{células}\cdot\text{dia}}$]	σ [$\frac{1}{\text{dia}}$]
------	--	--------------------------------	--------------------------------	--	-------------------------------------

Fonte: [23].

4.3 Critério de Informação de Akaike (CIA)

Vamos supor que existem r pacientes dos quais foram obtidos dados clínicos (por exemplo a carga viral V em n dias diferentes). Após ter encontrado os valores dos parâmetros através de alguma técnica de estimação de parâmetros. A pergunta é: de que paciente podemos usar os parâmetros, de tal forma que a predição do modelo matemático seja confiável? A resposta a essa pergunta pode ser o Critério de Informação de Akaike (CIA), definido como segue

$$\text{CIA} = 2m + 2n \ln(\text{RQM}) \quad (4.14)$$

onde, m é o número de parâmetros no modelo matemático (incluído a condição inicial da variável em questão), n é o número de dados clínicos obtidos do paciente. RQM é a raiz quadrada média, calculada pela fórmula

$$\text{RQM} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\tilde{V}(t_i) - \hat{V}(t_i))^2}{n}} \quad (4.15)$$

onde, $\tilde{V}(t_i)$ é o valor numérico da carga viral, no instante t_i , e $\hat{V}(t_i)$ é o dado clínico da carga viral do paciente, no instante t_i .

No modelo, em questão, para cada paciente existem cinco parâmetros e um único valor CIA. Foram estudados 8 pacientes alemães, dos quais o paciente #2 foi selecionado por apresentar o melhor CIA = -1,708228, pois esse é o menor valor dentre os oito. Na Tabela 4.3 apresentamos os valores dos parâmetros do paciente #2.

Tabela 4.3: Valores dos parâmetros do paciente #2, segundo [23].

Nome	β [$\frac{\text{ml}}{\text{cópias}\cdot\text{dia}}$]	p [$\frac{1}{\text{dia}}$]	c [$\frac{1}{\text{dia}}$]	ω [$\frac{\text{ml}}{\text{células}\cdot\text{dia}}$]	σ [$\frac{1}{\text{dia}}$]
Valor	$5,9 \times 10^{-8}$	$1,3 \times 10^5$	39	$1,6 \times 10^{-4}$	0,1

Fonte: [23].

4.4 Modelo 2

O Modelo 2 aborda, também, o Problema 1 de forma idêntica ao Modelo 1. Assim, o sistema de EDOs é dado por

$$P' = -\beta VP \quad (4.16)$$

$$L' = \lambda - \beta VL \quad (4.17)$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \quad (4.18)$$

$$V' = -cV + pI \quad (4.19)$$

A diferença está na definição da *função imune adaptativa* que é dada por

$$\delta(t) = \sigma \frac{t^4}{(4.7\mu)^4 + t^4} + \delta_I \quad (4.20)$$

Note que esta função é diferenciável em todo ponto de seu domínio. Além disso, carrega todos os parâmetros da função $\delta(t)$, usada no Modelo 1, com exceção de $\sigma = 85$.

A função $\delta(t)$, definida em (4.3), não é diferenciável em $t = \mu$ o que acarreta problemas no Software Mathematica, no momento de estimar parâmetros, caso assim se deseje em um futuro. Por isso, a introdução de uma função de exponencial por uma função de Hill.

4.5 Modelo 3

O Modelo 3, aborda o **Problema 2: Dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes, cuja manifestação clínica da COVID-19 é grave ou crítica**. Isso quer dizer que o paciente tem que lidar com a resposta exacerbada (local e sistêmica) do sistema imunológico chamado de “tempestade de citocinas”. Além disso, o paciente está suscetível a apresentar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou disfunção de múltiplos órgãos, seguido de óbito.

Até o momento não existe uma razão científica de porque algumas pessoas desenvolvem casos leves ou moderados da COVID-19, em quanto que outras desenvolvem casos graves ou críticos. Acredita-se que isso se deve a vários fatores, como por exemplo: (a) Grupos de risco como pessoas idosas e portadores de doenças crônicas (diabetes, hipertensão, asma). (b) Brechas no sistema imunológico.

A variável que será considerado neste novo modelo é a Interleucina 6, que é uma citocina pró-inflamatória.

4.5.1 Funções Incógnitas

As funções incógnitas dependem do tempo, e são dadas por:

- (i) Concentração de pneumócitos, $P(t)$

- (ii) Concentração de linfócitos, $L(t)$
- (iii) Concentração do vírus SARS-CoV-2, $V(t)$
- (iv) Concentração de células infectadas (pneumócitos e linfócitos), $I(t)$
- (v) Concentração de Interleucina 6 (IL-6), $I_6(t)$

4.5.2 Parâmetros

Este modelo usa 12 parâmetros, sendo 8 os mesmos do Modelo 1 e 2.

Definição de Parâmetros

- (1) *Taxa base de crescimento*, β .

A taxa de crescimento per capita (por indivíduo), r , é dada por $r = r(V) = \beta V$.

- (2) *Termo não-homogêneo*, λ . (conhecido)

Representa o recrutamento dos linfócitos (não infectados) ao lugar da infecção, por causa da resposta inflamatória pulmonar.

- (3) *Taxa de mortalidade da resposta imune inata*, ω

- (4) *Taxa de mortalidade básica de células infectadas produtivamente*, δ_I . (conhecido)

- (5) *Tempo de retardo da resposta imune adaptativa*, μ . (conhecido)

- (6) *Parâmetro na morte celular por causa da resposta imune adaptativa*, σ

A taxa de mortalidade, $d = d(t, L)$, é definida por

$$d = d(t, L) = \omega L + \delta(t) \quad (4.21)$$

A seguir, explicaremos cada um dos termos dessa taxa.

- (a) Com relação à resposta do sistema imune inato. O termo

$$\omega L \quad (4.22)$$

refere-se ao tipo de linfócitos que vão exercer o papel de aniquilar às células infectadas.

- (b) Com relação à resposta do sistema imune adaptativo. A função imune adaptativa, é definida por

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_I & \text{se } t < \mu \\ \delta_I e^{\sigma(t-\mu)} & \text{se } t \geq \mu \end{cases} \quad (4.23)$$

Note que a ativação do sistema imune adaptativo inicia-se após $t = \mu$ dias (contados, neste trabalho, a partir do primeiro dia dos sintomas). Isso significa que a produção de anticorpos só começará alguns dias depois, quando as células B iniciem sua expansão clonal (ativação de células de memória e diferenciação em plasmócitos). Os plasmócitos vão se tornar em verdadeiras fábricas de anticorpos.

- (7) Taxa de eliminação viral, c .
- (8) Taxa de produção viral, p .
- (9) Taxa de ativação de citocinas por meio de IL-6, γ_1
- (10) Taxa de regulação negativa de linfócitos, γ_2
- (11) Taxa de degradação natural de IL-6, γ_3
- (12) Taxa de produção de Linfócitos, devido à produção de linfócitos Th1 que secretam IL-6, γ_4 .

4.5.3 Equações que Governam

O Problema 2 é modelado pelo seguinte sistema de Equações Diferenciais Ordinárias de 1ª ordem não-lineares:

$$P' = -\beta VP \quad (4.24)$$

$$L' = \lambda - \beta VL + \gamma_1 I_6 L - \gamma_2 I_6 \quad (4.25)$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \quad (4.26)$$

$$V' = -cV + pI \quad (4.27)$$

$$I_6' = -\gamma_3 I_6 + \gamma_4 L \quad (4.28)$$

A seguir, explicaremos cada equação do sistema de EDOs.

Pneumócitos Tipo I e II: $P(t)$

Essas células constituem o tecido epitelial dos alvéolos pulmonares. A taxa de variação temporal dos pneumócitos é descrita pela seguinte EDO:

$$P' = -\beta VP \quad (4.29)$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo refere-se ao decrescimento de pneumócitos causado pela infecção do vírus, a uma taxa β .

Linfócitos: $L(t)$

Os linfócitos são um tipo de célula de defesa que age na imunidade adaptativa, após uma infecção. Os principais linfócitos são: Células T CD8+, Células T CD4+ e células B. São produzidos em maior quantidade para combater os agentes invasores. A taxa de variação temporal dos linfócitos é descrita pela seguinte EDO:

$$L' = \lambda - \beta VL + \gamma_1 I_6 L - \gamma_2 I_6 \quad (4.30)$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo refere-se ao recrutamento dos linfócitos, não infectados, ao lugar da infecção, em uma quantidade fixa λ . O segundo termo, refere-se ao fato de que o vírus, também, infecta os linfócitos a uma taxa β (consideramos que essa taxa de infecção é a mesma, quando o vírus infecta os pneumócitos). O terceiro termo, refere-se ao fato de que a IL-6 ativa outras citocinas, a uma taxa γ_1 , e estas, por sua vez, serve como estimuladoras para a ativação de linfócitos. O quarto termo refere-se que o SARS-CoV-2 desencadeia macrófagos para secretarem IL-6 e promoverem linfopenia (baixo nível de linfócitos no sangue), a uma taxa γ_2 , [11].

Células Infectadas: $I(t)$

A equação diferencial que vamos a apresentar é a mesma usada no Modelo 2. A seguir, apresentamos a taxa de variação temporal das células infectadas (pneumócitos e linfócitos).

$$I' = \beta V(P + L) - [\omega L + \delta(t)]I \quad (4.31)$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo refere-se à infecção dos pneumócitos e linfócitos, pelo vírus, a uma taxa β . O segundo termo refere-se à diminuição de células infectadas, ou seja, o número de células infectadas cai, porque o sistema imunológico está agindo. Em um primeiro momento, as células infectadas diminuem a uma taxa ω , que depende dos linfócitos. Pois, há linfócitos aniquilando, na imunidade inata. Já, com a ativação da imunidade adaptativa, após alguns dias (determinado pelo parâmetro μ), o número de células infectadas começa a cair segundo a função $\delta(t)$, na evidencia de anticorpos.

Vírus: $V(t)$

O vírus SARS-CoV-2 infecta as mucosas do sistema respiratório, mais especificamente o tecido epitelial (formado pelos pneumócitos tipo I e II) dos alvéolos pulmonares. Por meio de seus receptores, ele invade as células e injeta seu RNA. A partir daí começa a replicação viral. A taxa de variação temporal da carga viral é dada pela seguinte EDO:

$$V' = -cV + pI \quad (4.32)$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo é a diminuição da carga viral (clearance do vírus) a uma taxa c . O segundo termo refere-se ao aumento da quantidade de vírus, causado pelo aumento de células infectadas (eles replicam o vírus) a uma taxa p .

Interleucina 6: $I_6(t)$

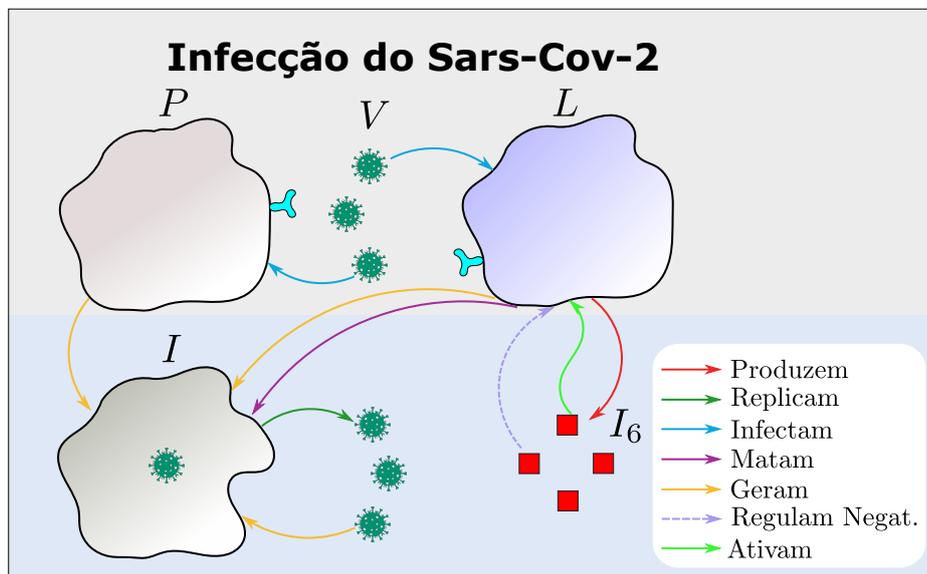
A Interleucina 6 é uma citocina pró-inflamatória produzida pelos linfócitos e macrófagos com a finalidade de estimular a resposta imune de nosso organismo. É o mais importante mediador da resposta exacerbada inflamatória chamada de “Tempestade de Citocinas”, e seus níveis se relacionam com os casos graves de COVID-19. A taxa de variação temporal da Interleucina 6 é dada pela seguinte EDO:

$$I_6' = -\gamma_3 I_6 + \gamma_4 L \quad (4.33)$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo é o decaimento natural da IL-6, a uma taxa γ_3 . O último termo refere-se ao aumento de IL-6, secretados pelos linfócitos a uma taxa γ_4 .

Na Figura 4.1 apresentamos um esquema do Modelo 3. Observamos as interações do vírus com os pneumócitos, linfócitos e a IL-6.

Figura 4.1: Modelo 3: Esquema da Infecção do SARS-CoV-2.



Fonte: O autor (2022).

5 Solução Numérica do Problema

Neste capítulo resolveremos numericamente os problemas dos modelos 1, 2 e 3, definidos no capítulo anterior, através do software Wolfram Mathematica.

5.1 Modelo 1

Nesse modelo básico, consideramos casos leves e moderados dentre as manifestações clínicas da COVID-19.

Os resultados numéricos apresentados neste trabalho expressam o perfil da carga viral de um paciente infectado com o SARS-CoV-2, desde o início dos sintomas até 40 dias depois.

5.1.1 O Problema de Valor Inicial

Segundo [23] os PVI do Modelo 1, é dado por:

$$P' = -\beta VP \quad (5.1)$$

$$L' = \lambda - \beta VL \quad (5.2)$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \quad (5.3)$$

$$V' = -cV + pI \quad (5.4)$$

$$P(0) = 6 \times 10^4 \text{ [células/ml]} \quad (5.5)$$

$$L(0) = 0 \text{ [células/ml]} \quad (5.6)$$

$$I(0) = 0 \text{ [células/ml]} \quad (5.7)$$

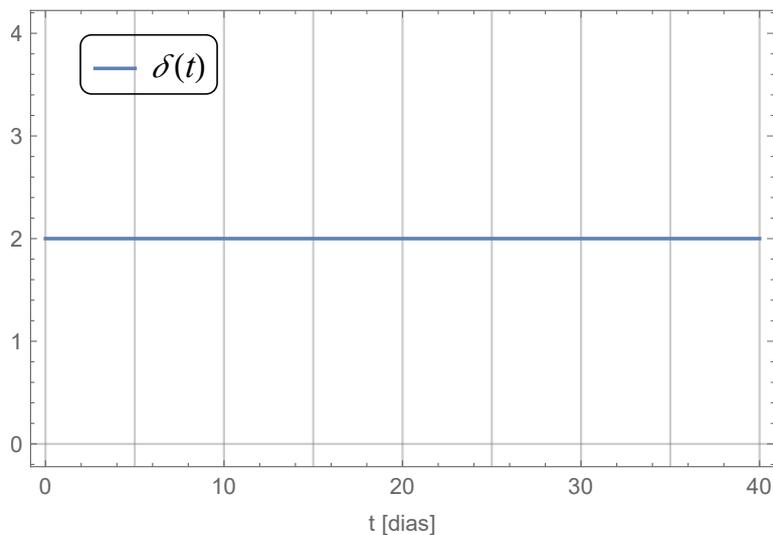
$$V(0) = 10^{-4} \text{ [RNA/ml]} \quad (5.8)$$

5.1.2 Função Imune Adaptativa

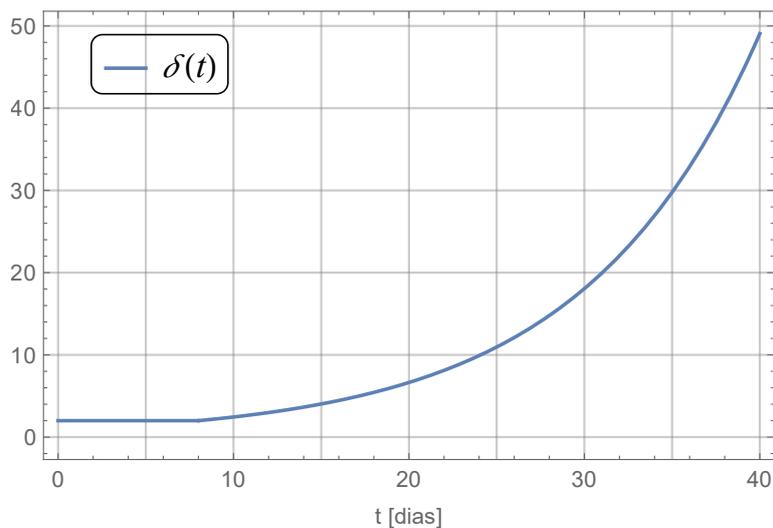
No Modelo 1, a função $\delta(t)$ é definida por

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_I & \text{se } t < \mu \\ \delta_I e^{\sigma(t-\mu)} & \text{se } t \geq \mu \end{cases} \quad (5.9)$$

Nas Figuras 5.1 e 5.2 mostramos dois gráficos dessa função. Usamos os parâmetros: $\delta_I = 2$ e $\mu = 8$ para ambas gráficos e, $\sigma = 0$ e $\sigma = 0, 1$ para o primeiro e segundo, respectivamente.

Figura 5.1: $\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 0$ (Modelo 1).

Fonte: O autor (2022).

Figura 5.2: $\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 0, 1$ (Modelo 1).

Fonte: O autor (2022).

5.1.3 A Carga Viral

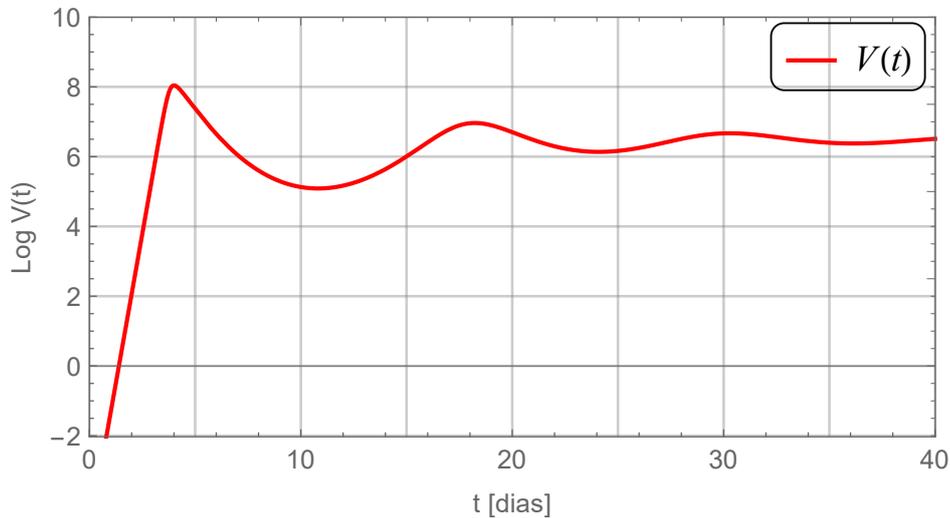
Vamos a simular o Problema 1 em duas situações: Sem soroconversão e com soroconversão.

Sem Soroconversão ($\sigma = 0$)

No 8º dia (contado desde o início dos sintomas) o sistema imunológico adaptativo foi ativado, passou um certo tempo, mas ele não produziu anticorpos.

Um único Caso: $\sigma = 0$ e $\mu = 8$. Na Figura 5.3 apresentamos o perfil da carga viral $V(t)$ até os 40 dias, após o início dos sintomas. Note que a partir do quarto dia inicia-se o decréscimo da carga viral mas, infelizmente, o sistema imunológico adaptativo ativado não gerou anticorpos, gerando-se um quadro clínico grave da COVID-19.

Figura 5.3: O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).

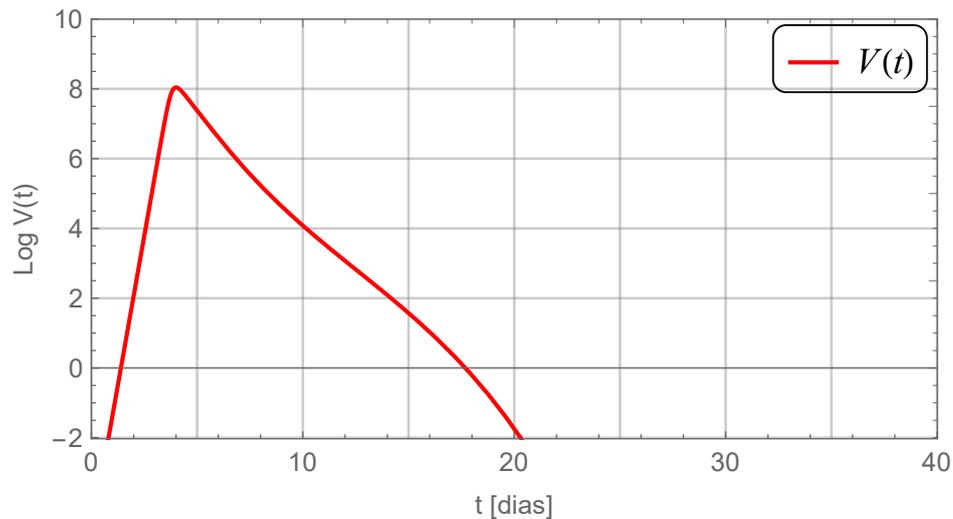


Fonte: O autor (2022).

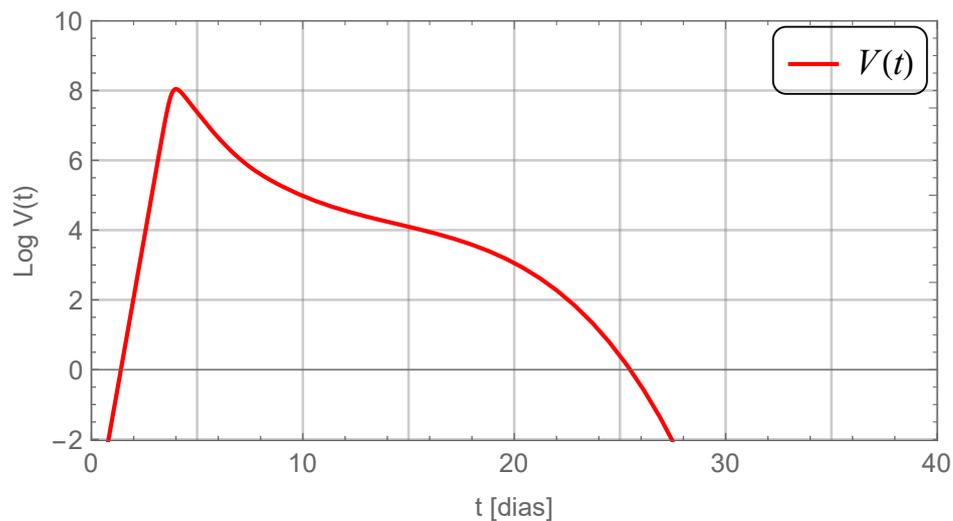
Com Soroconversão ($\sigma \neq 0$)

O tempo que demora em ativar-se o sistema imunológico adaptativo tem um papel importante na sobrevivência de um paciente infectado com o SARS-CoV-2. Vamos considerar quatro casos de ativação do sistema imunológico adaptativo com soroconversão ($\sigma = 0, 1$): No quinto, oitavo, décimo e décimo segundo dia.

- (a) **Primeiro Caso:** $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 5$. Na Figura 5.4 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no quinto dia, a carga viral do paciente cai rapidamente devido a uma expressão numerosa de anticorpos. Após 15 dias, o paciente está recuperado da COVID-19.
- (b) **Segundo Caso:** $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 8$. Na Figura 5.5 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no oitavo dia, o decréscimo da carga viral experimenta, ligeiramente, uma fase platô (linha “horizontal”) causada, possivelmente, pela presença de linfócitos como um alvo secundário, porém consegue-se quebrar essa barreira devido à presença significativa de anticorpos e termina caindo totalmente. Após 23 dias, o paciente está recuperado da COVID-19.
- (c) **Terceiro Caso:** $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 10$. Na Figura 5.6 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo dia, o decréscimo da carga viral experimenta uma fase platô, porém consegue quebrar essa barreira, devido à presença dos anticorpos, e termina caindo totalmente. Após 27 dias, o paciente está recuperado da COVID-19.

Figura 5.4: (a) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0,1$ e $\mu = 5$ (Modelo 1).

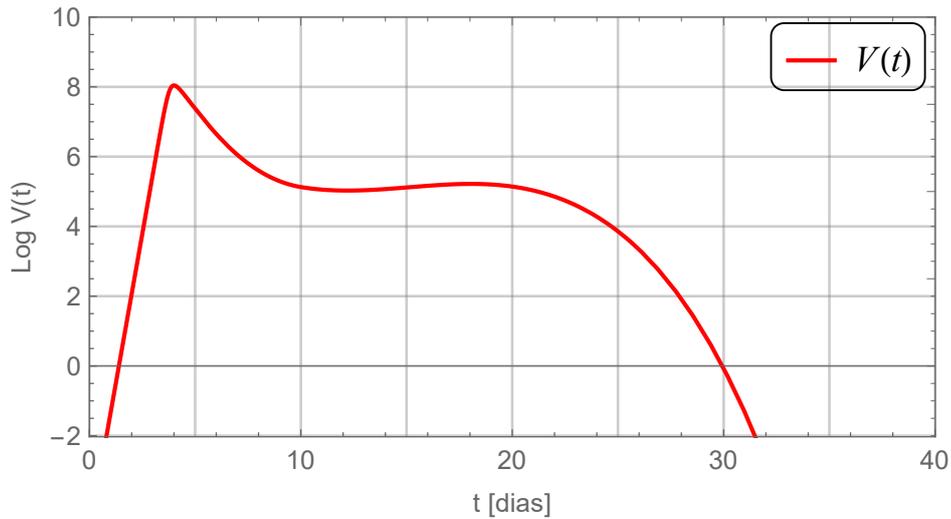
Fonte: O autor (2022).

Figura 5.5: (b) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0,1$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).

Fonte: O autor (2022).

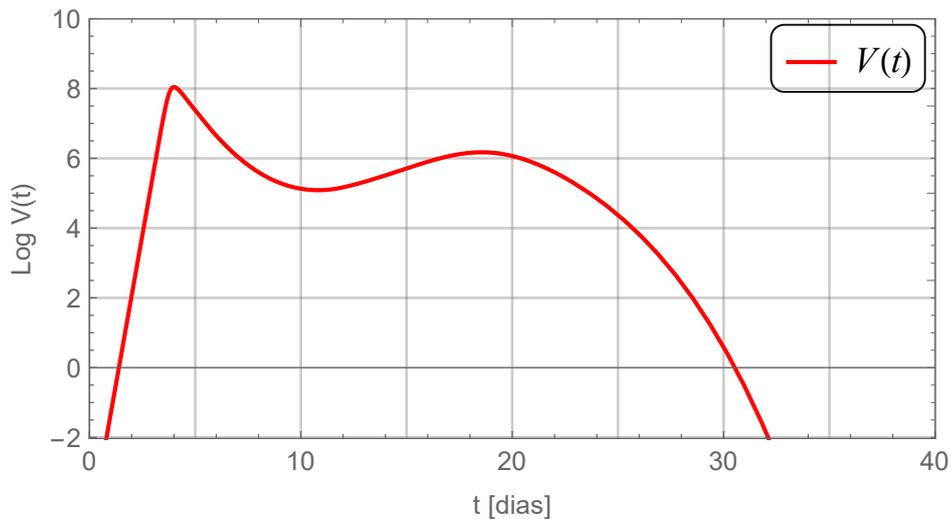
- (d) **Quarto Caso:** $\sigma = 0,1$ e $\mu = 12$. Na Figura 5.7 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo segundo dia (considerado atrasado), a carga viral experimenta a fase de “dois picos” de diferente magnitude, sendo o segundo pico de menor magnitude, pois a há presença ainda de anticorpos, assim a carga viral consegue cair totalmente. Após 30 dias, o paciente está recuperado da COVID-19.

Figura 5.6: (c) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0,1$ e $\mu = 10$ (Modelo 1).



Fonte: O autor (2022).

Figura 5.7: (d) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 0,1$ e $\mu = 12$ (Modelo 1).



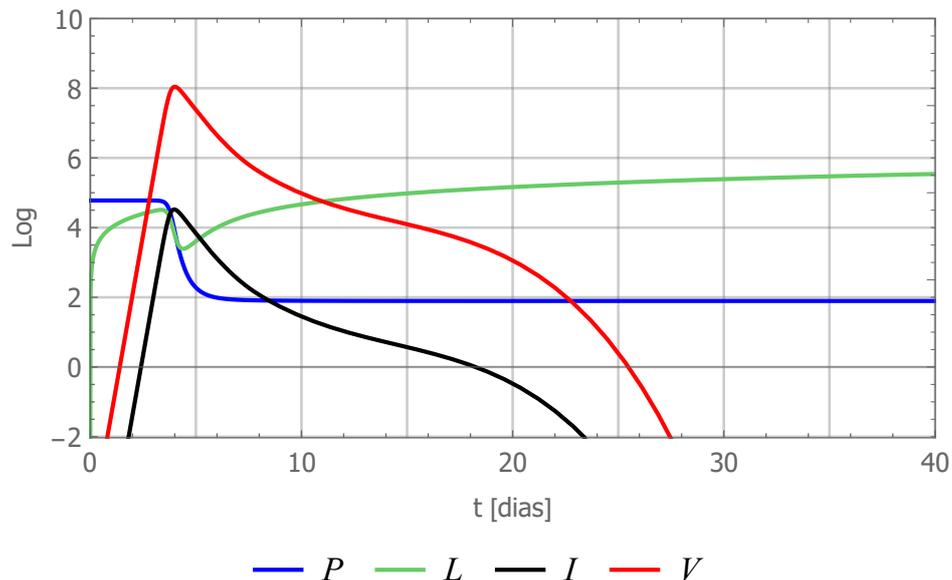
Fonte: O autor (2022).

5.1.4 Todas as Variáveis

Na Figura 5.8, apresentamos a dinâmica temporal de todas as variáveis envolvidas no Problema 1; todos os valores dos parâmetros são os mesmos, sendo $\sigma = 0,1$ e $\mu = 8$. Nele, observa-se que os pneumócitos (P) nos primeiros dias sofrem uma queda de sua densidade, porém consegue manter-se com a mesma densidade ao longo dos 40 dias, após o início dos sintomas. Os linfócitos (L) tem um súbito crescimento nos primeiros quatro dias, logo sofre uma queda e, logo, aumenta paulatinamente sua densidade até estabilizar-se ao longo dos 40 dias. As células infectadas, compreendidas pelos pneumócitos e linfócitos (I), têm o mesmo comportamento da carga viral, porém em uma escala menor. Finalmente, a carga viral (V) é

a mesma como explicado no Segundo Caso, deste modelo.

Figura 5.8: Os perfis dos P, L, I e V com $\sigma = 0, 1$ e $\mu = 8$ (Modelo 1).



Fonte: O autor (2022).

5.2 Modelo 2

Como apontado no capítulo anterior esse modelo é idêntico ao Modelo 1.

5.2.1 Função Imune Adaptativa

No Modelo 2, a função $\delta(t)$ é definida por

$$\delta(t) = \sigma \frac{t^4}{(4.7\mu)^4 + t^4} + \delta_I \quad (5.10)$$

Na Figura 5.9 mostramos o gráfico dessa função, com os parâmetros: $\delta_I = 2$, $\mu = 8$ e $\sigma = 85$.

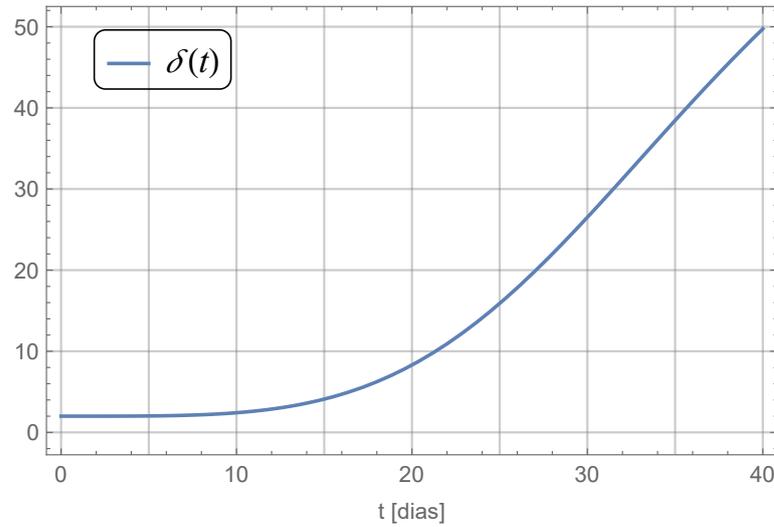
5.2.2 A Carga Viral

A situação sem soroconversão é o mesmo que o Modelo 1. Então, só vamos a descrever a situação com soroconversão. O perfil da carga viral é parecida aos resultado do Modelo 1, por isso apenas vamos a plotar os gráficos em cada um dos casos.

Com Soroconversão ($\sigma \neq 0$)

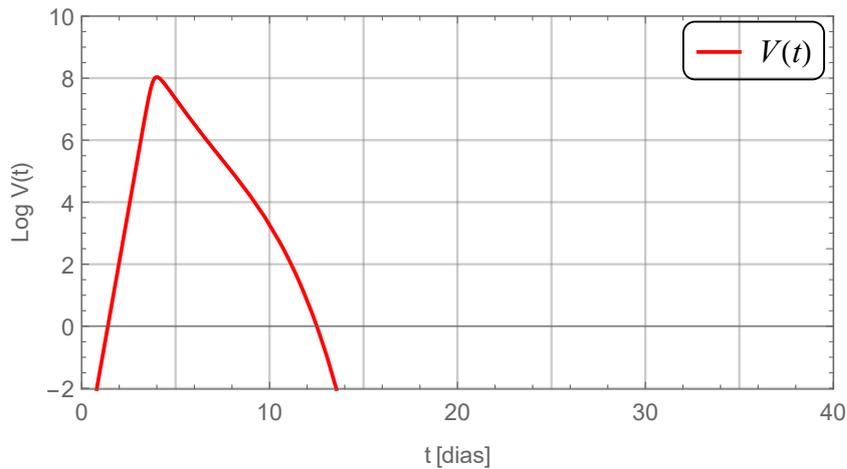
(a) **Primeiro Caso:** $\sigma = 85$ e $\mu = 5$, é mostrado na Figura 5.10.

Figura 5.9: $\delta(t)$: Função imune adaptativa, com $\sigma = 85$ (Modelo 2).



Fonte: O autor (2022).

Figura 5.10: (a) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 5$ (Modelo 2).



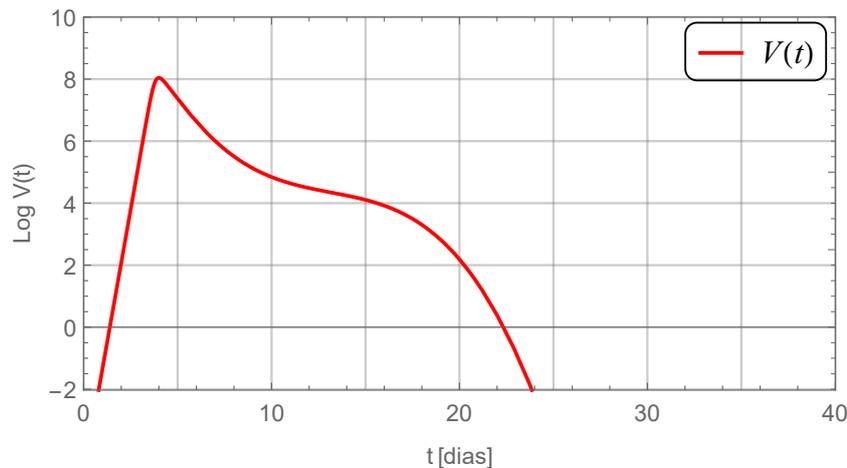
Fonte: O autor (2022).

- (b) **Segundo Caso:** $\sigma = 85$ e $\mu = 8$, é mostrado na Figura 5.11.
- (c) **Terceiro Caso:** $\sigma = 85$ e $\mu = 10$, é mostrado na Figura 5.12.
- (d) **Quarto Caso:** $\sigma = 85$ e $\mu = 12$, é mostrado na Figura 5.13.

5.2.3 Todas as Variáveis

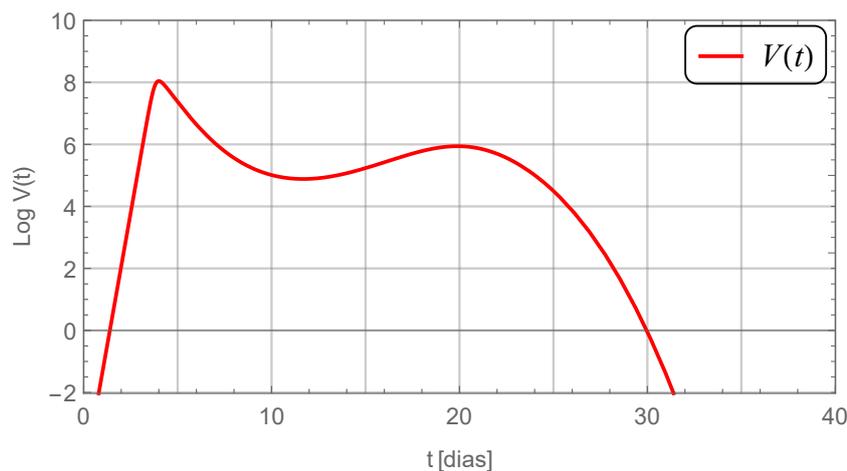
Na Figura 5.14, apresentamos a dinâmica temporal de todas as variáveis envolvidas no Modelo 2.

Figura 5.11: (b) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 8$ (Modelo 2).



Fonte: O autor (2022).

Figura 5.12: (c) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 10$ (Modelo 2).



Fonte: O autor (2022).

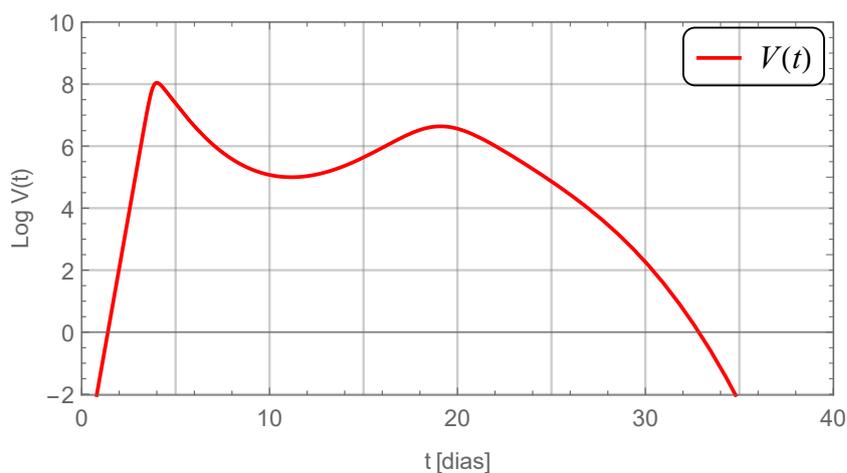
5.3 Modelo 3

Construímos nosso Modelo 3 baseados nos modelos 1 e 2. Neste modelo, de alguma maneira, o paciente desenvolve um caso grave ou crítico da COVID-19, e por tal, vai apresentar um quadro típico chamado de “tempestade de citocinas”.

Ao ser ativado o sistema imune adaptativo e as células T e B não estiverem dando conta na sua luta contra o coronavírus, elas começam a secretar citocinas de forma exacerbada e desorganizada (tempestade de citocinas) que entram e saem nos alvéolos pulmonares ocasionando lesões no tecido epitelial, para logo filtrar líquido para dentro dos alvéolos pulmonares. Dessa maneira, gera-se edema e falta de ar, isto pode complicar-se e ocasionar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).

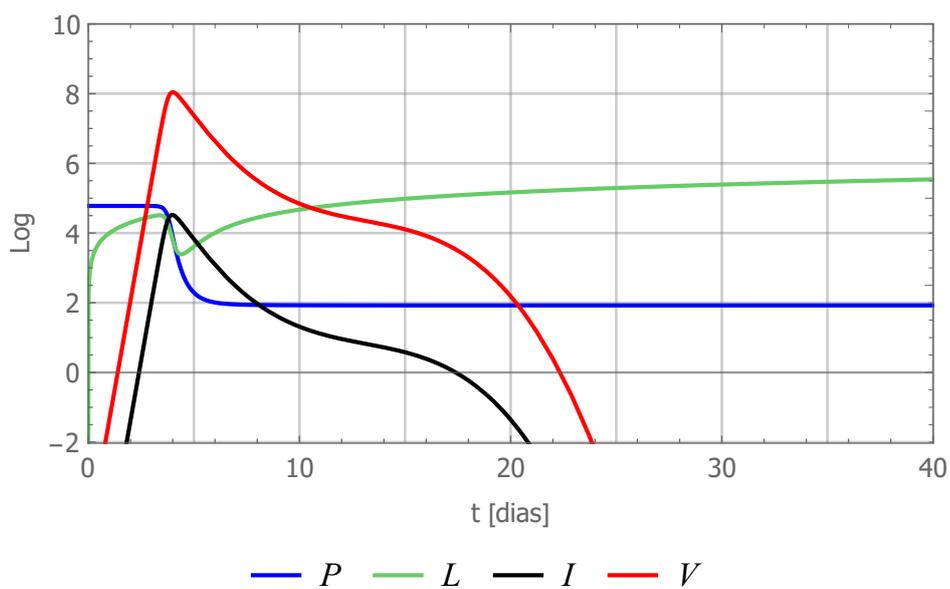
Os resultados numéricos apresentados, neste trabalho, expressam o perfil da carga viral

Figura 5.13: (d) O perfil da carga viral $V(t)$: $\sigma = 85$ e $\mu = 12$ (Modelo 2).



Fonte: O autor (2022).

Figura 5.14: Os perfis dos P, L, I e V com $\sigma = 85$ e $\mu = 8$ (Modelo 2).



Fonte: O autor (2022).

de um paciente infectado com o SARS-CoV-2 durante um período de 40 dias, contados a partir do início dos sintomas.

5.3.1 O Problema de Valor Inicial

O PVI que modela o Problema 2, é dado por

$$P' = -\beta VP \quad (5.11)$$

$$L' = \lambda - \beta VL + \gamma_1 I_6 L - \gamma_2 I_6 \quad (5.12)$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \quad (5.13)$$

$$V' = -cV + pI \quad (5.14)$$

$$I_6' = -\gamma_3 I_6 + \gamma_4 L \quad (5.15)$$

$$P(0) = 6 \times 10^4 \text{ [células/ml]} \quad (5.16)$$

$$L(0) = 0 \text{ [células/ml]} \quad (5.17)$$

$$I(0) = 0 \text{ [células/ml]} \quad (5.18)$$

$$V(0) = 10^{-4} \text{ [cópias/ml]} \quad (5.19)$$

$$I_6(0) = 0 \text{ [pg/ml]} \quad (5.20)$$

5.3.2 Valores dos Parâmetros

Devido ao fato de que não foi possível ter os dados clínicos de pacientes com manifestações da COVID-19 grave ou crítica. Os valores dos parâmetros γ_3 e γ_4 foram obtidos de [19]. O parâmetro γ_2 foi considerado igual ao parâmetro γ_3 , pois são os mesmos que acompanham à IL-6. Já, o valor do último parâmetro foi obtido por inspeção, respeitando as seguintes considerações: condicente com a existência da solução numérica, acompanhe o perfil de pacientes infectados e resultados da literatura existente. Na Tabela 5.1 apresentamos esse valores.

Tabela 5.1: Valores dos parâmetros do Modelo 3 de um paciente com quadro clínico da COVID-19 grave ou crítico.

Nome	$\gamma_1 \left[\frac{\text{ml}}{\text{pg} \cdot \text{dia}} \right]$	$\gamma_2 \left[\frac{\text{células}}{\text{pg} \cdot \text{dia}} \right]$	$\gamma_3 \left[\frac{1}{\text{dia}} \right]$	$\gamma_4 \left[\frac{\text{pg}}{\text{célula} \cdot \text{dia}} \right]$
Valor	2×10^{-2}	$7,04 \times 10^2$	$7,04 \times 10^2$	$1,78 \times 10^{-2}$

Fonte: O autor (2022).

5.3.3 Função Imune Adaptativa

No Modelo 3, a função imune adaptativa (a mesma do Modelo 2) é dada por

$$\delta(t) = \sigma \frac{t^4}{(4.7\mu)^4 + t^4} + \delta_I \quad (5.21)$$

Por exemplo, se os parâmetros são: $\delta_I = 2$, $\sigma = 85$ e $\mu = 8$, seu gráfico é mostrado na Figura 5.9.

5.3.4 A Carga Viral

Vamos a simular o Problema 2 em uma única situação: com soroconversão. Não consideramos a situação sem soroconversão, pois o foco é a evidência da tempestade de citocina após ativação do sistema imune adaptativo, isso quer dizer que tem que existir anticorpos, na luta contra o vírus.

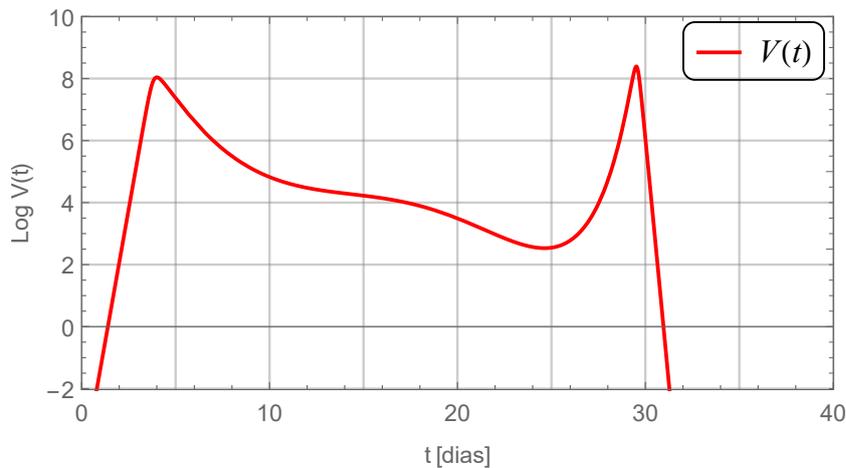
Com Soroconversão ($\sigma = 85$)

Nesta situação, o sistema imunológico adaptativo do paciente é ativado no oitavo dia e, após, alguns dias há produção de anticorpos, mas mesmo assim, o paciente, entra no quadro clínico grave da COVID-19, seja pelo exposto no segundo parágrafo do Modelo 3, do Capítulo 4, ou, seja pela demora na produção de anticorpos. Este modelo considera sete momentos de ativação do sistema imune adaptativo com soroconversão: Desde o oitavo dia até décimo quarto dia. Temos considerado a partir do 8º dia, pois acredita-se que se o sistema imune adaptativo ativar-se a partir do oitavo dia, contados desde o primeiro dia dos sintomas, a probabilidade de entrar em um quadro clínico grave ou crítico da COVID-19 é aceitável. Veja o perfil da carga viral, nas figuras 5.10 e 5.11, do Modelo 2 para uma melhor compreensão.

A seguir mostraremos o sete casos de ativação do sistema imune adaptativo.

- (a) **Ativação no oitavo dia:** $\mu = 8$. Na Figura 5.15 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no oitavo dia, a carga viral apresenta um segundo pico, ligeiramente mais alto que o primeiro, isso é devido que a tormenta de citocinas está tomando conta do paciente, mas se recupera da COVID-19, no 31º dia.

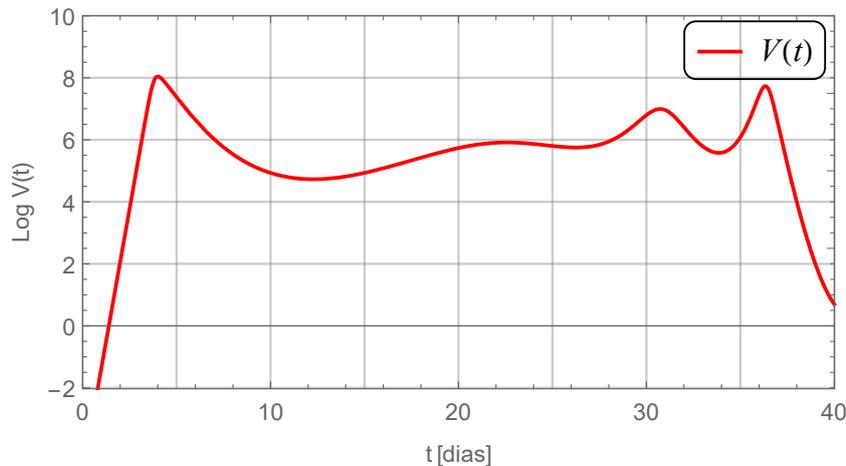
Figura 5.15: (a) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 8º dia, $\mu = 8$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

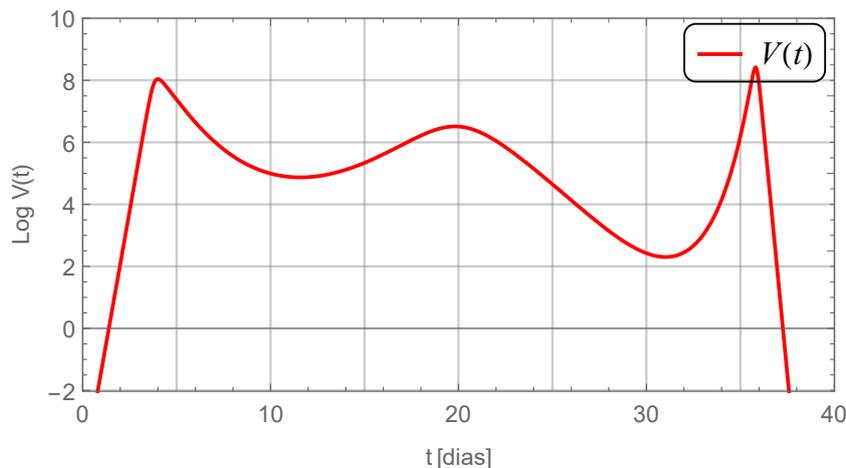
- (b) **Ativação no nono dia:** $\mu = 9$. Na Figura 5.16 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no nono dia, a carga viral apresenta um segundo e terceiro pico, ligeiramente mais alto que o segundo, é uma situação complicada do quadro de tempestade de citocinas, mas se recupera da COVID-19, no 38º dia.
- (c) **Ativação no décimo dia:** $\mu = 10$. Na Figura 5.17 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo dia, a carga viral apresenta uma queda próximo ao 31º dia, porém as citocinas pró-inflamatória (IL-6), é abundante e o leva para formar um pico maior que o primeiro, mas se recupera da COVID-19, no 37º dia.

Figura 5.16: (b) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 9º dia, $\mu = 9$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

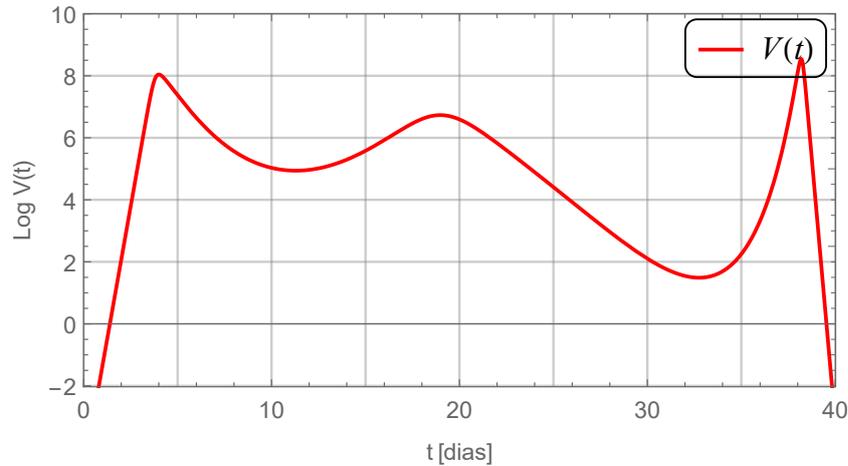
Figura 5.17: (c) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 10º dia, $\mu = 10$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

- (d) **Ativação no décimo primeiro dia:** $\mu = 11$. Na Figura 5.18 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo primeiro dia, a carga viral apresenta uma queda próximo ao 33º dia, porém as citocinas pró-inflamatória (IL-6), é abundante e o leva para formar um pico maior que o primeiro, mas se recupera da COVID-19, no 39º dia.
- (e) **Ativação no décimo segundo dia:** $\mu = 12$. Na Figura 5.19 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo segundo dia, a carga viral apresenta uma queda próximo ao 33º dia, porém as citocinas pró-inflamatória (IL-6), é abundante e o leva para formar um pico maior que o primeiro, mas parece se recuperar

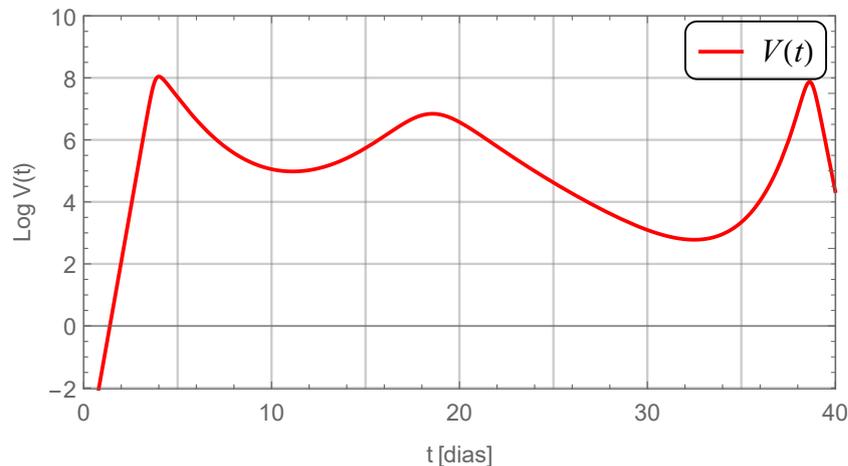
Figura 5.18: (d) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 11º dia, $\mu = 11$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

da COVID-19, no 41º dia (esta última conclusão é uma suposição, pois a predição fecha no 40º dia, após início dos sintomas). Mas, se não se recupera entra em um quadro clínico crítico da COVID-19.

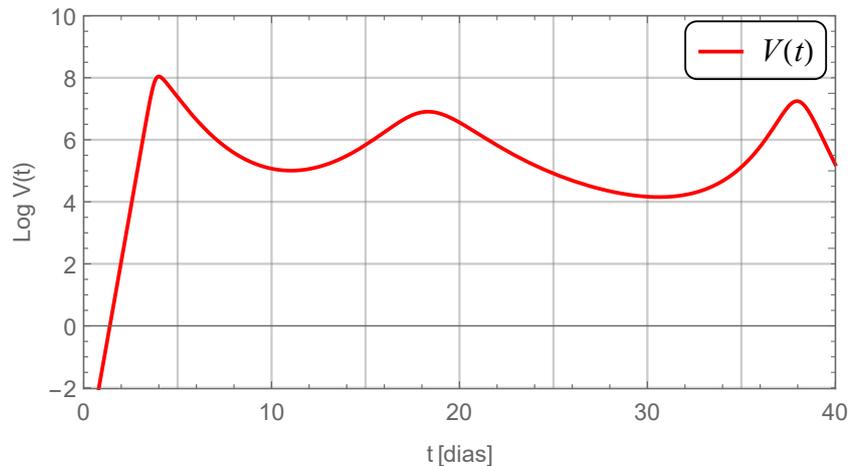
Figura 5.19: (e) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 12º dia, $\mu = 12$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

(f) Ativação no décimo terceiro dia: $\mu = 13$. Na Figura 5.20 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo terceiro dia, a carga viral apresenta parece oscilar, e o paciente entra em quadro clínico crítico da COVID-19. Existe possibilidade de óbito do paciente, após 40 dias desde o início dos sintomas.

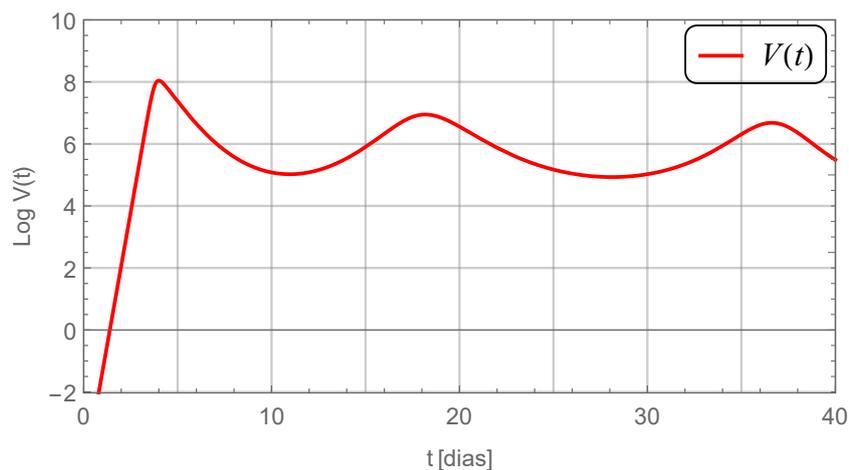
Figura 5.20: (f) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 13º dia, $\mu = 13$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

- (g) **Ativação no décimo quarto dia:** $\mu = 14$. Na Figura 5.21 observamos que o fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo quarto dia, a carga viral oscila, ao longo dos dias, de forma menos intensa e o paciente apresenta um quadro clínico crítico da COVID-19. Após 40 dias, desde o início dos sintomas, possivelmente, este seja um caso de óbito.

Figura 5.21: (g) O perfil da carga viral $V(t)$: Sistema Imune adaptativo ativado no 14º dia, $\mu = 14$ (Modelo 3).

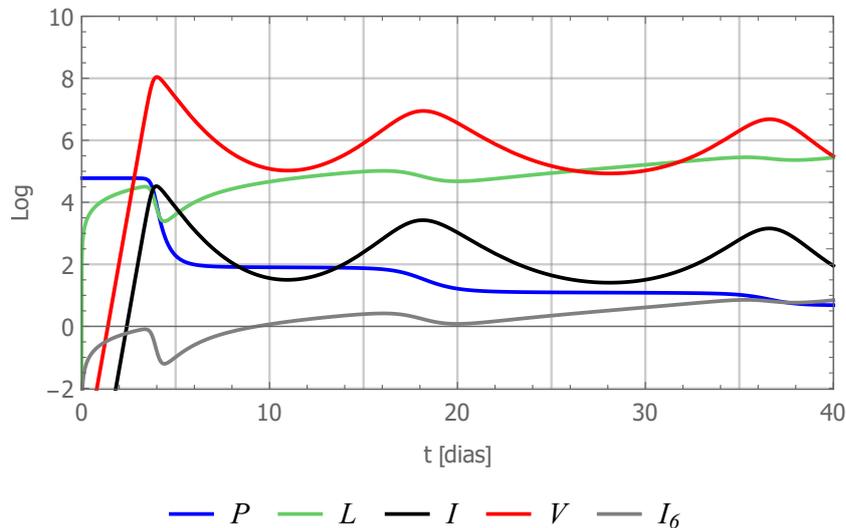


Fonte: O autor (2022).

5.3.5 Todas as Variáveis

Na Figura 5.22, apresentamos a dinâmica temporal de todas as variáveis envolvidas no Problema 2; A dinâmica inicia-se no primeiro dia dos sintomas e termina no 40º dia. A ativação do sistema imune adaptativo é no dia 14. Nele, observa-se que os pneumócitos (P), no quarto dia, sofrem uma queda brusca de sua densidade, e não conseguem manter-se. A destruição deles é evidente apresentando uma queda significativa ao longo dos 40 dias. Os linfócitos (L) tem um súbito crescimento nos primeiros quatro dias, logo sofre uma queda e, logo, aumenta paulatinamente sua densidade ao longo dos 40 dias, ou seja, não há mais controle de sua ativação. As células infectadas, compreendidos pelos pneumócitos e linfócitos (I), têm o mesmo comportamento da carga viral, porém em uma escala menor. A carga viral (V), como explicado no Item (g), não decresce mais ao longo dos 40 dias. E, finalmente, a Interleucina 6 (I_6) é secretada desorganizadamente pelos linfócitos, pois eles crescem sem parar, intensificando a tempestade de citocinas.

Figura 5.22: Os perfis das variáveis P, L, I, V e I_6 com $\sigma = 85$ e $\mu = 14$ (Modelo 3).



Fonte: O autor (2022).

6 Considerações Finais

Esse trabalho foi desenvolvido com intuito de apresentar simulações numéricas que nos mostram o comportamento temporal viral da infecção do SARS-CoV-2 no trato respiratório inferior. A importância de compreender esses mecanismos de ação do vírus, bem como a ação do sistema imunológico, nos trás evidências de como desenvolver estratégias de tratamento para combater a doença COVID-19.

O modelo demonstra que para o controle da infecção, para que pacientes não evoluam para casos graves da doença, é preciso uma resposta mais rápida do sistema imune adaptativo, a soroconversão. Se a soroconversão surge mais tardiamente, será gerada uma persistência viral prolongada.

A motivação da escolha desse tema foi o fato de ser um tema real, que desperta bastante interesse. A integração de Matemática e Biologia nos mostra que cada vez mais as perguntas do mundo biológico estão sendo respondidas através do universo matemático.

Por fim, ressaltamos a importância dos modelos matemáticos para resolução de problemas da vida real. É através desses modelos que buscamos evidências melhores para embasar na tomada de decisões. Os modelos matemáticos sugerem uma aproximação da realidade, não a descrição dela. Destacamos que, neste trabalho, a ideia base foi do artigo WANG *et al.* (2020), onde foram considerados dados de pacientes da Alemanha, mas o Modelo 3 (o qual modela o Problema 2) mostrou maiores informações do comportamento dinâmico do SARS-CoV-2 em pacientes que apresentam um quadro clínico grave ou crítico da COVID-19. Este modelo mostrou que é possível fazer alterações, tanto no número de variáveis independentes (por tal aumento no número de equações), quanto ao número de parâmetros para que, dessa forma, possa ser utilizado em outras populações.

Referências

- [1] AGONDI, R. C.; AUN, M. V.; GIAVINA-BIANCHI, P. COVID-19, Enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxicloroquina. *ASBAI*, 4(1), 138-140, 2020.
<https://doi.org/10.5935/2526-5393.20200018>
- [2] BASSANEZI, Rodney Carlos. Equações diferenciais ordinárias: um curso introdutório. Coleção BCeT-UFABC Textos Didáticos, 2011.
https://www.researchgate.net/publication/256325903_Equacoes_Diferenciais_Ordinarias_Um_curso_introdutorio/link/0c9605224f9ef0cd22000000/download
- [3] BASSANEZI, Rodney Carlos. Modelagem matemática: teoria e prática. São Paulo: Contexto, 2015.
<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/25315/1/Modelagem%20Matem%C3%A1tica.pdf>
- [4] BLACK, J. G. *et al.* Microbiologia: fundamentos e perspectivas/Jacqueline G. Black, Laura J. Black; Revisão Técnica Roberto Lima; Tradução Patricia Lydie. - 10. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- [5] BORGES, A. A.; SUZUKAWA, A. A.; ZANLUCA, C.; SANTOS, C. N. D. dos. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRAL-NETTO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. Salvador: Edufba, 2020. v. 1.
<https://doi.org/10.9771/9786556300443.002>
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Coronavírus: Sintomas. Brasília, 2021.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>
- [7] BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C.; MEADE, D. B. Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno. 11ª Ed., RJ: LTC, 2020.
- [8] CEVIK, M. *et al.* Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, 371, 1-6, 2020.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>
- [9] CONASS. Guia Orientador para o enfrentamento da pandemia Covid-19 na Rede de Atenção à Saúde, 4ª Ed., 5 de maio de 2021.
<https://www.conass.org.br/biblioteca/download/7996/>

- [10] CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário: parte I. fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 434-447, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042010000400008>
- [11] FENG, Z. *et al.* The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv: preprint*, 1-18, 2020.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
- [12] FORTE, Wilma Carvalho Neves. *Imunologia: do básico ao aplicado*/Wilma Carvalho Neves Forte. 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
- [13] LEONEL, Carla. *Causas e sintomas do edema pulmonar*. Medicina: Mitos e Verdades, 2018.
<https://www.medicinamitoseverdades.com.br/blog/causas-e-sintomas-do-edema-pulmonar> Acesso em: 4 de abril de 2022.
- [14] LIMA, Maria. A química dos saneantes em tempos de covid-19: você sabe como isso funciona? *Química Nova*, Vol. 43, No. 5, 668-678, 2020.
<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170552>
- [15] LOPES, A. J., *et al.* Mecanismos de defesa do aparelho respiratório. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, UERJ, 10-19, dezembro, 2010.
https://bjhbs.hupe.uerj.br/WebRoot/pdf/157_pt.pdf
- [16] MAGSCAN: MEDICINA E SAÏDE. (org.). Covid-19: como funciona o teste de anticorpos IGG e IGM?
<https://magscan.com.br/blog/covid-19-como-funciona-o-teste-de-anticorpos> Acesso em: 30 maio 2022.
- [17] MANCERA, P. *Matemática para Ciências Biológicas: Um estudo introdutório através de programas de álgebra computacional*. 2002.
<https://www.esalq.usp.br/departamentos/leb/aulas/lce164/MODMAT.pdf> Acesso em: 22 maio 2022.
- [18] NAPOLEÃO, Rafaela *et al.* COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 5, maio, 2021.
- [19] REIS, R. F. *et al.* A Validated Mathematical Model of the Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. *Front. Mol. Biosci.* 8:639423, 1-13, 2021.
<http://doi.org/10.3389/fmolb.2021.639423>
- [20] SEGO, T. J. *et al.* A Multiscale Multicellular Spatiotemporal Model of Local Influenza Infection and Immune Response. *BioRxiv*, 1-31, 2021.
<https://doi.org/10.1101/2021.02.20.432089>
- [21] UFRGS (Rio Grande do Sul) (org.). Você sabe o que é um vírus? 2020. Ng Haig They. <https://www.ufrgs.br/microbiologando/voce-sabe-o-que-e-um-virus/> Acesso em: 20 mar. 2022.

-
- [22] VOUTOURI, C. *et al.* In silico dynamics of COVID-19 phenotypes for optimizing clinical management. *PNAS*, 118, 1-8, 2021.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2021642118>
- [23] WANG, S. *et al.* Modeling the viral dynamics of SARS-CoV-2 infection. *Mathematical Biosciences*, 328, 1-12, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108438>
- [24] WEST, John B. Fisiopatologia pulmonar: princípios básicos. John B. West; tradução: André Garcia Islabão, Edison Moraes Rodrigues Filho; revisão técnica: Marcelo Basso Gazzana. - 8. ed. - Dados eletrônicos. - Porto Alegre: Artmed, 2014.