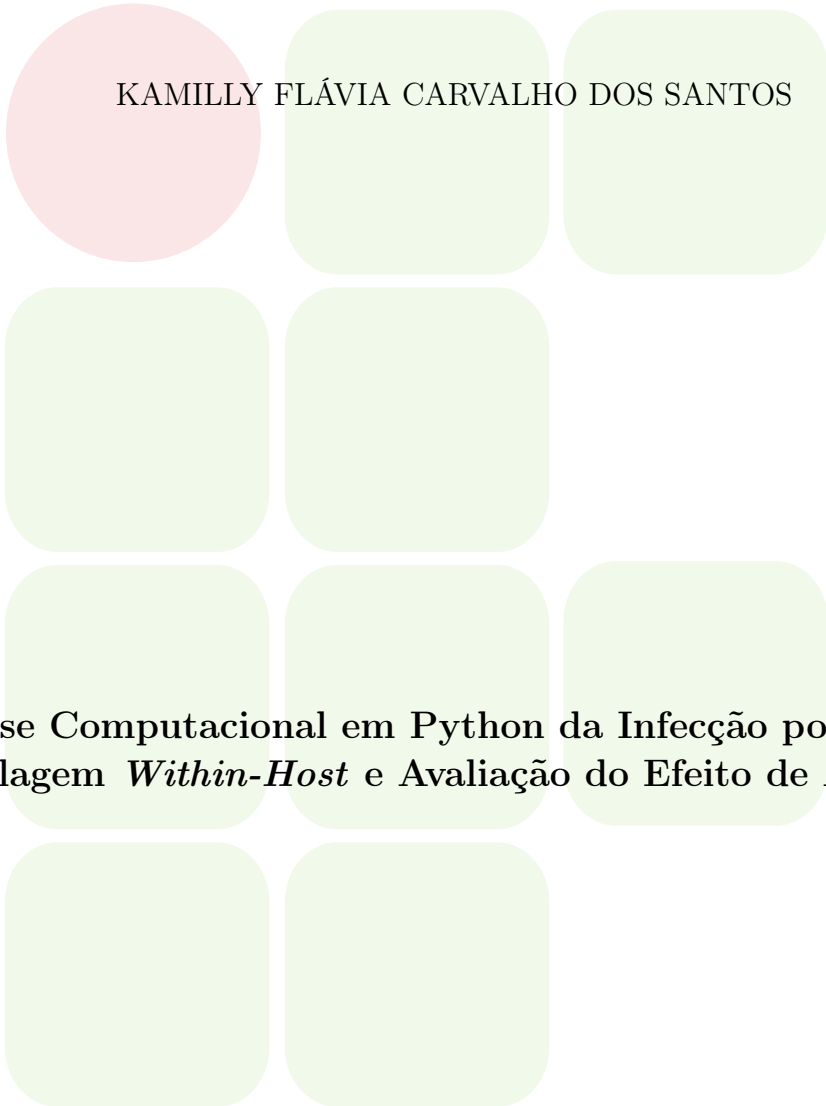


INSTITUTO FEDERAL DA PARAÍBA  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE BACHARELADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA



KAMILLY FLÁVIA CARVALHO DOS SANTOS

**Análise Computacional em Python da Infecção por Dengue:  
Modelagem *Within-Host* e Avaliação do Efeito de Antivirais**

João Pessoa  
2025

KAMILLY FLÁVIA CARVALHO DOS SANTOS

**Análise Computacional em Python da Infecção por Dengue:  
Modelagem *Within-Host* e Avaliação do Efeito de Antivirais**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso de Bacharelado em Engenharia Elétrica do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Engenheira Eletricista.

Orientador: Dr. Carlos Danilo Miranda  
Regis

João Pessoa  
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP  
Biblioteca Nilo Peçanha – IFPB, *campus* João Pessoa

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S237a | <p>Santos, Kamilly Flávia Carvalho dos.</p> <p>Análise computacional em Python da infecção por dengue: modelagem Within-Host e avaliação do efeito de antivirais / Kamilly Flávia Carvalho dos Santos. – 2025.</p> <p>49 f. : il.</p> <p>TCC (Graduação em Engenharia Elétrica) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba – IFPB / Coordenação de Engenharia Elétrica.</p> <p>Orientador: Dr. Carlos Danilo Miranda Regis.</p> <p>1. Python. 2. Tratamento antivirais. 3. Virologia da dengue I.</p> <p>Título.</p> <p>CDU 004.43</p> |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL E TECNOLÓGICA  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**KAMILLY FLÁVIA CARVALHO DOS SANTOS**

**20201610004**

**“ANÁLISE COMPUTACIONAL EM PYTHON DA INFECÇÃO POR DENGUE: MODELAGEM WITHIN-HOST  
E AVALIAÇÃO DO EFEITO DE ANTIVIRAIS”**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso Superior de Bacharelado em Engenharia Elétrica do Instituto Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Engenheira Eletricista.

Trabalho aprovado pela banca examinadora em 29 de agosto de 2025.

**BANCA EXAMINADORA:**

*(assinaturas eletrônicas via SUAP)*

**Dr. CARLOS DANILO MIRANDA REGIS**

IFPB (Orientador)

**Dra. SUZETE ELIDA NOBREGA CORREIA**

IFPB (Examinadora)

**Dra. MARIA ANGÉLICA RAMOS DA SILVA**

IFPB (Examinadora)

Documento assinado eletronicamente por:

- **Carlos Danilo Miranda Regis**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 01/09/2025 17:42:36.
- **Suzete Elida Nobrega Correia**, PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 03/09/2025 07:53:32.
- **Maria Angelica Ramos da Silva** PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO, em 03/09/2025 09:58:14.

Este documento foi emitido pelo SUAP em 01/09/2025. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifpb.edu.br/autenticar-documento/> e forneça os dados abaixo:

Código 757962

Verificador: 9dcb85dd39

Código de Autenticação:



Av. Primeiro de Maio, 720, Jaguaribe, JOÃO PESSOA / PB, CEP 58015-435  
<http://ifpb.edu.br> - (83) 3612-1200

## Agradecimentos

À minha família, por ser a base de tudo o que foi construído até aqui e por celebrar comigo cada pequena e grande conquista. Um agradecimento especial as minhas irmãs e à minha mãe, Katyanne Carvalho, por todo o amor, incentivo e apoio — por cada almoço/lanche preparado nos dias em que a correria do tempo não me permitia parar, e por todas as vezes em que me acordou para guardar os cadernos e o notebook nas noites em que adormeci estudando. Ao meu pai, Josias Cavalcante, por me apoiar desde o início na decisão de seguir uma carreira em Engenharia Elétrica.

Ao Igor Stefan, pelo amor, carinho, apoio e incentivo diário, por escutar todos meus desabafos e oferecer consolo, por aproveitar cada momento livre ao meu lado e pelos conselhos e conversas, mesmo quando acabavam se transformando em sessões de estudo.

Aos meus amigos Cecília Vilaça, Waléska, Deivid, Glênio, Matheus, Iury, Arthur, João Neto, João Vitor, Danilo, Filipe Rodrigues e Felipe Targino que, ao longo desses cinco anos de graduação, foram companheiros tanto nas disciplinas quanto fora do ambiente acadêmico. Sou grata por todas as risadas, comemorações, apoio e parceria que tornaram essa jornada mais leve.

A todos do Ramo IEEE IFPB-JP e do WIE (Women in Engineering), que representaram uma etapa de grande importância na minha vida acadêmica. Foram anos de dedicação a esse grupo, nos quais pude aprender a ser líder, a passar meu conhecimento e a crescer junto com meus colegas.

Aos professores Suzete Élide, Jefferson Costa, Paulo Ixtânio, Michel Dias, Gustavo Cavalcante e Lincoln Machado que tiveram grande importância durante a minha graduação, proporcionando diversos ensinamentos e oportunidades de desenvolvimento, tanto na pesquisa quanto nas disciplinas. Destaco o professor Alfredo Gomes, cujo incentivo e apoio foram essenciais para a conquista da bolsa de estudos da AP-S IEEE, um marco importante em minha jornada.

Ao meu orientador Danilo Regis, meu sincero agradecimento por ter acreditado em mim e me convidado a fazer parte do GPDS (Grupo de Processamento Digital de Sinais). Nesse grupo pude amadurecer e me desenvolver bastante como pesquisadora e um dos resultados dessa caminhada foi este TCC. Sou grata por sempre acreditar no meu potencial, por todos os ensinamentos, conversas, conselhos e compreensão quando eu precisei.

*“Mesmo que a vida possa parecer difícil, sempre  
há algo que você pode fazer e ser bem-sucedido.  
O importante é não desistir.”*

*“However difficult life may seem, there is  
always something you can do and succeed at.  
It matters that you don't just give up.”*

*(Stephen Hawking)*

## RESUMO

A dengue é uma doença viral transmitida pela picada de mosquitos infectados pertencentes ao gênero *Aedes*, tendo como principal agente transmissor o *Aedes aegypti*. Essa doença é um problema de saúde pública significativo que pode se manifestar com uma variedade de sintomas, desde uma doença febril leve (dengue clássica) até condições que podem ser fatais. Atualmente, o tratamento da dengue consiste no alívio dos sintomas com recomendações como repouso, hidratação e uso de analgésicos. No entanto, o desenvolvimento de tratamentos antivirais representa uma alternativa promissora para o controle da doença, pois atuam diretamente no combate à infecção viral no organismo, em vez de apenas gerenciar os sintomas. Nesse âmbito, a aplicação de ferramentas computacionais, que utilizam modelos matemáticos de infecções virais com Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), é fundamental para a avaliação de potenciais antivirais. Isso porque permite simular e prever o impacto do tratamento no comportamento do vírus e do sistema imune. A partir disso, este trabalho propõe a implementação computacional em Python de modelos matemáticos que representam diferentes mecanismos de ação antiviral na dinâmica da infecção pelo vírus da dengue, utilizando uma abordagem *within-host* (dentro do organismo). Para tal, três parâmetros ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ), que representam modelos de ação distintos, são adicionados ao modelo da infecção da dengue existente na literatura. Os resultados obtidos sugerem que quanto mais cedo o tratamento é iniciado após a infecção, mais eficaz ele é no seu controle. Também, foi possível concluir que para reduzir a carga viral, o antiviral  $\rho$  é o mais indicado. Se o objetivo principal for preservar a população de Linfócitos T e acentuar a eliminação das células infectadas, o antiviral  $\xi$  é o mais indicado. Por fim, como perspectivas para trabalhos futuros, sugere-se a avaliação do efeito de terapias antivirais combinadas e aplicação da metodologia para modelos que contemplem uma resposta imune mais completa.

**Palavras-chave:** Dengue. Tratamento antivirais. Modelo matemático. Python.



## ABSTRACT

Dengue is a viral disease transmitted by the bite of infected mosquitoes of the *Aedes* species, with *Aedes aegypti* being the main vector. This disease is a significant public health problem that can manifest with a variety of symptoms, ranging from a mild febrile illness (classic dengue) to potentially fatal conditions. Currently, dengue treatment consists of symptom relief with recommendations such as rest, hydration, and the use of painkiller. However, the development of antiviral treatments represents a promising alternative for disease control, as they act directly to combat the viral infection in the body instead of just managing the symptoms. The application of computational tools that use mathematical models of viral infections with Ordinary Differential Equations (ODEs) is essential for evaluating potential antivirals. It allows for simulating and predicting the impact of treatment on the behavior of the virus and the immune system. The present work proposes a computational implementation in Python of mathematical models that represent different antiviral mechanisms of action in the dynamics of dengue virus infection, using a within-host approach. For this purpose, three parameters ( $\rho$ ,  $\xi$  and  $\psi$ ), which represent distinct action models, are added to a dengue infection model from the literature. The results obtained suggest that the earlier the treatment is initiated after infection, the more effective it is in controlling the infection. It was also possible to conclude that to reduce the viral load, the antiviral  $\rho$  is the most suitable. If the main objective is to preserve the T-cell population and enhance the elimination of infected cells, the antiviral  $\xi$  is the most suitable. Finally, as perspectives for future work, it is suggested to evaluate the effect of combined antiviral therapies and to apply the methodology to models that include a more complete immune response.

**Keywords:** *Dengue. Antiviral treatment. Mathematical model. Python.*

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Estrutura do vírus da dengue. . . . .                                                                                                                               | 16 |
| Figura 2 – Sorotipos do vírus da dengue e sua presença no Brasil. . . . .                                                                                                      | 17 |
| Figura 3 – Planta <i>Distictella elongata</i> . . . . .                                                                                                                        | 23 |
| Figura 4 – Exemplo de curvas dose-resposta em formato sigmoide. . . . .                                                                                                        | 24 |
| Figura 5 – Ilustração da populações consideradas no modelo de infecção pelo DENV. . . . .                                                                                      | 27 |
| Figura 6 – Diagrama de blocos da rotina principal do código desenvolvido. . . . .                                                                                              | 33 |
| Figura 7 – Gráfico das populações sem os antivirais: (a) Monócitos suscetíveis; (b) Monócitos infectados; (c) Partículas virais e (d) Linfócitos T. . . . .                    | 34 |
| Figura 8 – Gráfico do comportamento do antiviral. . . . .                                                                                                                      | 35 |
| Figura 9 – Gráfico da sensibilidade das populações aos três antivirais: (a) Monócitos suscetíveis; (b) Monócitos infectados; (c) Partículas virais e (d) Linfócitos T. . . . . | 36 |
| Figura 10 – População de monócitos suscetíveis comparando sem e com administração dos antivirais. . . . .                                                                      | 38 |
| Figura 11 – População de monócitos infectados comparando sem e com administração dos antivirais. . . . .                                                                       | 39 |
| Figura 12 – População viral comparando sem e com administração dos antivirais. . . . .                                                                                         | 40 |
| Figura 13 – População de Linfócitos T comparando sem e com administração dos antivirais. . . . .                                                                               | 41 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Parâmetros utilizados nas equações da dinâmica populacional. . . . . | 30 |
| Tabela 2 – Valores iniciais das populações. . . . .                             | 31 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DENV Vírus da Dengue

EDOs Equações Diferenciais Ordinárias

FHD Febre Hemorrágica da Dengue

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

IS Índice de Seletividade

OMS Organização Mundial da Saúde

RDA Realce Dependente de Anticorpos

RK4 Runge-Kutta de 4ª Ordem

RNA Ácido Ribonucleico

SCD Síndrome do Choque da Dengue

# SUMÁRIO

|              |                                                                              |           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>                                                  | <b>12</b> |
| 1.1          | Justificativa . . . . .                                                      | 13        |
| 1.2          | Objetivos . . . . .                                                          | 14        |
| <b>1.2.1</b> | <b>Objetivo Geral . . . . .</b>                                              | <b>14</b> |
| <b>1.2.2</b> | <b>Objetivos Específicos . . . . .</b>                                       | <b>14</b> |
| 1.3          | Estrutura do Trabalho . . . . .                                              | 14        |
| <b>2</b>     | <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . . .</b>                                       | <b>16</b> |
| 2.1          | Virologia da Dengue . . . . .                                                | 16        |
| 2.2          | Resposta Imune . . . . .                                                     | 18        |
| <b>2.2.1</b> | <b>Monócitos . . . . .</b>                                                   | <b>18</b> |
| <b>2.2.2</b> | <b>Linfócitos T . . . . .</b>                                                | <b>19</b> |
| 2.3          | Modelagem <i>Within-Host</i> de Infecções Virais . . . . .                   | 19        |
| 2.4          | Antivirais e Intervenções . . . . .                                          | 22        |
| <b>2.4.1</b> | <b>Curva Dose-resposta . . . . .</b>                                         | <b>24</b> |
| <b>3</b>     | <b>METODOLOGIA . . . . .</b>                                                 | <b>26</b> |
| 3.1          | Modelo Matemático da Dengue . . . . .                                        | 26        |
| 3.2          | Modelo de Ação dos Antivirais . . . . .                                      | 27        |
| <b>3.2.1</b> | <b>Antiviral <math>\rho</math> . . . . .</b>                                 | <b>28</b> |
| <b>3.2.2</b> | <b>Antiviral <math>\xi</math> . . . . .</b>                                  | <b>28</b> |
| <b>3.2.3</b> | <b>Antiviral <math>\psi</math> . . . . .</b>                                 | <b>29</b> |
| 3.3          | Solução Matemática . . . . .                                                 | 29        |
| 3.4          | Parâmetros e Condições Iniciais . . . . .                                    | 30        |
| 3.5          | Implementação Computacional . . . . .                                        | 31        |
| <b>3.5.1</b> | <b>Bibliotecas . . . . .</b>                                                 | <b>31</b> |
| <b>3.5.2</b> | <b>Estrutura de Arquivo . . . . .</b>                                        | <b>31</b> |
| <b>3.5.3</b> | <b>Simulações . . . . .</b>                                                  | <b>32</b> |
| 3.5.3.1      | Simulação do modelo sem antiviral . . . . .                                  | 32        |
| 3.5.3.2      | Simulação da curva do comportamento dos antivirais . . . . .                 | 32        |
| 3.5.3.3      | Simulação da sensibilidade do modelo aos antivirais . . . . .                | 32        |
| 3.5.3.4      | Simulação do modelo variando o dia da administração dos antivirais . . . . . | 33        |
| <b>3.5.4</b> | <b>Rotina Principal . . . . .</b>                                            | <b>33</b> |
| <b>4</b>     | <b>RESULTADOS . . . . .</b>                                                  | <b>34</b> |
| 4.1          | Dinâmica das Populações Sem Intervenção Antiviral . . . . .                  | 34        |

|       |                                                                          |           |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2   | Comportamento do Composto do Antiviral . . . . .                         | 35        |
| 4.3   | Sensibilidade das Populações à Ação Antiviral . . . . .                  | 36        |
| 4.4   | Comparação das Populações Com e Sem Intervenção Antiviral . . . . .      | 37        |
| 4.5   | Discussões . . . . .                                                     | 42        |
| 4.5.1 | <b>Administração Precoce dos Antivirais . . . . .</b>                    | <b>42</b> |
| 4.5.2 | <b>Administração dos Antivirais Após o Pico da Carga Viral . . . . .</b> | <b>43</b> |
| 5     | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS . . . . .</b>                                    | <b>45</b> |
|       | <b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>                                             | <b>46</b> |

# 1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença viral transmitida pela picada de mosquitos infectados pertencentes ao gênero *Aedes*, tendo como principal agente transmissor o *Aedes aegypti*. Esses mosquitos são prevalentes em áreas urbanas, principalmente em regiões tropicais e subtropicais onde a doença é endêmica, ou seja, ocorre de forma constante (ANUMANTHAN; SAHAY; MERGIA, 2025).

Causada pelo vírus da dengue (DENV), essa doença é um problema de saúde pública significativo que pode se manifestar com uma variedade de sintomas, desde uma doença febril leve (dengue clássica) até condições que podem ser fatais, como a febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome do choque da dengue (SCD) (SINGH et al., 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a dengue como uma das mais importantes doenças virais transmitidas por mosquitos, afetando mais da metade da população global. Em 2023, essa doença atingiu um recorde histórico, impactando mais de 80 países em todas as regiões da OMS. Houve um total de mais de 6,5 milhões de casos e mais de 7.300 mortes relacionadas à doença globalmente. Somente na Região das Américas, foram reportados 4,5 milhões de casos e 2.300 óbitos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2024).

No Brasil, a combinação de um mosquito transmissor bem adaptado ao ambiente urbano, um clima favorável e desafios socioeconômicos e de infraestrutura fazem com que a dengue seja uma doença com presença constante. Embora ocorram picos epidêmicos em certas épocas ou regiões, a doença nunca desaparece completamente. Até o final de julho de 2024, foram notificados 275.000 casos de dengue no país, refletindo um aumento considerável em relação aos anos precedentes, evidenciando a necessidade de medidas eficazes de controle dessa doença (SILVA et al., 2025).

Atualmente, o tratamento da dengue consiste no alívio dos sintomas com recomendações como repouso, hidratação e uso de analgésicos. No entanto, o desenvolvimento de tratamentos antivirais representa uma alternativa promissora para o controle da doença, pois atuam diretamente no combate à infecção viral no organismo em vez de apenas gerenciar os sintomas. Esses tratamentos podem atuar inibindo a entrada do vírus na célula-alvo, inativando o vírus ou visando estágios da replicação viral (LEE; WU; POH, 2023).

Embora ainda não haja um medicamento antiviral clinicamente aprovado para combater o DENV, vários tratamentos têm sido investigados, com diversos estudos em andamento em todo o mundo, inclusive no Brasil (BENINI et al., 2024). Nesse âmbito, a

aplicação de ferramentas computacionais, que utilizam modelos matemáticos da infecção *within-host* (dentro do organismo) com Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs), é fundamental para a avaliação de potenciais antivirais. Isso porque permite simular e prever o impacto do tratamento no comportamento do vírus e do sistema imune (DING et al., 2024).

A aplicação desses modelos permite avaliar os efeitos de medicamentos na infecção, o que reduz a necessidade de testar cada composto em experimentos laboratoriais, apenas os mais promissores. Ao simular a dinâmica da infecção e a ação do antiviral, é possível identificar os compostos com maior potencial, aumentando significativamente a taxa de sucesso no desenvolvimento de medicamentos eficazes contra o DENV. Essa abordagem minimiza, assim, os altos custos financeiros e de tempo inerentes aos testes pré-clínicos (BROGI et al., 2020; ZITZMANN; KADERALI, 2018).

## 1.1 Justificativa

A dengue continua a ser uma grave ameaça global à saúde pública devido à complexidade da infecção e à ausência de tratamentos antivirais específicos (SILVA et al., 2025). Por tal motivo, é de vital importância compreender a dinâmica das populações celulares envolvidas no processo de infecção pelo vírus dengue e as estratégias para combatê-lo.

Nesse cenário, a modelagem matemática, associada a ferramentas computacionais, forma uma abordagem complementar para compreender a infecção viral e acelerar o desenvolvimento de terapias contra a dengue. Com base em EDOs, é possível simular e prever como diferentes intervenções podem afetar a dinâmica da infecção. Essa abordagem facilita a seleção e otimização de candidatos a antivirais, tornando o processo mais eficiente (ADIGA et al., 2020).

Na literatura, existem algumas pesquisas nesse âmbito, como os estudos de Zitzmann e Kaderali (2018), Clapham et al. (2014) e Sasmal, Dong e Takeuchi (2017). No entanto, a maioria desses estudos não considera o comportamento dinâmico dos medicamentos ou baseia-se em dados de um antiviral desenvolvido especificamente para combater o DENV.

Com base nisso, esta pesquisa propõe a implementação computacional em Python de modelos matemáticos que representam diferentes mecanismos de ação antiviral na dinâmica da infecção pelo vírus da dengue, utilizando uma abordagem *within-host*. Para tal, três parâmetros ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ), que representam modelos de ação distintos, são adicionados ao modelo da infecção da dengue da literatura. Os valores desses parâmetros de ação antiviral são determinados pela aplicação do modelo logístico de 4 parâmetros, utilizando dados de um composto testado contra o DENV.

Sendo assim, esta pesquisa pode contribuir para avaliar o potencial terapêutico de



antivirais de forma computacional, oferecendo uma compreensão mais aprofundada sobre o efeito dos tratamentos antivirais no combate ao DENV, o que pode guiar o desenvolvimento de novos medicamentos e estratégias terapêuticas.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e implementar computacionalmente em Python modelos matemáticos *within-host* para descrever a ação de tratamentos antivirais na dinâmica da infecção pelo vírus da dengue, visando avaliar o impacto de diferentes estratégias.

### 1.2.2 Objetivos Específicos

- Adotar um modelo matemático, baseado em EDOs, que descreva a interação entre o vírus da dengue, as células suscetíveis, as células infectadas e a resposta imune do organismo humano.
- Definir os parâmetros do modelo com base em dados disponíveis na literatura para garantir que as simulações representem um cenário biologicamente coerente.
- Definir uma curva de comportamento para as terapias antivirais e incorporar o efeito ao modelo, simulando diferentes cenários de tratamento (variação na ação e tempo de início da terapia) para analisar o impacto na dinâmica da infecção.
- Implementar o modelo em linguagem Python para a solução do sistema de EDOs e utilização bibliotecas gráficas para a visualização dos resultados.
- Analisar os gráficos gerados e interpretar os resultados para determinar as condições em que o tratamento antiviral se mostra mais eficaz na redução da carga viral e na população de células infectadas.

## 1.3 Estrutura do Trabalho

A seguir, este trabalho aborda a fundamentação teórica no Capítulo 2, onde são revisados os conceitos essenciais sobre a virologia da dengue, a resposta imune do organismo, os princípios da modelagem matemática *within-host* para infecções virais e as estratégias de intervenção com antivirais.

A metodologia empregada está detalha no Capítulo 3. Nesta seção, é descrito o modelo matemático da dengue e o modelo de ação para as três terapias antivirais ( $\rho$ ,  $\psi$  e  $\xi$ ) analisadas. Adicionalmente, são apresentados os parâmetros e condições iniciais utilizados e os detalhes da implementação computacional.

No Capítulo 4, são expostos e discutidos os resultados do estudo, com as simulações gráficas da dinâmica da infecção e o uso dos antivirais. Por fim, o Capítulo 5 apresenta as considerações finais, sintetizando os principais resultados obtidos, destacando as contribuições do trabalho e sugerindo direções para pesquisas futuras.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Para entender a dinâmica da infecção pelo vírus da dengue e como ela pode ser representada por um sistema de EDOs e os tratamentos antivirais, é essencial compreender diversos conceitos-chave. Este capítulo abordará a virologia da dengue, a resposta imune do organismo ao vírus, os princípios da modelagem matemática *within-host* para infecções virais e as estratégias de intervenção antiviral.

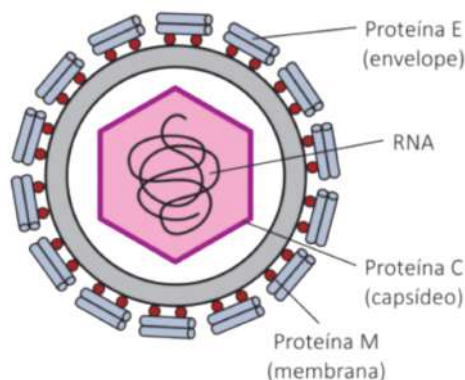
### 2.1 Virologia da Dengue

As arboviroses constituem um grupo de doenças causadas por vírus, cuja principal característica é a transmissão entre artrópodes e hospedeiros vertebrados, a exemplo do mosquito *Aedes aegypti* e os seres humanos. Dentre as famílias que englobam arbovírus, destaca-se a *Flaviviridae*, à qual pertence o vírus da dengue (DENV) (HARAPAN et al., 2020).

O vírus da dengue (DENV) apresenta uma geometria esférica, caracterizada por um envelope viral, com cerca de 40 a 50 nm de diâmetro. Internamente, esse vírus possui um genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva (o material genético pode ser diretamente traduzido pela célula hospedeira). Esse genoma é encapsulado por um nucleocapsídeo que exibe uma simetria icosaédrica, sendo pela proteína de capsídeo (C) (VALLE; PIMENTA; CUNHA, 2015).

Externamente, o vírus é envolto por uma bicamada lipídica. Esta membrana é funcionalmente integrada com duas classes de proteínas virais: as proteínas de membrana (M) e as proteínas do envelope (E). As proteínas do envelope (E) são as principais responsáveis pela interação com os receptores da célula hospedeira, desempenhando um papel fundamental no mecanismo de entrada viral (VALLE; PIMENTA; CUNHA, 2015). Todas

**Figura 1** – Estrutura do vírus da dengue.

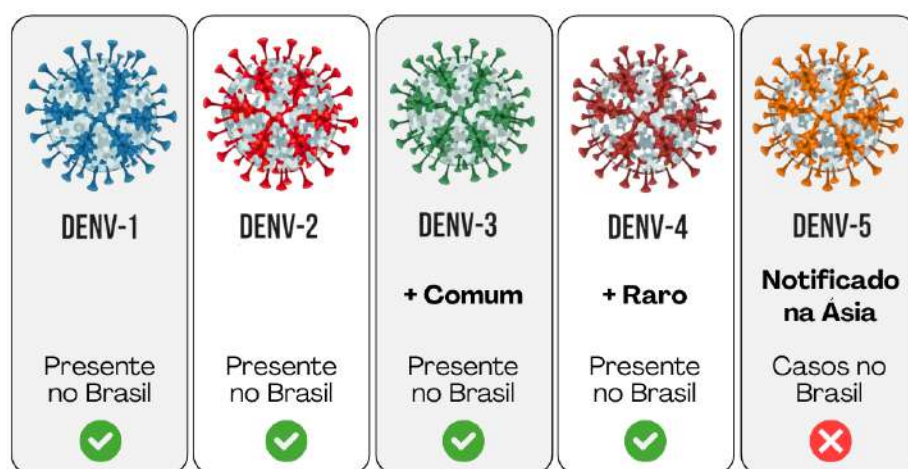


Fonte: Adaptada de Valle, Pimenta e Cunha (2015).

as estruturas citadas anteriormente podem ser vistas na Figura 1.

Além disso, o DENV possui quatro sorotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Um quinto sorotipo (DENV-5) foi notificado de modo isolado na Malásia, mas não há evidências de sua circulação em larga escala ou de surtos significativos. No Brasil, os quatro sorotipos principais estão em circulação (ver Figura 2), no entanto, a incidência varia de acordo com a região geográfica. Isso ocorre devido ao fato do país ter diferentes biomas, que podem ser mais ou menos favoráveis ao desenvolvimento do mosquito (SILVA et al., 2025).

**Figura 2** – Sorotipos do vírus da dengue e sua presença no Brasil.



Fonte: Elaboração própria baseada em HOSPITAL ESTADUAL BAURU - FAMESP (2017).

Algumas regiões do Brasil podem apresentar a circulação viral de mais de um sorotipo, o que amplia as chances de reinfeção, pois a infecção por um sorotipo confere imunidade permanente contra ele, mas não protege contra os outros (SILVA et al., 2025). Em vista disso, um indivíduo pode ser infectado por DENV até quatro vezes ao longo de sua vida, por diferentes sorotipos. Isso ocorre porque, apesar de compartilharem cerca de 65% de similaridade no código genético, são antígenicamente distintos (SARKER; DHAMA; GUPTA, 2023).

Os antígenos são moléculas presentes na superfície do vírus que são utilizadas pelo sistema imunológico para identificar um invasor e, então, montar uma resposta imune. Essa resposta envolve a produção de anticorpos e a ativação de células de defesa que são altamente específicos para os antígenos daquele sorotipo. Esses anticorpos se ligam aos antígenos, neutralizando o vírus e protegendo contra futuras infecções (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA (SBI), 2022; MCMICHAEL; CALLARD, 2019).

No caso do DENV, as diferenças antigênicas são suficientes para impedir a imunidade cruzada protetora vitalícia. Isso significa que a infecção por um sorotipo não confere imunidade eficaz e permanente contra os demais, permitindo infecções subsequentes por

sorotipos distintos (heterólogos). Ocorre apenas uma proteção parcial ou transitória contra os outros sorotipos (SARKER; DHAMA; GUPTA, 2023).

Em contrapartida, os anticorpos criados na primeira infecção podem facilitar a entrada viral em monócitos, em um processo conhecido como realce dependente de anticorpos (RDA), o qual está associado a uma maior probabilidade de desenvolvimento de estágios mais graves da dengue (SARKER; DHAMA; GUPTA, 2023). Considerando esses aspectos, a compreensão dos mecanismos da resposta imune desencadeada pelo DENV é fundamental e será abordada a seguir.

## 2.2 Resposta Imune

Após a picada de um mosquito infectado, a infecção pelo DENV se espalha rapidamente nas células da pele do hospedeiro, como os queratinócitos e as células de Langerhans. Em seguida, essas células infectadas migram para os linfonodos — pequenas estruturas em forma de feijão que fazem parte do sistema linfático, atuam como filtros do organismo e abrigam células imunes (DROLE et al., 2024).

Nesses locais, a infecção é amplificada para outros tipos de células-alvo, incluindo monócitos e macrófagos (DROLE et al., 2024). Essa disseminação inicial desencadeia fatores do hospedeiro que atuam em conjunto para combater a infecção, os quais serão discutidos nesta seção.

### 2.2.1 Monócitos

Os monócitos são um tipo de leucócito (glóbulo branco) que compõe o sistema imunológico, atuando na defesa do organismo contra invasores. Esse tipo de célula constitui uma população celular funcional e fenotipicamente heterogênea que podem diferir em sua biologia, origem e resposta (CASTILLO; URCUQUI-INCHIMA, 2018).

Durante um processo infeccioso viral, os monócitos migram da medula óssea para o sangue e, em seguida, para os tecidos infectados, onde combatem diretamente os vírus. Além disso, essas células também migram para os linfonodos e promovem a resposta imune adaptativa, por meio da produção de citocinas (moléculas sinalizadoras) e quimiocinas (moléculas que guiam a migração celular) para atrair os linfócitos B e T e células imunes para o local da infecção (DROLE et al., 2024; LOBO et al., 2014).

É importante destacar que os monócitos têm papel relevante tanto na proteção da dengue quanto na patogênese do vírus, sendo destacados como as principais células-alvo da infecção e amplificação do DENV (WAN et al., 2018).

Os monócitos são suscetíveis à infecção pelo vírus da dengue e a principal razão reside na presença de receptores específicos em sua superfície. O DENV utiliza esses receptores para se ligar à célula e iniciar o processo de entrada. Uma vez dentro do

monócito, o vírus utiliza as estruturas celulares para se replicar ativamente. Portanto, na infecção por DENV, os monócitos são as principais células-alvo (WONG et al., 2012; DASH et al., 2024).

### 2.2.2 Linfócitos T

Os linfócitos T (ou células T) são um tipo de leucócito e um dos principais componentes da resposta imune adaptativa, como citado anteriormente. Durante a infecção, essas células são capazes de memorizar um patógeno (como os vírus) após o primeiro contato e desenvolver uma resposta especializada em combater aquele antígeno. Por esse motivo são uma população importante ativada durante a infecção pelo DENV (DHOLE et al., 2024).

Nos últimos anos, as pesquisas têm focado em delinear o papel das células T na patologia do DENV (DHOLE et al., 2024). Evidências sugerem que as células T CD4+ (auxiliares) e CD8+ (citotóxicas) desempenham um papel importante no controle da infecção por DENV. A principal contribuição dessas células é a citotoxicidade dependente, que consiste em identificar e eliminar células do hospedeiras infectadas pelo vírus (SILVEIRA et al., 2018).

As células T CD4+ têm uma função mais diversa, desenvolvendo uma resposta eficiente de anticorpos em células B e ajudando as células T CD8+ a gerar respostas de memória. Também podem ter um efeito citotóxico, produzindo a citocina IFN- $\gamma$ . Essa citocina induz uma série de respostas antivirais nas células, além de inibir a replicação viral (MAPALAGAMAGE et al., 2022).

A ativação de linfócitos T CD8+ contribui para o dano citotóxico, produzindo, além do IFN- $\gamma$ , outras citocinas e proteínas que desencadeiam a apoptose (morte celular programada) das células infectadas. Embora desempenhem esse papel, sua principal função é imunoprotetora, atuando como a primeira linha de defesa durante a infecção aguda pelo vírus da dengue (MAPALAGAMAGE et al., 2022).

Sendo assim, tanto as células T CD4+ quanto as CD8+ desempenham um papel protetor contra a infecção por DENV, prevenindo a evolução da doença e facilitando a depuração viral (eliminação da infecção por completo) (KING; WEGMAN; ENDY, 2020).

## 2.3 Modelagem *Within-Host* de Infecções Virais

A infecção viral é um processo complexo que envolve a replicação do vírus, a resposta imune do hospedeiro e as interações moleculares e celulares. Para compreender a dinâmica dessas interações, a modelagem matemática *within-host* (dentro do organismo do hospedeiro) é uma ferramenta poderosa e complementar aos estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* (CIUPE; CONWAY, 2024).

A modelagem *within-host* consiste na formulação de sistemas de EDOs que descrevem a evolução no tempo das populações de células-alvo, células infectadas, partículas virais e componentes da resposta imune, como células T e anticorpos. Esses modelos permitem simular a dinâmica da infecção em um organismo, para descrever e/ou prever como o vírus se propaga e como o sistema imunológico reage (CIUPE; CONWAY, 2024; XU et al., 2024).

Os primeiros modelos matemáticos para compreender a infecção viral no hospedeiro foram desenvolvidos logo após a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a partir dos trabalhos de Nowak e May (1991). Adotando a dinâmica predador-presa como base, o modelo desenvolvido foi denominado *standard model* (modelo padrão) (CIUPE; CONWAY, 2024).

O modelo padrão da dinâmica viral descreve a propagação do vírus entre as células de um indivíduo infectado. Ele considera as interações entre as células-alvo (T), as células infectadas (I) e o vírus (V), conforme descrito na Equação 2.1. Esse modelo tem sido amplamente utilizado para descrever a dinâmica do HIV e também de outras infecções virais, como hepatite B e C, gripe, ebola, dengue, Zika e SARS-CoV-2 (CIUPE; CONWAY, 2024).

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda - dT - \beta TV, \\ \frac{dI}{dt} = \beta TV - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV. \end{cases} \quad (2.1)$$

O modelo padrão serviu de base para diversos estudos, que analisaram, entre outras coisas, os efeitos de tratamentos antivirais. Nuraini et al. (2009) formulou um modelo para a infecção viral da dengue no hospedeiro, considerando as populações  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $V(t)$  e  $Z(t)$ . Essas variáveis representam, respectivamente, as densidades de monócitos suscetíveis, monócitos infectados, partículas virais livres e células imunes em  $1\mu\text{l}$  de sangue no tempo  $t$ . O modelo resultante para essa dinâmica com resposta imunológica é dado por (Equação 2.2):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - \alpha S - aSV, \\ \frac{dI}{dt} = aSV - \beta_1 I - vIZ, \\ \frac{dV}{dt} = kI - \gamma V - aSV, \\ \frac{dZ}{dt} = c_1 I + dIZ - \delta Z. \end{cases} \quad (2.2)$$

Utilizando o modelo mais simples de dinâmica viral e imunológica elaborado por Nowak e May (2000), Clapham et al. (2014) descreveu o comportamento de quatro populações, sendo elas: vírus livres (v), células-alvo não infectadas (x), células-alvo infectadas (y) e uma resposta imune adaptativa (z). O modelo foi definido pelas seguintes EDOs:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A - \gamma x - \beta xv, \\ \frac{dy}{dt} = \beta xv - \delta y - \alpha zy, \\ \frac{dv}{dt} = \omega y - \kappa v, \\ \frac{dz}{dt} = \eta yz. \end{cases} \quad (2.3)$$

Clapham et al. (2014) também utilizou o modelo para considerar o impacto potencial do tratamento antiviral que bloqueia completamente a produção do vírus. Todos os parâmetros do modelo principal foram mantidos, com apenas a adição de um novo termo  $d$ , onde  $d = 1$  antes e  $d = 0$  após a administração do medicamento. O modelo utilizado para simular esse tratamento é mostrado a seguir.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A - \gamma x - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} = \beta xv - \delta y - \alpha zy \\ \frac{dv}{dt} = d\omega y - \kappa v \\ \frac{dz}{dt} = \eta yz \end{cases} \quad (2.4)$$

O estudo de Nikin-Beers e Ciupe (2017) investigou a resposta dos linfócitos T às infecções primárias e secundárias pelo DENV. Os autores desenvolveram modelos matemáticos que consideraram o efeito da reatividade cruzada das células T, resultando no modelo da Equação 2.5. O modelo considera as populações de vírus (V), monócitos suscetíveis (T), monócitos infectados (I) e células T (E).

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = -\beta TV, \\ \frac{dE}{dt} = s_E + \phi E(t - \tau)I(t - \tau) - d_E E, \\ \frac{dI}{dt} = \beta TV - \mu EI - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV, \end{cases} \quad (2.5)$$

A partir do modelo padrão (Equação 2.1), Zitzmann e Kaderali (2018) adicionaram os termos  $(1 - \varepsilon_k)$ , que representa o bloqueio da infecção, e  $(1 - \varepsilon_p)$ , que representa o bloqueio da produção de partículas virais. O modelo modificado é dado por (Equação 2.6):

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = \lambda - dT - (1 - \varepsilon_k)\beta VT, \\ \frac{dI}{dt} = (1 - \varepsilon_k)\beta VT - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} = (1 - \varepsilon_p)pI - cV. \end{cases} \quad (2.6)$$

Sasmal, Dong e Takeuchi (2017) propuseram um modelo que incorpora células saudáveis, células infectadas, partículas virais e a resposta imune adaptativa mediada por células T (Equação 2.7). É importante destacar que esse modelo considerou o papel explícito das citocinas e dos anticorpos.



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \pi - d_s S - \beta SV \\ \frac{dI}{dt} = \beta SV - d_i I - \delta IC \\ \frac{dV}{dt} = p d_i I - d_v V - \gamma_1 VC - \gamma_2 VA \\ \frac{dT}{dt} = \lambda_1 TI - d_t T \\ \frac{dC}{dt} = \eta_1 T - d_c C \\ \frac{dB}{dt} = \lambda_2 TB - d_b B \\ \frac{dA}{dt} = \eta_2 B - d_a A - \xi AV \end{array} \right. \quad (2.7)$$

Além disso, o trabalho de Sasmal, Dong e Takeuchi (2017) avaliou o impacto potencial de um tratamento, baseando-se na abordagem de Clapham et al. (2014). Para tal, foi adicionado ao modelo um parâmetro  $\epsilon$  para simular um tratamento antiviral que bloqueia parcial ou totalmente a produção do vírus.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \pi - d_s S - \beta SV \\ \frac{dI}{dt} = \beta SV - d_i I - \xi_1 IT \\ \frac{dV}{dt} = \epsilon p d_i I - d_v V - \xi_2 VT - \gamma_2 VA \\ \frac{dT}{dt} = \lambda_1 TI - d_t T \\ \frac{dB}{dt} = \lambda_2 BT - d_b B \\ \frac{dA}{dt} = \eta_2 B - d_a A - \xi AV \end{array} \right. \quad (2.8)$$

A partir dos modelos apresentados nesta seção, é possível observar certa evolução da modelagem matemática *within-host* para as infecções virais, incluindo para o DENV. Observa-se que na literatura é possível encontrar desde as abordagens mais simplificadas, que focam nas interações entre o vírus e as células-alvo, até formulações mais complexas que incorporam a dinâmica da resposta imunológica do hospedeiro, como células T, anticorpos e citocinas.

Além disso, é importante reconhecer que a modelagem *within-host* possui limitações. As simplificações inerentes a qualquer modelo matemático podem não capturar a totalidade da complexidade biológica, e os parâmetros utilizados muitas vezes dependem de estimativas. As variações nas manifestações clínicas da doença e os diferentes sorotipos do vírus também representam desafios para a modelagem (MURRAY; RIBEIRO, 2018).

No entanto, a modelagem é uma abordagem indispensável para os estudos de infecções virais, pois oferece a capacidade de analisar *in-silico*, testar hipóteses e fornecer dados quantitativos sobre a dinâmica das infecções.

## 2.4 Antivirais e Intervenções

O desenvolvimento de um tratamento antiviral seguro e eficaz contra o DENV é desafiador devido à necessidade de identificar um composto que oferece proteção contra

diferentes sorotipos e variações do vírus. Além disso, o composto deve apresentar efeitos adversos mínimos, baixa chance de resistência viral e estabilidade adequada para atingir o local de ação no organismo (TROOST; SMIT, 2020).

Atualmente, não há medicamentos antivirais aprovados para tratar infecções pelo vírus da dengue. Vários medicamentos comerciais foram propostos como candidatos, no entanto, não demonstraram eficácia em termos de redução da carga viral ou melhora de outros resultados nos testes clínicos. Por tal motivo, o tratamento da doença é apenas sintomático, visando aliviar os desconfortos e prevenir complicações (LEE; WU; POH, 2023; DING et al., 2024).

Diversas abordagens têm sido exploradas para o desenvolvimento de agentes antivirais contra o DENV. Essas abordagens visam inibir os fatores de ligação do hospedeiro ou receptores celulares, proteínas estruturais e não estruturais do DENV, além de estágios pós-infecção, como a replicação viral, inibindo assim a entrada do DENV nas células hospedeiras (LEE; WU; POH, 2023).

Nesse contexto, Simões et al. (2011) investigou a atividade antiviral de extratos da planta *Distictella elongata* (ver Figura 3) contra o vírus dengue, destacando o potencial dessas substâncias como fonte de novos medicamentos antivirais, especificamente contra o sorotipo DENV-2. Segundo o artigo, o composto que apresentou maior atividade antiviral contra o DENV foi a combinação de pectolinarina com acacetina-7-O-rutinosídeo. Ambas substâncias foram extraídas, purificadas e identificadas por meio de análises técnicas a partir do extrato das folhas dessa planta.

**Figura 3** – Planta *Distictella elongata*.



Fonte: (MEDEIROS, 2011).

Para medir e comparar a eficácia e a segurança de um medicamento, são utilizados dois parâmetros principais: a  $EC_{50}$  e o Índice de Seletividade (IS) ou Índice Terapêutico. A  $EC_{50}$  consiste na concentração de uma substância (como um medicamento) que causa 50% do seu efeito máximo. Já o IS é uma métrica para determinar a capacidade de um composto atacar o vírus de forma eficaz, sem prejudicar as células saudáveis do hospedeiro.

Ambos os parâmetros são considerados em um sistema *in vitro*, ou seja, em um ambiente controlado de laboratório (ARIVAZAHAN, 2022).

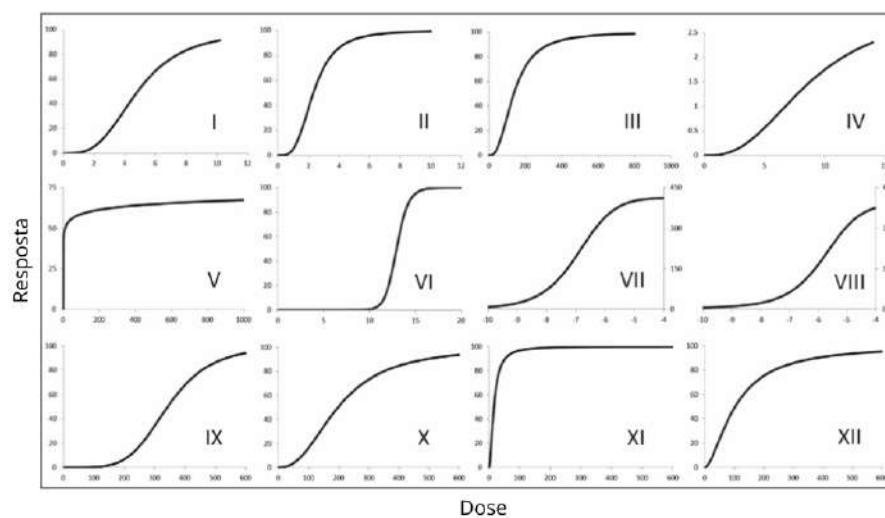
Ainda de acordo com o estudo, a combinação pectolarina + acacetina-7-O-rutinosídeo mostrou um valor  $EC_{50}$  de aproximadamente 11,1  $\mu\text{g/ml}$  e um índice de seletividade (IS) superior a 45, indicando alta eficácia e baixa toxicidade relativa. Além disso, essa mistura foi cerca de oito vezes mais potente contra o DENV-2 do que a pectolarina isolada, por exemplo, que apresentou um  $EC_{50}$  de aproximadamente 86,4  $\mu\text{g/ml}$ , com SI de 4,6. Portanto, a combinação citada foi considerada a mais promissora antiviral contra o dengue no estudo (SIMÕES et al., 2011).

Para aprofundar a compreensão da interação entre a concentração de um composto antiviral e seu efeito biológico, é essencial analisar a curva dose-resposta. Essa representação é importante para a visualização da relação entre a dose de uma substância e a resposta observada.

#### 2.4.1 Curva Dose-resposta

As curvas que representam a resposta biológica em função da dose de um medicamento administrado assumem frequentemente um formato de "S", conhecida como curva sigmoide (SRINIVASAN; LLOYD, 2024), como as mostradas na Figura 4. Esse padrão é comum em sistemas biológicos que exibem saturação, o que significa que há um limite máximo de eficiência que pode ser atingido, independentemente do aumento da dose (DHRUBA et al., 2019; GADAGKAR; CALL, 2015).

**Figura 4** – Exemplo de curvas dose-resposta em formato sigmoide.



Fonte: Adaptada de Gadagkar e Call (2015).

Para modelar matematicamente essa curva, conhecida como curva dose-resposta, utiliza-se o modelo logístico não linear de quatro parâmetros (4PL – *Four-Parameter Logistic Model*). Esse modelo é uma generalização da função sigmoide clássica, também

conhecida como Equação de Hill (JARANTOW; PISORS; CHIU, 2023), e é demonstrada na Equação 2.9.

$$\hat{Y} = a + \frac{(b - a)}{1 + \left(\frac{c}{X}\right)^d} \quad (2.9)$$

O  $\hat{Y}$  representa o efeito biológico esperado, o  $X$  é a dose ou concentração do medicamento em teste, o  $a$  define a resposta mínima (assíntota inferior da curva), o  $b$  define a resposta máxima (assíntota superior), o  $c$  é o ponto de inflexão, representando a dose que causa 50% da resposta e  $d$  é o coeficiente de Hill, indicando a inclinação da curva.

A Equação 2.9 é uma forma geral da equação sigmoide de quatro parâmetros, sendo uma modificação da equação original de Hill (1910) (Equação 2.10), que inicialmente descrevia a ligação do oxigênio à hemoglobina.

$$E = E_{max} \frac{D^n}{D^n + EC_{50}^n} \quad (2.10)$$

Uma análise importante a partir dessa curva consiste na determinação da dose necessária para obter 50% do efeito máximo. Esse valor é conhecido como dose eficaz de 50% ( $EC_{50}$ ,  $ED_{50}$ ,  $LD_{50}$ ,  $IC_{50}$ ) e é amplamente utilizado em farmacologia e estudos de eficiência terapêutica. Determinar a dose eficaz de 50% é uma das maneiras de quantificar a potência farmacológica de um medicamento (GADAGKAR; CALL, 2015).

### 3 METODOLOGIA

Neste capítulo é descrito a metodologia empregada para simular computacionalmente o modelo *within-host* da infecção pelo vírus da dengue e a ação dos antivirais. Nas seções seguintes, serão detalhados o sistema de equações utilizado para simular a infecção, os modelos de ação dos tratamentos antivirais representados pelos parâmetros  $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$  e as condições iniciais empregados para a solução das equações e, por fim, como a implementação computacional foi realizada.

#### 3.1 Modelo Matemático da Dengue

Para simular a infecção pelo DENV e a subsequente resposta imune do organismo, foi considerado o modelo de equações diferenciais ordinárias, conforme descrito em Nuraini et al. (2009) e Oriente (2021). É importante destacar que o modelo começa a partir do início do período de viremia detectável, definido como dois dias antes do início dos sintomas.

Detalhado na Equação 3.1, o sistema considera a densidade em  $1\mu l$  de sangue no tempo  $t$  das seguintes populações: monócitos suscetíveis, monócitos infectados, partículas virais e linfócitos T ( $s(t)$ ,  $i(t)$ ,  $v(t)$  e  $z(t)$ , respectivamente). As constantes são definidas como:  $c_1 = c + \frac{d\eta}{\delta}$  e  $\beta_1 = \beta + \frac{\eta\nu}{\delta}$ .

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = \mu - \alpha s(t) - as(t)v(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = as(t)v(t) - \beta_1 i(t) - \nu i(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = \kappa i(t) - \gamma v(t) - as(t)v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = c_1 i(t) + di(t)z(t) - \delta z(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

Ao analisar as equações, observa-se que a população de monócitos suscetíveis ( $s(t)$ ) é mantida a uma taxa  $\mu$  por unidade de tempo, com uma vida útil média de  $1/\alpha$ . Esses monócitos podem ser convertidos em monócitos infectados ( $i(t)$ ) ao serem infectados pelo DENV, evento que ocorre em função da interação entre os monócitos suscetíveis ( $s(t)$ ) e as partículas virais ( $v(t)$ ), mediada por uma taxa de infecção  $a$ , representado pelo termo  $as(t)v(t)$ .

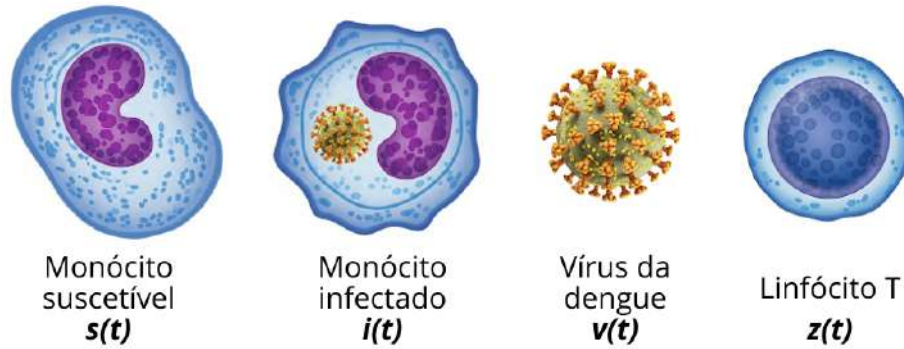
Uma vez infectado, um monócito permanece nesse estado por um período médio de  $1/\beta$ . A eliminação desses monócitos infectados pelo sistema imunológico é dada por uma taxa  $\nu$  e o termo complementar do período de infecção do monócito é denotado por  $\beta_1$ .

A produção de partículas virais é diretamente proporcional à população de monócitos infectados, ocorrendo a uma taxa constante  $k$ . As partículas virais, por sua vez, o seu fim da vida útil representado por uma taxa constante  $\gamma$ . Também foi considerado pelo modelo que a quantidade de vírus que infecta os monócitos suscetíveis passa a compor a população dos monócitos infectados, processo representado pelo termo  $as(t)v(t)$ .

Além disso, é possível entender que a população de linfócitos T ( $z(t)$ ) é influenciada por múltiplos fatores. A produção de novos linfócitos T é estimulada pelo contato com os monócitos infectados, sendo representada pelo termo  $di(t)z(t)$  e  $c_1i(t)$ , que reflete a complexa dinâmica de interação entre essas duas populações. Adicionalmente, os linfócitos T que atingem o fim de sua vida útil são removidos a uma taxa  $\delta z(t)$ .

As populações  $s(t)$ ,  $i(t)$ ,  $v(t)$  e  $z(t)$  consideradas no sistema de equações utilizados neste trabalho estão ilustradas na Figura 5. E os valores dos parâmetros citados e condições iniciais para a solução das equações estão descritos na seção 3.4.

**Figura 5** – Ilustração das populações consideradas no modelo de infecção pelo DENV.



Fonte: Elaboração própria.

### 3.2 Modelo de Ação dos Antivirais

No cenário da modelagem da infecção pelo vírus da dengue, a inclusão de intervenções terapêuticas é crucial para entender o impacto de diferentes abordagens de tratamento no combate à infecção. Para tal, o modelo *within-host* apresentado anteriormente (Equação 3.1) foi estendido para incorporar a ação de antivirais. Cada tratamento, denotado por  $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ , simula um mecanismo de ação distinto, podendo atuar em diferentes fases da infecção, desde a entrada do vírus na célula até a liberação de novas partículas virais.

Com base nos dados de um antiviral, que se mostrou promissor nos testes *in-vitro* contra o DENV realizados por Simões et al. (2011), citado na seção 2.4, o comportamento do tratamento foi modelado em termos de eficácia. A partir da aplicação do modelo logístico não linear de quatro parâmetros para os valores obtidos para a combinação pectolinarina + acacetina-7-O-rutinosídeo, foram estabelecidos os valores a serem utilizados nos parâmetros adicionados ao modelo ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ).

### 3.2.1 Antiviral $\rho$

Para considerar a ação de uma terapia antiviral, cujo objetivo é inibir a replicação viral nos monócitos infectados, foi incorporado ao modelo um parâmetro de eficácia  $\rho$ . Essa abordagem foi baseado em Clapham et al. (2014) e Sasmal, Dong e Takeuchi (2017), no entanto com a particularidade de considerar o comportamento dinâmico da curva-resposta, mantendo as variáveis de estado e os parâmetros do modelo principal inalterados.

Esse parâmetro  $\rho$  representa a capacidade do tratamento de bloquear a produção de novas partículas virais inibindo a replicação viral nos monócitos infectados. Matematicamente,  $\rho$  é um parâmetro de eficácia ( $0 \leq \rho \leq 1$ ) que reduz a taxa de produção de novas partículas virais através do fator  $(1 - \rho)$ . Um valor de  $\rho = 0$  significa ausência de tratamento, enquanto  $\rho = 1$  indica o tratamento em sua potencial total, ou seja, um bloqueio total da replicação.

O modelo com a modificação que representa o antiviral  $\rho$  pode ser visto na Equação 3.2, sendo destacadas na cor azul as mudanças em relação ao modelo base.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{ds(t)}{dt} = \mu - \alpha s(t) - as(t)v(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = as(t)v(t) - \beta_1 i(t) - \nu i(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = (1 - \rho) \cdot \kappa i(t) - \gamma v(t) - as(t)v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = c_1 i(t) + di(t)z(t) - \delta z(t) \end{array} \right. \quad (3.2)$$

### 3.2.2 Antiviral $\xi$

O segundo modelo de ação antiviral proposto foca na prevenção da entrada do vírus em células hospedeiras suscetíveis, particularmente os monócitos. Este tipo de intervenção representa fármacos que atuam bloqueando receptores celulares, inibindo a fusão viral (processo de fundir a membrana ou envelope viral com a membrana da célula hospedeira para liberar seu material genético) ou interferindo em outras etapas iniciais do ciclo de vida do vírus, antes que a replicação se estabeleça.

Tendo isso em vista, o parâmetro  $\xi$  foi adicionado ao modelo com a função de reduzir a taxa de infecção de monócitos saudáveis. Para tal, a taxa de invasão viral nos monócitos ( $a$ ) do termo  $as(t)v(t)$  é regulada pelo fator  $(1 - \xi)$ . Isso significa que a taxa com que as células suscetíveis  $s(t)$  se tornam infectadas por partículas virais  $v(t)$  é reduzida proporcionalmente à eficácia do antiviral  $\xi$ .

Assim como no modelo anterior, o  $\xi$  é um parâmetro de eficácia ( $0 \leq \xi \leq 1$ ). Um valor de  $\xi$  próximo de 1 indicaria uma alta capacidade de bloqueio da infecção, enquanto um valor próximo de 0 indicaria pouca ou nenhuma eficácia. Dessa forma, o antiviral  $\xi$  diminui a propagação inicial da infecção.

O modelo com a modificação que representa o antiviral  $\xi$  pode ser visto na Equação 3.3, sendo destacadas na cor laranja as mudanças em relação ao modelo base, onde o impacto de  $\xi$  é visível nos termos que representam a transição de células suscetíveis para infectadas, bem como na remoção de vírus da circulação devido à infecção de novas células.

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = \mu - \alpha s(t) - (1 - \xi) \cdot as(t)v(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = (1 - \xi) \cdot as(t)v(t) - \beta_1 i(t) - \nu i(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = \kappa i(t) - \gamma v(t) - (1 - \xi) \cdot as(t)v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = c_1 i(t) + di(t)z(t) - \delta z(t) \end{cases} \quad (3.3)$$

### 3.2.3 Antiviral $\psi$

A terceira e última estratégia antiviral explorada visa não a eliminação direta do vírus, mas a potencialização da capacidade do sistema imunológico do hospedeiro para remover partículas virais. Neste contexto, o termo  $\psi$  possui a função de acelerar a taxa de eliminação do vírus pelo sistema imune. Tal estratégia reflete o conceito de imunomodulação, onde a ação do fármaco otimiza as defesas naturais do organismo.

Especificamente, a presença do  $\psi$  atua como um fator multiplicativo no coeficiente de decaimento natural do vírus,  $\gamma$ . Isso significa que o antiviral  $\psi$  não apenas contribui para a taxa de remoção basal  $\gamma v(t)$ , mas a intensifica por um fator de  $(1 + \psi)$ , refletindo um aumento proporcional na eficácia de eliminação viral mediada pelo sistema imune.

No modelo de equações proposto, o efeito do antiviral  $\psi$  é incorporado ao termo de remoção do compartimento viral, conforme detalhado na Equação 3.4, destacado na cor verde.

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = \mu - \alpha s(t) - as(t)v(t) \\ \frac{di(t)}{dt} = as(t)v(t) - \beta_1 i(t) - \nu i(t)z(t) \\ \frac{dv(t)}{dt} = \kappa i(t) - (1 + \psi) \cdot \gamma v(t) - as(t)v(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = c_1 i(t) + di(t)z(t) - \delta z(t) \end{cases} \quad (3.4)$$

## 3.3 Solução Matemática

A dinâmica da população envolvida na infecção viral da Dengue, representado por cada variável do sistema da Equação 3.1, é calculada usando o método de Runge-Kutta de 4ª ordem (RK4), com  $h = 0,01$ , expresso pela equação:

$$y(n + h) = y(n) + \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad (3.5)$$



em que  $y$  representa uma das variáveis do conjunto  $D = \{s, i, v, z\}$ . O termo  $y(n + h)$  corresponde ao valor da função  $y(n)$  no instante de tempo  $n + h$ . Os coeficientes  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  e  $k_4$  são calculados com base na função  $f(x, y)$ , que representa a derivada da variável em questão, de forma que:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x, y), \\ k_2 &= f\left(x + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_1\right), \\ k_3 &= f\left(x + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}k_2\right), \\ k_4 &= f(x + h, y_n + hk_3). \end{aligned} \tag{3.6}$$

A principal razão para usar o método de Runge-Kutta é a sua alta precisão em relação ao seu custo computacional. O erro do RK4 é proporcional à quarta potência do tamanho do passo ( $h^4$ ), isso permite obter resultados muito precisos mesmo com passos relativamente grandes. Além disso, esse método é bastante aplicado a problemas de valor inicial (PVI), nos quais se conhece o estado inicial do sistema e se deseja prever sua evolução ao longo do tempo (CHAPRA; CANALE, 2021).

### 3.4 Parâmetros e Condições Iniciais

Para a simulação do modelo, é necessário definir os parâmetros do sistema, que representam as taxas biológicas, e as condições iniciais, que descrevem o estado do organismo no começo da infecção. Os parâmetros, detalhados na Tabela 1, foram baseados em dados da literatura (NURAINI et al., 2009; ORIENTE, 2021) e ajustados para assegurar a coerência biológica e a estabilidade numérica, considerando .

**Tabela 1** – Parâmetros utilizados nas equações da dinâmica populacional.

| Símbolo   | Descrição                                   | Valor |
|-----------|---------------------------------------------|-------|
| $\mu$     | Taxa de produção de monócitos               | 80    |
| $\alpha$  | Taxa de mortalidade dos monócitos           | 3     |
| $a$       | Taxa de invasão viral nos monócitos         | 0,003 |
| $\nu$     | Taxa de eliminação de monócitos infectados  | 0,001 |
| $k$       | Taxa de multiplicação do vírus              | 20    |
| $\gamma$  | Taxa de liberação de vírus                  | 0,8   |
| $\eta$    | Taxa de produção de linfócitos T            | 0,265 |
| $\delta$  | Taxa de mortalidade de linfócitos T         | 365   |
| $c$       | Estímulo de $\eta$ pela densidade de $i(t)$ | 0,01  |
| $d$       | Estímulo de $\eta$ pelo contato com $i(t)$  | 0,03  |
| $1/\beta$ | Período de infecção dos monócitos           | 1/0,5 |

As condições iniciais, que descrevem o estado do sistema em  $t = 0$ , são apresentadas

na Tabela 2, que consideram uma carga viral inicial detectável, número basal de monócitos (quantidade normal ou de referência) e ausência de resposta imune ativa.

**Tabela 2** – Valores iniciais das populações.

| Símbolo    | Descrição             | Valor |
|------------|-----------------------|-------|
| $s(t = 0)$ | Monócitos suscetíveis | 250   |
| $i(t = 0)$ | Monócitos infectados  | 10    |
| $v(t = 0)$ | Partículas de vírus   | 165   |
| $z(t = 0)$ | Linfócitos T          | 2000  |

### 3.5 Implementação Computacional

A implementação computacional deste trabalho foi realizada utilizando a linguagem de programação Python (versão 3.11.9). A escolha dessa linguagem foi motivada pela abordagem de alto nível e devido ao amplo repertório de bibliotecas. Essas bibliotecas possuem métodos, classes e funções que abstraem a complexidade lógica, simplificando a manipulação de variáveis e as operações necessárias para a simulação e solução de problemas matemáticos (Python Software Foundation, 2024).

#### 3.5.1 Bibliotecas

No código desenvolvido foram utilizadas as seguintes bibliotecas:

- **NumPy**: Para computação numérica de alta performance;
- **Pandas**: Biblioteca padrão para análise e manipulação de dados;
- **OS**: Para realizar operações típicas do sistema operacional, tais como: criar, renomear, mover e excluir arquivos;
- **Time**: Para lidar com tempo, datas e medição de performance/tempo de execução de blocos de código;
- **Matplotlib**: Para gerar gráficos personalizados, funcionando perfeitamente com o NumPy e o Pandas.

#### 3.5.2 Estrutura de Arquivo

O projeto foi estruturado em pastas e arquivos `.py`, seguindo as melhores práticas de desenvolvimento de software. A principal delas foi a separação de responsabilidades, que melhora a legibilidade e facilita a manutenção do código. Por isso, a estrutura foi organizada da seguinte forma:

- **main.py**: Arquivo que contém a rotina principal do código;

- `project_libraries.py`: Define as bibliotecas utilizadas em todo o projeto;
- `dengue_math_models.py`: Contém a definição dos modelos matemáticos utilizados e a solução matemática RK4;
- `config_variables.py`: Armazena todos os parâmetros biológicos e parâmetros iniciais necessários para a solução matemática dos modelos;
- `generate_graphs.py`: Contém funções auxiliares para plotar e personalizar os gráficos;
- `graph_from_csv_data.py`: Contém rotina principal para geração os gráficos.

### 3.5.3 Simulações

#### 3.5.3.1 Simulação do modelo sem antiviral

A simulação sem o tratamento antiviral consiste na solução do modelo como descrito na bibliografia, e possui o objetivo de servir de referência para as análises. O modelo de equações utilizado está presente no arquivo `dengue_math_models.py` e os parâmetros de entrada estão definidos em `config_variables.py`. Como resultado, são gerados dados e quatro gráficos que mostram a dinâmica da população de monócitos suscetíveis e infectados, partículas virais e linfócitos T ao longo de 10 dias.

#### 3.5.3.2 Simulação da curva do comportamento dos antivirais

A simulação do comportamento dos antivirais é importante pois fornece os dados de entrada necessários para que o modelo de ação antiviral funcione de forma mais próxima a vida real. Para isso, é utilizado o modelo logístico não linear de quatro parâmetros (Equação 2.9) e os valores de pectolinarina e acacetina-7-O-rutinosídeo destacados por Simões et al. (2011), os quais estão definidos no arquivo `config_variables.py`.

O resultado obtido é apresentado em um gráfico que expressa a eficácia do antiviral em função de sua concentração relativa, ambas em porcentagem, e também é destacada a reta de 50% da eficácia.

#### 3.5.3.3 Simulação da sensibilidade do modelo aos antivirais

A simulação para análise de sensibilidade é um processo matemático que avalia como as variáveis (as populações celulares e virais) respondem às mudanças nos parâmetros ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ) que representam os antivirais. Esse método permite quantificar o impacto de cada antiviral, ajudando a determinar qual deles é mais promissor.

Os parâmetros definidos em `config_variables.py` e a curva de comportamento dos antivirais, simulada anteriormente, são utilizados como dados de entrada. O modelo

de equações de `dengue_math_models.py` é então aplicado, mantendo fixo os valores das populações obtidos na carga viral máxima da simulação de referência e variando a eficácia do antiviral de acordo com a curva de comportamento.

Como resultado, o modelo gera quatro gráficos, cada um com três curvas que representam visualmente a população de células e partículas virais para cada ação antiviral, exibindo a relação entre a eficácia do antiviral e essas populações.

#### 3.5.3.4 Simulação do modelo variando o dia da administração dos antivirais

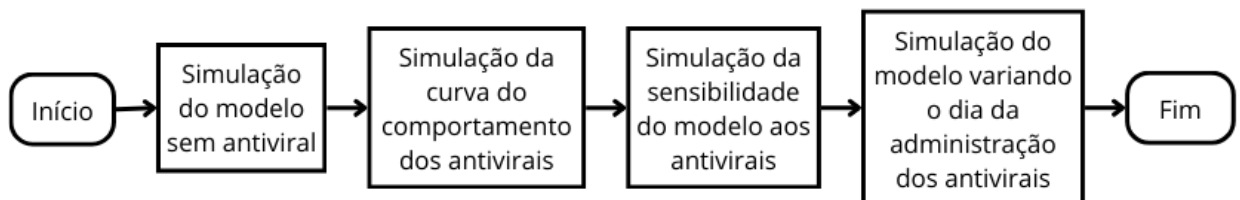
A simulação do modelo com variação do dia de início do tratamento antiviral utiliza como parâmetro de entrada os resultados da simulação de referência e da curva de comportamento dos antivirais, além dos parâmetros definidos em `config_variables.py`. A partir dessas entradas, o modelo definido em `dengue_math_models.py`, com variação do momento de administração do tratamento (de 0,5 a 6 dias).

O resultado é apresentado em um gráfico para cada dia distinto de administração do tratamento, sendo 8 gráficos para cada população observada. Cada gráfico possui uma curva de referência e 3 curvas que representam cada ação antiviral, além de um marco com linha tracejada que indica o início do tratamento.

### 3.5.4 Rotina Principal

Destacando a rotina principal, demonstrada na Figura 6, é possível entender a sequência de execução do código. A sequência de simulação é a seguinte: simulação do modelo sem antiviral, simulação da curva do comportamento dos antivirais, simulação da sensibilidade do modelo aos antivirais e, por fim, simulação do modelo variando o dia da administração dos antivirais.

**Figura 6** – Diagrama de blocos da rotina principal do código desenvolvido.



Fonte: Elaboração própria.

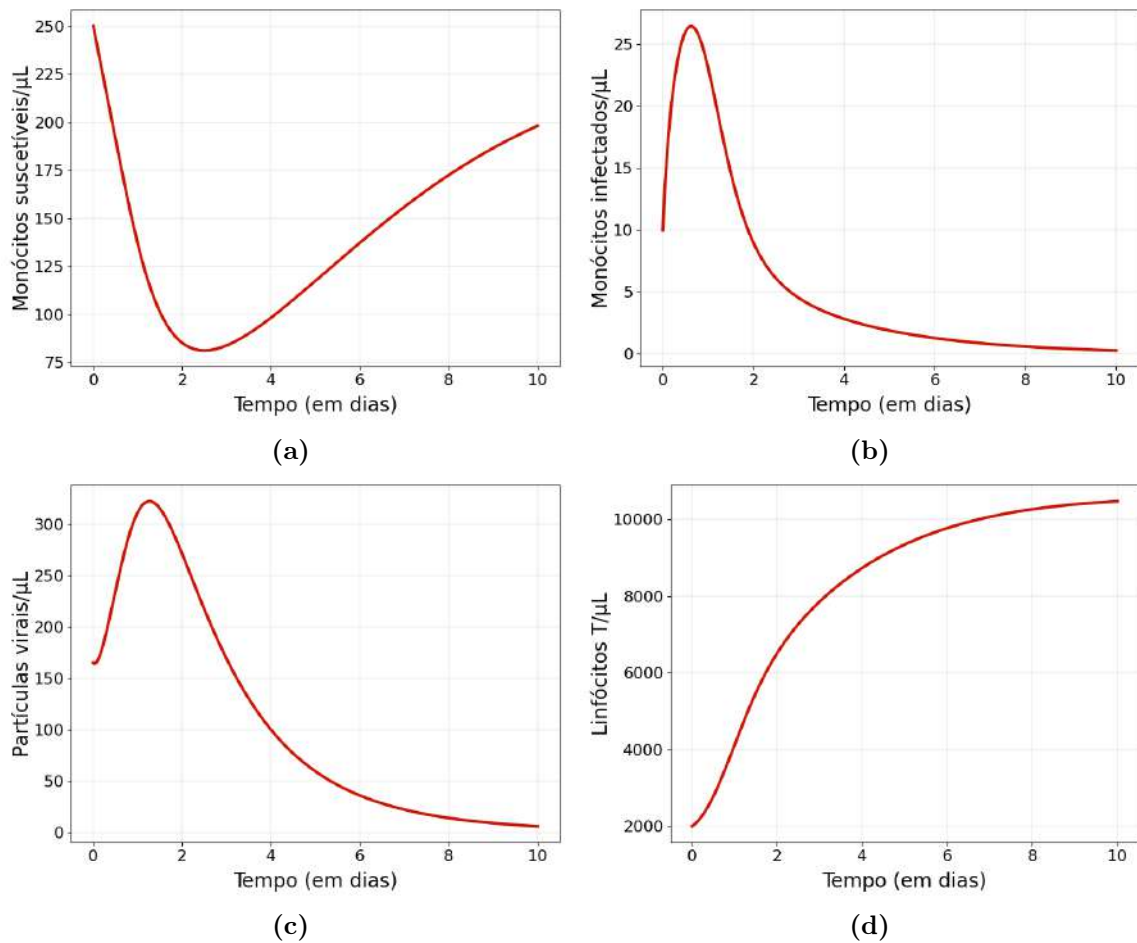
Os resultados das simulações, plotados com a biblioteca `Matplotlib`, serão exibidos no Capítulo 4 (Resultados). A partir dos gráficos, será possível interpretar os resultados e a comparar os diferentes cenários de tratamento. Também, o código completo deste trabalho está disponível e pode ser acessado no repositório público GitHub, por meio do link: <<https://github.com/KamillyCarvalho/DengueAntiviralTCC>>.

## 4 RESULTADOS

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os resultados da solução matemática em Python para os modelos propostos. Os dados são exibidos em gráficos para ilustrar a dinâmica das populações celulares e virais. Também, a discussão se concentrará nas implicações desses achados, analisando o comportamento dos modelos variando os dias da administração do tratamento.

### 4.1 Dinâmica das Populações Sem Intervenção Antiviral

Para servir como referência para as análises posteriores, foi simulado o modelo base sem o tratamento antiviral. Os resultados são exibidos na Figura 7, onde cada sub-figura representa, respectivamente: (a) os monócitos suscetíveis por  $\mu\text{L}$ ; (b) os monócitos infectados por  $\mu\text{L}$ ; (c) as partículas de vírus da dengue por  $\mu\text{L}$ ; e (d) os linfócitos T por  $\mu\text{L}$ .



**Figura 7** – Gráfico das populações sem os antivirais: (a) Monócitos suscetíveis; (b) Monócitos infectados; (c) Partículas virais e (d) Linfócitos T.

Com base nos gráficos, é possível descrever o comportamento dinâmico de cada população celular e viral ao longo dos 10 dias de simulação da infecção. Analisando a população dos monócitos suscetíveis, nota-se que ela inicia em um nível alto (250 monócitos suscetíveis por 1  $\mu\text{L}$  de sangue) e diminui drasticamente até um pouco depois do segundo dia. Essa queda se deve à infecção dos monócitos pelo DENV. A partir desse momento, a população começa a se recuperar lentamente, mas sem atingir o nível inicial.

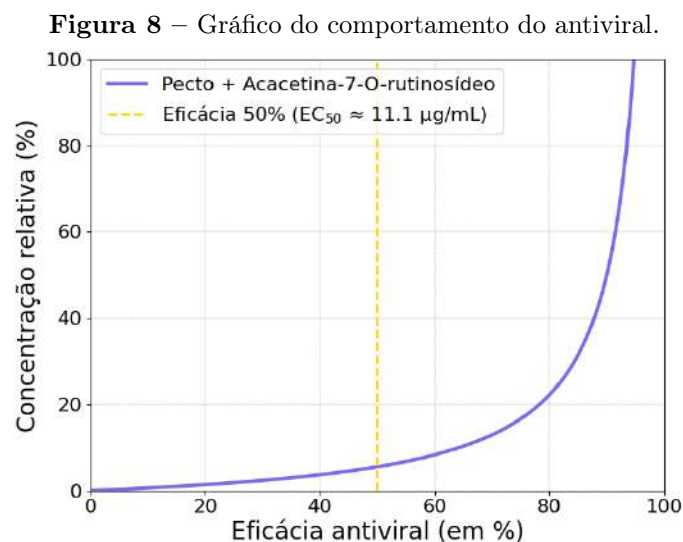
Já a curva dos monócitos infectados começa em um nível baixo (10 monócitos suscetíveis por 1  $\mu\text{L}$  de sangue), isso porque é considerado como início da simulação o momento que a infecção é detectável. Após isso, a curva sobe rapidamente, atingindo um pico por volta do fim do 1º dia. Em seguida, diminui acentuadamente e continua a cair mais suavemente até o final dos 10 dias, indicando o processo de eliminação dessas células infectadas.

A quantidade de partículas de vírus da dengue inicia alta (165 partículas virais por 1  $\mu\text{L}$  de sangue) e atinge um pico logo após o pico dos monócitos infectados, antes do 2º dia. Após isso, devido a resposta imune, o número de vírus no sangue diminui.

Após um atraso, a população de linfócitos T começa a crescer de forma constante, representando a resposta imune adaptativa. É possível observar também que a curva tem um crescimento acelerado nos primeiros dias e depois estabiliza em um nível elevado.

#### 4.2 Comportamento do Composto do Antiviral

A caracterização do comportamento do antiviral é exibido no gráfico da Figura 8, sendo a curva de dose-resposta do composto pectolinarina + acetina-7-O-rutinosídeo gerada a partir da Equação 2.9. O gráfico relaciona a concentração relativa do antiviral com a sua eficácia, demonstrando que o aumento da concentração do composto resulta em uma maior eficácia antiviral.



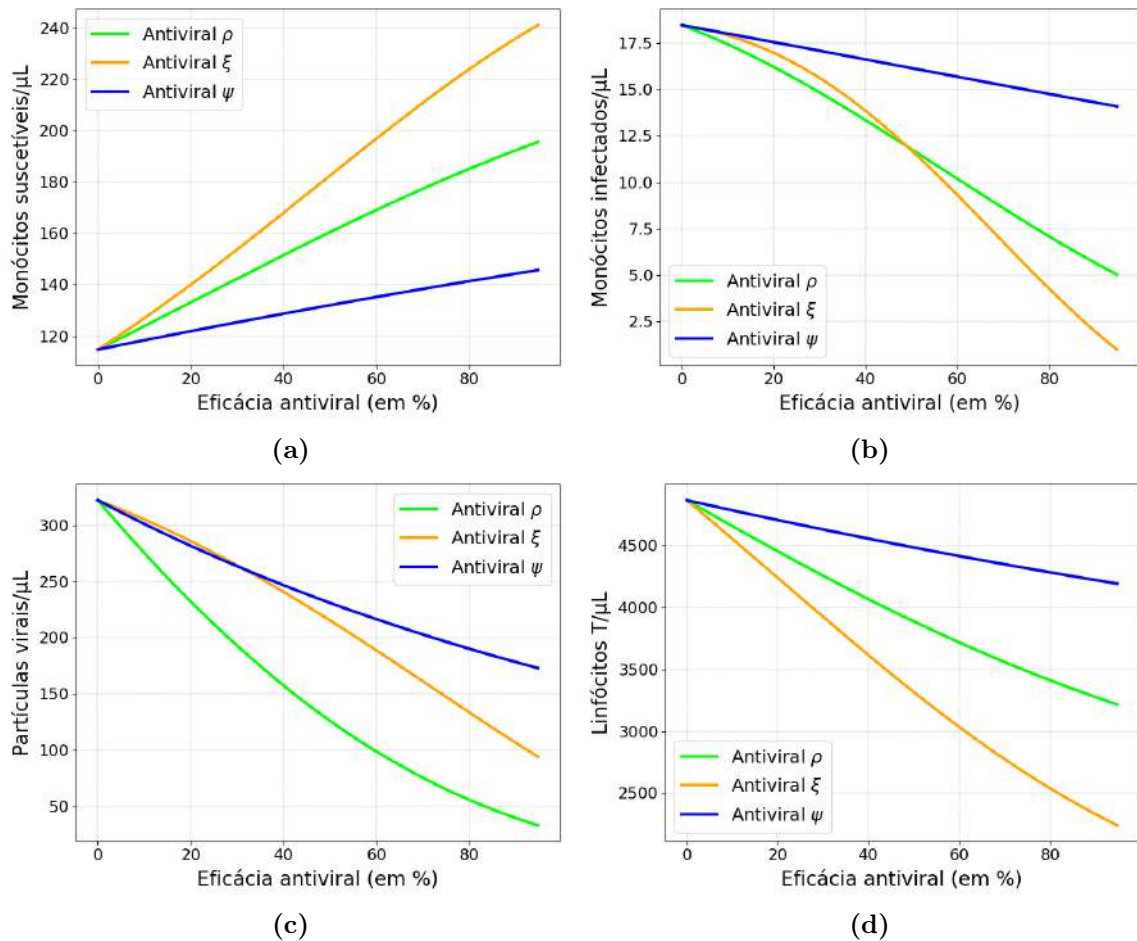
Fonte: Elaboração própria.

A partir da curva, é possível determinar a concentração efetiva média ( $EC_{50}$ ) que representa a concentração necessária para atingir 50% da eficácia máxima ( $11.1\mu g/mL$ ).

### 4.3 Sensibilidade das Populações à Ação Antiviral

A partir dessa análise, é possível entender que se uma pequena alteração no valor de um parâmetro (que representa a ação antiviral) resulta em uma grande alteração na dinâmica das populações, o sistema é considerado altamente sensível a esse parâmetro. Nesse contexto, a alta sensibilidade é um indicativo de que o antiviral em questão é muito eficaz. Inversamente, se a variação de um parâmetro não produz uma mudança significativa nas populações, o sistema demonstra baixa sensibilidade, o que sugere um antiviral de menor eficácia.

Para avaliar a sensibilidade das populações do modelo à variação da eficácia dos antivirais foi gerada a Figura 9. As curvas mostram o momento de máxima carga viral com a variação da eficácia dos antivirais nos parâmetros  $\rho$  (verde),  $\xi$  (laranja) e  $\psi$  (azul), seguindo o comportamento descrito na Figura 8.

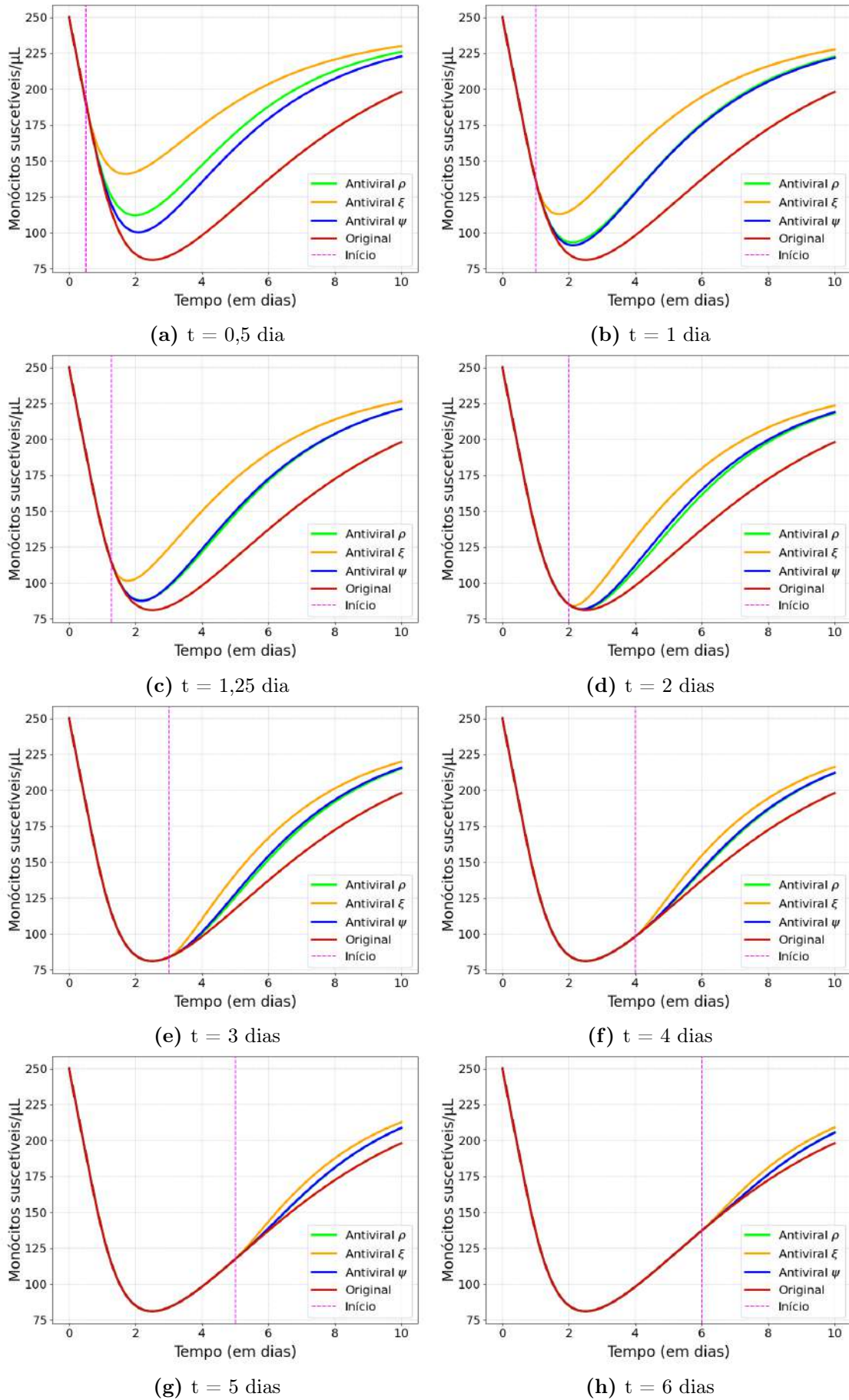


**Figura 9** – Gráfico da sensibilidade das populações aos três antivirais: (a) Monócitos suscetíveis; (b) Monócitos infectados; (c) Partículas virais e (d) Linfócitos T.

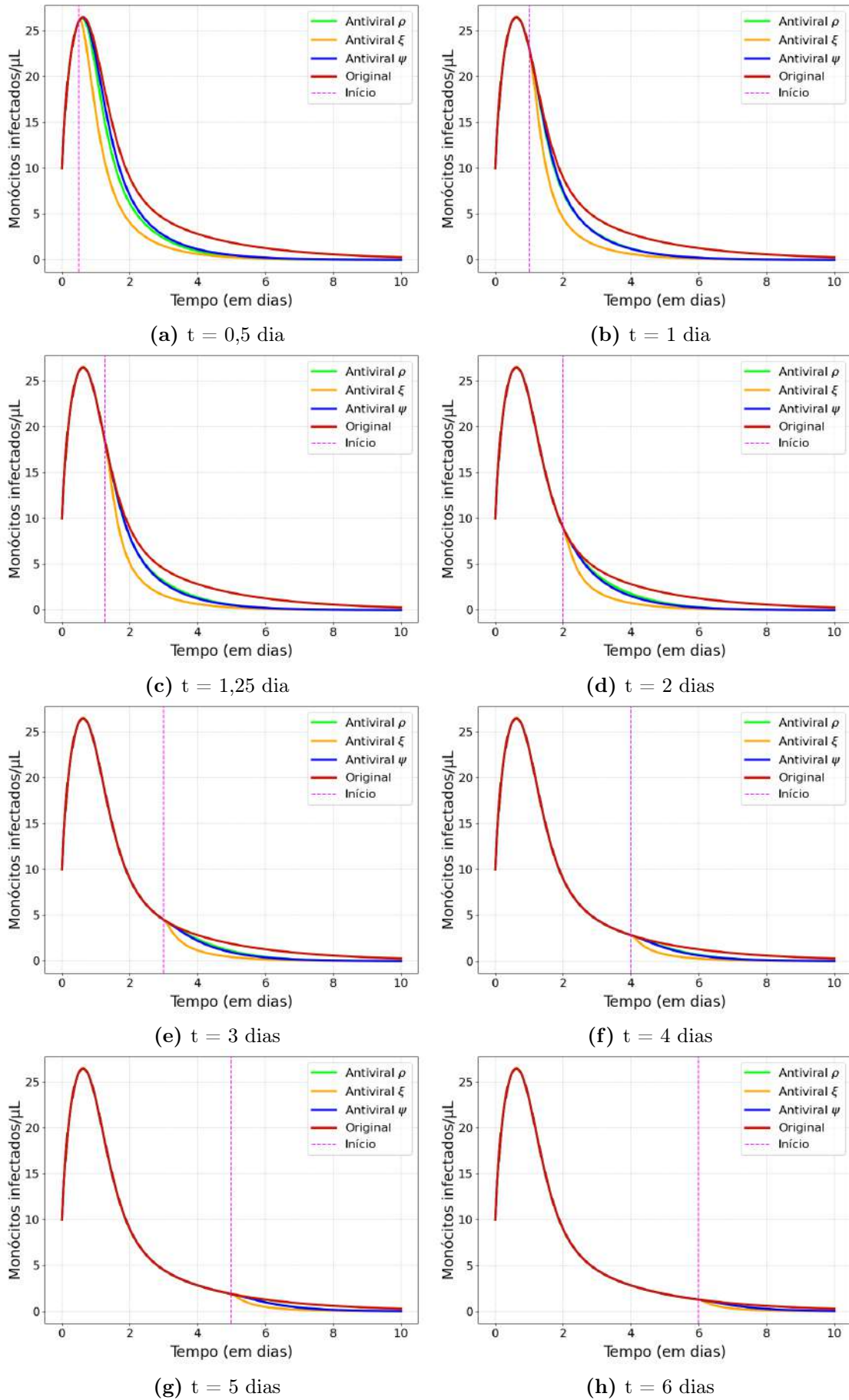
#### 4.4 Comparação das Populações Com e Sem Intervenção Antiviral

Para compreender a dinâmica das populações com intervenção antiviral e a variação no momento de sua aplicação, foram gerados os gráficos das Figuras 10, 11, 12 e 13, considerando um período de 10 dias. A curva vermelha representa o modelo original (sem antivirais), enquanto as curvas verde, laranja e azul mostram os efeitos de antivirais atuando por meio dos parâmetros  $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ , respectivamente. A linha tracejada magenta indica o momento de início do tratamento antiviral.

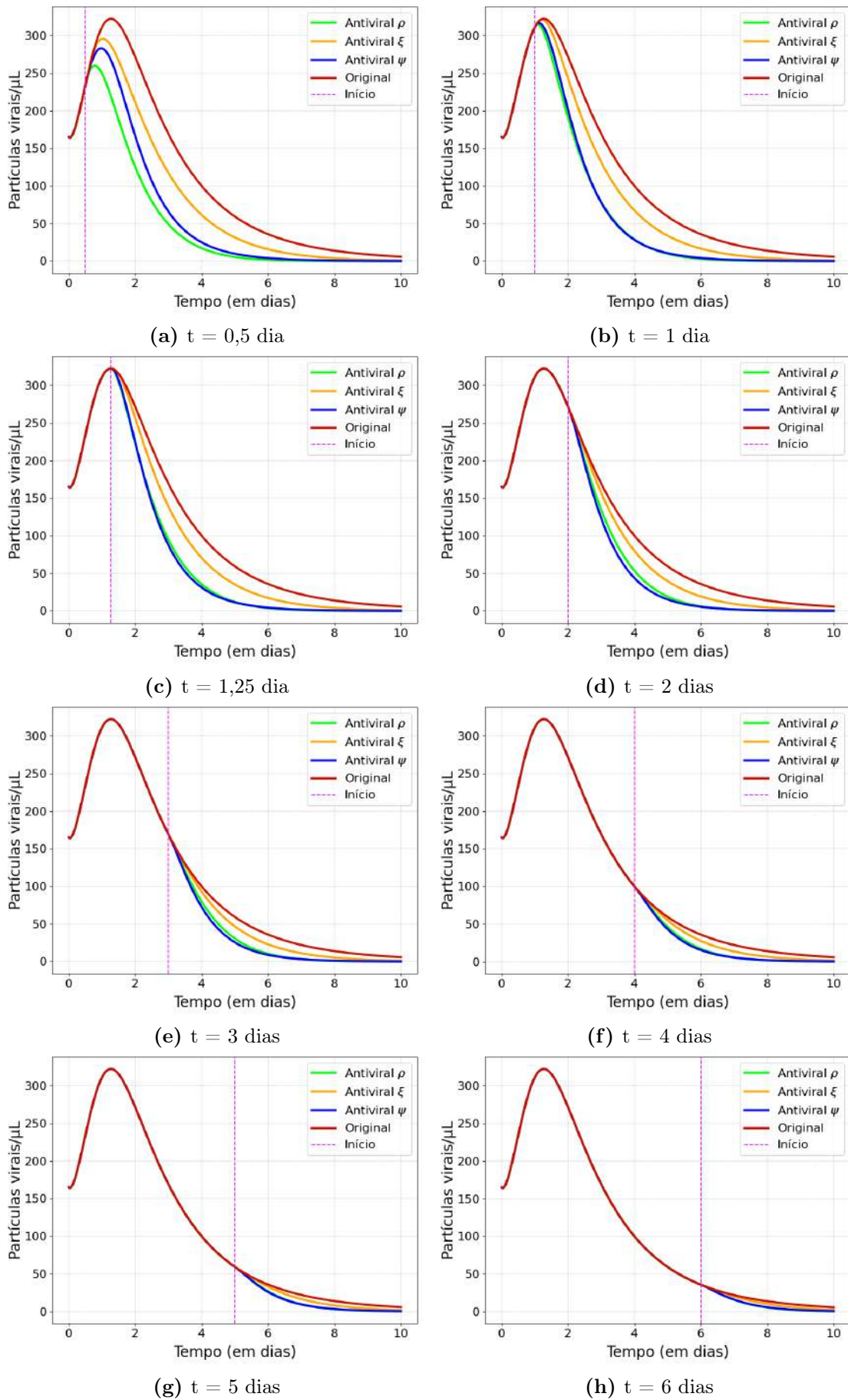




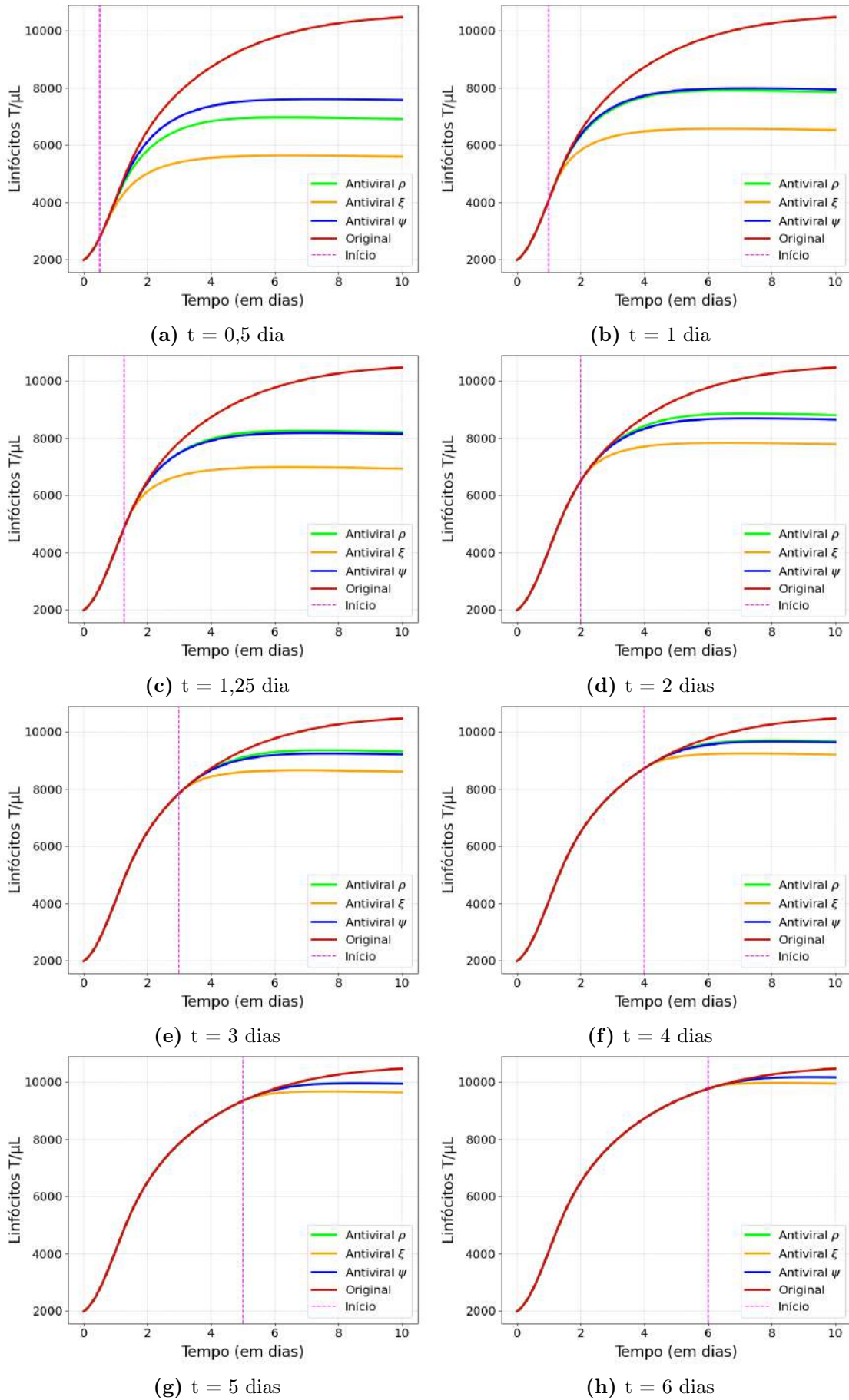
**Figura 10** – População de monócitos suscetíveis comparando sem e com administração dos antivirais.



**Figura 11** – População de monócitos infectados comparando sem e com administração dos antivirais.



**Figura 12** – População viral comparando sem e com administração dos antivirais.



**Figura 13** – População de Linfócitos T comparando sem e com administração dos antivirais.

## 4.5 Discussões

A análise dos gráficos permite avaliar a sensibilidade das populações celulares e virais aos três tipos de ação antiviral ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ). Comparando os resultados, os antivirais  $\rho$  e  $\xi$  demonstram ser os mais promissores, pois mostram um impacto significativo nas populações de monócitos e vírus. Em contrapartida, o antiviral  $\psi$  apresentou um efeito menos expressivo em todas as populações, sendo um indício de que seu mecanismo de ação é o menos eficaz dos três.

Embora  $\rho$  e  $\xi$  tenham efeitos mais expressivos, eles possuem impactos diferentes nas populações. O antiviral  $\xi$  é o mais eficaz na proteção de monócitos suscetíveis (Figura 9a) e na eliminação de monócitos infectados (Figura 9b). Isso indica que seu mecanismo de ação é eficiente em prevenir a infecção e/ou eliminar as células já infectadas.

Já o antiviral  $\rho$  é o mais eficaz na redução da carga viral (Figura 9c), tendo uma queda mais acentuada na curva das partículas virais. Isso sugere que seu mecanismo de ação está seguindo o comportamento desejado, com a função de bloquear a produção de novos vírus.

Também, é possível relacionar que, à medida que a eficácia de um antiviral aumenta, a população de linfócitos T diminui. Isso ocorre porque antivirais mais eficazes controlam a infecção de forma que o organismo não precisa montar uma resposta imune tão intensa, resultando em uma menor proliferação de linfócitos T. Seguindo a mesma lógica, um antiviral menos eficaz resulta em uma resposta imune maior, pois o corpo precisa gerar muitos linfócitos para combater a infecção.

Adicionalmente, a dinâmica das populações foi analisada ao longo de 10 dias. Os gráficos compararam os resultados sem o antiviral e com a sua administração variando de 0,5 dia a 6 dias, considerando também os três modelos de ação ( $\rho$ ,  $\xi$  e  $\psi$ ).

### 4.5.1 Administração Precoce dos Antivirais

Nos gráficos que apresentam o tratamento iniciado até o primeiro dia ( $t = 0,5$  e  $t = 1$  dia), observa-se um controle rápido da infecção. A curva da população viral é atenuada antes de atingir o pico máximo, em comparação com os outros cenários. Nesses casos, os antivirais  $\rho$  e  $\psi$  demonstram uma redução mais significativa nesse pico e apresentam um comportamento semelhante no impacto sobre essa população.

É importante ressaltar que um tratamento antiviral eficaz, com administração precoce, visa impedir a formação do pico da carga viral ou, no mínimo, reduzir sua amplitude. A ausência de um pico elevado nos gráficos, portanto, é um indicador da eficácia da estratégia de tratamento.

Em relação à população de monócitos suscetíveis, observa-se que todos os trata-

mentos antivirais diminuíram o declínio celular provocado pela infecção. No cenário sem antiviral (curva original), a população se recupera lentamente e não atinge o nível inicial. Já com a administração dos antivirais, a recuperação é visivelmente mais rápida, e a população tende a se estabilizar em um patamar mais elevado.

Dentre os antivirais testados, o  $\xi$  demonstrou o maior impacto positivo na recuperação da população, resultando na menor queda inicial e no melhor índice de recuperação. A rápida recuperação dessa população é essencial, pois indica que a infecção foi contida de forma eficiente, prevenindo danos extensos. O antiviral  $\rho$  apresentou um comportamento intermediário entre os tratamentos no cenário de  $t = 0,5$  dia e, no cenário de  $t = 1$  dia, seu desempenho tornou-se praticamente idêntico ao do antiviral  $\psi$ .

Seguindo a mesma lógica, para os monócitos infectados, o antiviral  $\xi$  demonstra eficaz em ambos os tempos de início de tratamento, pois a curva da população de monócitos infectados atinge um pico mais baixo e retorna à linha de base mais rapidamente. O antiviral  $\psi$  e o  $\rho$  apresentam eficácias similares.

Devido ao controle da infecção, todos os antivirais testados reduzem a necessidade de uma resposta imune tão intensa. O antiviral  $\xi$  resulta na resposta de Linfócitos T menos intensa e de menor amplitude. Os antivirais  $\rho$  e  $\psi$  permitem uma resposta um pouco mais forte do que o  $\xi$ , mas ainda muito menor do que no cenário sem tratamento.

Em resumo, há uma pequena diferença entre o tratamento iniciado em  $t = 0,5$  dia e  $t = 1$  dia, pois, no primeiro caso, o efeito dos antivirais é ainda mais acentuado. Isso reforça a importância da administração precoce.

#### 4.5.2 Administração dos Antivirais Após o Pico da Carga Viral

Considerando a administração do tratamento no pico da carga viral (em  $t = 1,25$  dia), apesar de ser tardia, os antivirais ainda demonstram capacidade de controlar a infecção. É possível perceber que todos os antivirais aceleram a queda da população de vírus e de monócitos infectados, que começam a diminuir naturalmente após atingir o pico devido à resposta imune do hospedeiro.

Os antivirais  $\rho$  e  $\psi$  eliminam o vírus mais rapidamente e têm efeitos praticamente idênticos. Já o antiviral  $\xi$  causa uma queda menos acentuada na população viral, mas elimina os monócitos infectados de forma mais acentuada.

Também nesse momento, o tratamento impede a diminuição da população de monócitos suscetíveis, o que promove uma recuperação mais rápida. A recuperação da população é mais significativa com o antiviral  $\xi$ , que resultam em um nível de estabilização mais alto ao final dos 10 dias.

A população de linfócitos T já está em ascensão quando o tratamento é iniciado, pois o corpo já montou uma forte resposta imune à infecção. Todos os antivirais conseguem

limitar o crescimento da resposta imune, impedindo que ela atinja o pico muito elevado. O antiviral  $\xi$  é o mais eficaz nesse sentido, fazendo com que a população de linfócitos T se estabilize em um nível mais baixo do que no cenário sem tratamento. Os antivirais  $\rho$  e  $\psi$  também limitam a resposta, mas em um nível um pouco menor.

Analisando a administração após o pico da carga viral ( $t = 2, 3, 4, 5$  e  $6$  dias), é possível perceber que quando o tratamento é atrasado o vírus tem mais tempo para se replicar. Nesse cenário, ocorre o pico de carga viral antes que efeito do antiviral comece.

Por esse motivo, a população de monócitos saudáveis sofre uma queda mais acentuada, e a recuperação é mais lenta. A população de monócitos infectados e de linfócitos T também já atingiram seus máximos. Esse comportamento se acentua com o passar dos dias sem tratamento, indicando que quanto mais cedo ele é iniciado, mais bem-sucedida será a recuperação.

É possível perceber, também, que com o passar dos dias, as diferenças nos efeitos dos antivirais diminuem, chegando a um ponto, como em  $t = 6$  dias, em que a diferença é mínima. No entanto, mesmo quando administrado tardiamente, o tratamento antiviral ainda é importante, principalmente para prevenir a ocorrência de casos graves de dengue. Conforme destacado em (DING et al., 2024), esses casos podem ocorrer após o pico da carga viral.

Portanto, a partir de todas essas análises feitas, é possível concluir que para reduzir a carga viral o antiviral  $\rho$  é o mais indicado. Se o objetivo principal for preservar a população de Linfócitos T e acentuar a eliminação das células infectadas, o antiviral  $\xi$  é o mais indicado. É importante ressaltar que, para ambos os antivirais, a administração precoce do tratamento implica em melhores resultados.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho teve como objetivo realizar o estudo da ação de tratamentos antivirais na dinâmica da infecção pelo vírus da dengue utilizando ferramentas computacionais. A partir do estudo realizado, destaca-se que o momento da administração do antiviral é um fator crítico para o sucesso do tratamento. Quanto mais cedo o tratamento é iniciado após a infecção, mais eficaz ele é em controlar a replicação viral, minimizando a resposta imune do hospedeiro e preservando as células saudáveis.

Os resultados obtidos sugerem que diferentes mecanismos de ação antiviral têm efeitos distintos nas populações das células e do vírus. Os antivirais que atuam na entrada do vírus na célula (como  $\xi$ ) são ótimos para protegê-las, preservando a população de Linfócitos T e eliminando as células infectadas. Enquanto aqueles que atuam na fase viral (como  $\rho$ ) são mais eficientes em reduzir a carga viral. Essa distinção é crucial para o planejamento de estratégias terapêuticas combinadas ou para a aplicações em diferentes necessidades de tratamento.

Também, existem algumas limitações neste trabalho, sendo a principal delas a simplificação inerente à modelagem matemática. Isso se deve ao fato de que os modelos podem não capturar toda a complexidade das relações entre múltiplos tipos de células e a resposta imune ao DENV. Adicionalmente, o estudo se baseia em dados de um único composto para modelar os parâmetros de ação ( $\rho$ ,  $\xi$ , e  $\psi$ ), o que pode resultar em uma generalização que não representa totalmente a diversidade de características dos antivirais.

Por fim, como perspectivas para trabalhos futuros, sugere-se a avaliação do efeito de terapias antivirais combinadas, explorando tanto a combinação dos três mecanismos citados nesta pesquisa quanto as combinações aos pares. Adicionalmente, a mesma metodologia pode ser aplicada para modelos que contemplem uma resposta imune mais completa e pode ser realizada a investigação do potencial de outros compostos antivirais.



## REFERÊNCIAS

- ADIGA, A. et al. Mathematical models for covid-19 pandemic: A comparative analysis. *Springer Link*, v. 100, n. 1, p. 793–807, 2020. ISSN 1. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s41745-020-00200-6#citeas>>.
- ANUMANTHAN, G.; SAHAY, B.; MERGIA, A. Current dengue virus vaccine developments and future directions. *Viruses*, v. 17, n. 2, p. 212, 2025.
- ARIVAZHAHAN, A. Principles of EC<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub>, pD<sub>2</sub> and pA<sub>2</sub> values of drugs. In: LAKSHMANAN, M.; SHEWADE, D. G.; RAJ, G. M. (Ed.). *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. v. 3, p. 143–149. ISBN 978-981-19-5343-9. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-981-19-5343-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-981-19-5343-9_10)>.
- BENINI, C. H. et al. Avaliação da eficácia de antivirais experimentais no tratamento da dengue. *Revista Tópicos*, v. 2, n. 16, dez. 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.5281/zenodo.14268098>>.
- BROGI, S. et al. Editorial: In silico methods for drug design and discovery. *Frontiers in Chemistry*, v. 8, p. 612, 2020.
- CASTILLO, J. A.; URCUQUI-INCHIMA, S. Mechanisms of monocyte cell death triggered by dengue virus infection. *Apoptosis*, Springer, v. 23, p. 576–586, 2018.
- CHAPRA, S. C.; CANALE, R. P. *Métodos Numéricos para Engenharia*. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021.
- CIUPE, S. M.; CONWAY, J. M. Incorporating intracellular processes in virus dynamics models—a review. *Microorganisms*, v. 12, n. 5, p. 900, 2024.
- CLAPHAM, H. E. et al. Within-host viral dynamics of dengue serotype 1 infection. *J. R. Soc. Interface*, The Royal Society, v. 11, n. 96, p. 20140094, jul. 2014.
- DASH, M. K. et al. Immunomodulation in dengue: towards deciphering dengue severity markers. *Cell Communication and Signaling*, v. 22, n. 451, 2024.
- DHOLE, P. et al. Host immune response to dengue virus infection: Friend or foe? *Immuno*, MDPI, v. 4, n. 4, p. 549–577, 2024.
- DHRUBA, S. R. et al. Recursive model for dose-time responses in pharmacological studies. *BMC Bioinformatics*, v. 20, n. Suppl 12, p. 317, 2019. From International Workshop on Computational Network Biology: Modeling, Analysis and Control Washington, D.C., USA. 29 August 2018.
- DING, J. et al. In-host modeling of dengue virus and non-structural protein 1 and the effects of ivermectin in patients with acute dengue fever. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, Wiley, v. 13, n. 12, p. 2196–2209, 2024.
- GADAGKAR, S. R.; CALL, G. B. Computational tools for fitting the hill equation to dose-response curves. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, v. 71, p. 68–76, 2015. ISSN 1056-8719. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2014.08.006>>.

- HARAPAN, H. et al. Dengue: A minireview. *Viruses*, MDPI AG, v. 12, n. 8, p. 829, jul. 2020.
- HILL, A. V. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *Journal of Physiology*, v. 40, p. iv–vii, 1910.
- HOSPITAL ESTADUAL BAURU - FAMESP. *Tipos de Dengue*. 2017. <<https://heb.famesp.org.br/impressa.php?mnu=3&id=1175>>. Acessado em: 14 de julho de 2025.
- JARANTOW, S. W.; PISORS, E. D.; CHIU, M. L. Introduction to the use of linear and nonlinear regression analysis in quantitative biological assays. *Current Protocols*, v. 3, n. e801, 2023.
- KING, C. A.; WEGMAN, A. D.; ENDY, T. P. Mobilization and activation of the innate immune response to dengue virus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, p. 574417, 2020.
- LEE, M. F.; WU, Y. S.; POH, C. L. Molecular mechanisms of antiviral agents against dengue virus. *Viruses*, v. 15, n. 3, mar. 2023.
- LOBO, M. R. G. et al. Citocinas na dengue: Inovações do sistema imune. *Scientia Amazonia*, v. 3, n. 1, p. 25–40, 2014. ISSN 2238-1910. Disponível em: <<http://www.scientia.ufam.edu.br>>.
- MAPALAGAMAGE, M. et al. Current understanding of the role of t cells in chikungunya, dengue and zika infections. *Viruses*, v. 14, n. 2, 2022. ISSN 1999-4915. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/14/2/242>>.
- MCMICHAEL, A. J.; CALLARD, J. J. Viruses, immunity to. *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*, John Wiley & Sons Ltd, 2019. PMCID: PMC7150053. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7150053/>>.
- MEDEIROS, J. *Distictella elongata* - *BIGNONIACEAE*. 2011. <<https://www.flickr.com/photos/cerrados/5382183942/>>. Acessado em 29 de julho de 2025.
- MURRAY, J. M.; RIBEIRO, R. M. Special issue “mathematical modeling of viral infections”. *Viruses*, v. 10, n. 6, 2018. ISSN 1999-4915. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/10/6/303>>.
- NIKIN-BEERS, R.; CIUPE, S. M. Modelling original antigenic sin in dengue viral infection. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, v. 35, n. 2, p. 257–272, 02 2017. ISSN 1477-8599. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/imammb/dqx002>>.
- NOWAK, M. A.; MAY, R. M. Mathematical biology of hiv infections: antigenic variation and diversity threshold. *Mathematical Biosciences*, Elsevier, v. 106, n. 1, p. 1–21, 1991.
- NOWAK, M. A.; MAY, R. M. *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000. ISBN 9780198504184. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/oso/9780198504184.001.0001>>.
- NURAINI, N. et al. A with-in host dengue infection model with immune response. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 49, n. 5, p. 1148 – 1155, 2009. ISSN 0895-7177. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895717708002732>>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Dengue and severe dengue*. 2024. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Accessed on 26 June 2025.

ORIENTE, T. N. *Análise Hemodinâmica da Propagação de Exossomos no Sistema de Comunicação Materno-Placentário Durante uma Infecção pelo Vírus Zika*. Dissertação (Mestrado) — . Instituto Federal da Paraíba., João Pessoa, dez. 2021. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

Python Software Foundation. *The Python 3.11.9 Documentation*. 2024. Disponível em: <<https://docs.python.org/3/>>.

SARKER, A.; DHAMA, N.; GUPTA, R. D. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement. *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1200195, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200195>>.

SASMAL, S. K.; DONG, Y.; TAKEUCHI, Y. Mathematical modeling on t-cell mediated adaptive immunity in primary dengue infections. *Journal of Theoretical Biology*, v. 429, p. 229–240, 2017. ISSN 0022-5193. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519317303211>>.

SILVA, A. P. P. et al. A influência de fatores socioambientais na incidência de dengue no Brasil. *Revista Eletrônica de Administração e Turismo*, v. 19, n. 1, p. 104–114, Maio 2025. ISSN 2316-5812. Disponível em: <<https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/AT/article/view/28769>>.

SILVEIRA, G. F. et al. Human t lymphocytes are permissive for dengue virus replication. *Journal of Virology*, v. 92, n. e02181-17, 2018.

SIMÕES, L. R. et al. Antiviral activity of distictella elongata (vahl) urb. (bignoniaceae), a potentially useful source of anti-dengue drugs from the state of minas gerais, brazil. *Letters in Applied Microbiology*, v. 53, p. 602–607, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2011.03146.x>>.

SINGH, R. K. et al. Updates in the management of dengue shock syndrome: A comprehensive review. *Cureus*, v. 15, n. 10, p. e46713, October 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA (SBI). *Imunologia Básica*. Sociedade Brasileira de Imunologia, 2022. Acessível em 14 de julho de 2025. Disponível em: <<https://sbi.org.br/wp-content/uploads/2022/10/Ebook-SBI-Imunologia-Basica.pdf>>.

SRINIVASAN, B.; LLOYD, M. D. Dose-response curves and the determination of  $ic_{50}$  and  $ec_{50}$  values. *J. Med. Chem.*, American Chemical Society, v. 67, p. 17931–17934, 2024. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.4c02052>>.

TROOST, B.; SMIT, J. M. Recent advances in antiviral drug development towards dengue virus. *Current Opinion in Virology*, v. 43, p. 9–21, 2020. ISSN 1879-6257. Viral elimination \* Special Section: Defeat Dengue. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625720300523>>.

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; CUNHA, R. V. d. (Ed.). *Dengue: teorias e práticas*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2015. 450 p. Inclui ilustrações, tabelas e gráficos. ISBN 978-85-7541-456-9.

WAN, S.-W. et al. The monocyte-macrophage-mast cell axis in dengue pathogenesis. *Journal of Biomedical Science*, v. 25, n. 77, 2018.

WONG, K. L. et al. Susceptibility and response of human blood monocyte subsets to primary dengue virus infection. *PLoS ONE*, v. 7, n. 5, p. e36435, 2012.

XU, Z. et al. The mathematical modeling of the host–virus interaction in dengue virus infection: A quantitative study. *Viruses*, v. 16, n. 2, 2024. ISSN 1999-4915. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/16/2/216>>.

ZITZMANN, C.; KADERALI, L. Mathematical analysis of viral replication dynamics and antiviral treatment strategies: From basic models to age-based multi-scale modeling. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 1546, 2018.

|                                                                                   |                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|  | <b>INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA</b> |
|                                                                                   | Campus João Pessoa - Código INEP: 25096850                            |
|                                                                                   | Av. Primeiro de Maio, 720, Jaguaribe, CEP 58015-435, João Pessoa (PB) |
|                                                                                   | CNPJ: 10.783.898/0002-56 - Telefone: (83) 3612.1200                   |

Documento Digitalizado Ostensivo (Público)

Trabalho de conclusão de curso

|                      |                                |
|----------------------|--------------------------------|
| Assunto:             | Trabalho de conclusão de curso |
| Assinado por:        | Kamilly Carvalho               |
| Tipo do Documento:   | Anexo                          |
| Situação:            | Finalizado                     |
| Nível de Acesso:     | Ostensivo (Público)            |
| Tipo do Conferência: | Cópia Simples                  |

Documento assinado eletronicamente por:

- Kamilly Flávia Carvalho dos Santos, ALUNO (20201610004) DE BACHARELADO EM ENGENHARIA ELÉTRICA - JOÃO PESSOA, em 03/09/2025 14:10:23.

Este documento foi armazenado no SUAP em 03/09/2025. Para comprovar sua integridade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifpb.edu.br/verificar-documento-externo/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 1596012  
Código de Autenticação: 00d0e44ca1

