

DINÂMICA VIRAL DA HEPATITE B: ESTUDO TEÓRICO E SIMULAÇÃO NUMÉRICA

Juliana Facchini de Souza , Paulo Fernando de Arruda Mancera –
Matemática - Bacharelado em Física Médica – Depto de Bioestatística
– Instituto de Biociências – Campus Rubião Jr. – Botucatu.

Hepatite é um termo geral para denotar uma infecção ou inflamação no fígado. Há vários vírus que causam a hepatite. Um deles é *HBV*. O *HBV* pertence à família do *Hepadnaviruses* e foi descoberto por Baruch Blumberg em 1960. Possui um DNA com cerca de 3400 nucleotídeos longos, tendo tanto cadeia simples, como dupla, sendo uma partícula esférica com aproximadamente 45nm. A replicação do vírus é extremamente eficiente, em casos crônicos há cerca de 10^9 vírus por ml de sangue.

Cerca de 300 milhões de pessoas no mundo possuem hepatite B crônica (segundo dados da Organização Mundial da Saúde-OMS). O *HBV* é o segundo maior causador de câncer no mundo, atrás apenas do tabaco. Nos adultos, cerca de 90% dos casos levam a sintomas clínicos e posterior desaparecimento do vírus. A eliminação espontânea do vírus depende da capacidade de resposta imunológica do próprio organismo. Indivíduos com resposta imunológica adequada têm maior probabilidade de eliminar a infecção. Curiosamente, quando a resposta imunológica é maior, as possibilidades de apresentar sintomas são maiores. Contrariamente, uma resposta imunológica mais fraca apresenta menos sintomas, mas pode causar maiores danos ao fígado ao tornar crônica a infecção. As crianças que são infectadas com a hepatite B por transmissão materno-fetal, em geral, são totalmente assintomáticas, mas a possibilidade da infecção se tornar crônica é superior aos 90%. Cerca de 25% dos casos crônicos irão resultar em morte por câncer induzido pela infecção.

O vírus é transmitido pelo contato com a saliva, sangue, além da transmissão vertical de mãe para filho na hora do parto. Há dois tipos de tratamentos já aprovados para a *HBV* crônica: o tratamento com *interferon-α* e *Lamivudina* (*LMV*). O *interferon-α* trata-se de um imunomodulador com atividade antiviral, de aplicação injetável que além de reduzir a carga viral, objetiva diminuir a inflamação e a fibrose hepáticas. O tratamento com *Lamivudina* é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, apesar da recorrência da viremia por um curto período de tempo, após a interrupção de sua administração.

Uma maneira de se estudar a dinâmica do *HBV* é utilizando a modelagem matemática. Nesses modelos, a biologia básica do sistema é dada por uma série de equações matemáticas que descrevem a dinâmica do vírus, células saudáveis e, às vezes, o sistema imune. Um modelo para esse estudo é conhecido como modelo de Nowak. Esse modelo é composto por três variáveis: a população de células não infectadas (*T*), células infectadas (*I*) e vírus livres (*V*). Vírus livres infectam células não-infectadas à uma taxa proporcional ao produto βVT , sendo a constante β a eficácia desse processo. As células infectadas produzem vírus livres numa taxa p e morrem numa taxa δ . Os vírus livres são removidos do sistema numa taxa c . A meia vida de uma célula infectada é dada por $1/\delta$, assim como a do vírus livre é dada por $1/u$. A taxa com que um vírus livre é produzido por uma célula infectada é dada por p/δ .

A hipótese mais simples para uma dada população de células infectadas é que essas são geradas numa razão s e morrem em uma razão d T

$$\frac{dT}{dt} = s - d T \quad (1)$$

Portanto, para $dT/dt = 0$ temos que as células não infectadas convergem para o equilíbrio, dado por s/d .

Combinando a dinâmica da infecção viral com as células saudáveis, obtemos

$$dT/dt = s - dT - \beta VT, \quad (2)$$

$$dI/dt = \beta VT - \delta I, \quad (3)$$

$$dV/dt = \rho I - cV. \quad (4)$$

Trata-se de um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares na variável independente t (tempo), que não possui solução analítica.

Antes da infecção, temos $I = 0$, $V = 0$ e as células não-infectadas estão em equilíbrio $T = s/d$. Se considerarmos $t = 0$ como o momento que ocorre a infecção com um determinado número de partículas V_0 , teremos as seguintes condições iniciais:

$$T_0 = s/d; I_0; V_0. \quad (5)$$

Se o vírus crescerá e estabelecerá uma infecção dependerá de condições similares à propagação de uma doença infecciosa em uma população de hospedeiros. A quantidade crucial para a propagação da doença é chamada de taxa reprodutiva básica (R_0), que é dada pelo número de células recentemente infectadas que se originam de uma célula infectada quando a maioria das células é não - infectadas.

A taxa na qual uma célula infectada gera novas células infectadas dada por $(\beta s p)/\mu$. Se todas as células são não-infectadas, então $T = s/d$. Como a meia vida de uma célula não - infectada é $1/\delta$, obtemos que:

$$R_0 = (\beta s p)/a d \mu \quad (6)$$

O processo de células infectadas gerarem células infectadas dependerá do número de células não-infectadas T , do tempo de vida médio das partículas livres $1/\mu$, da eficiência de produção de células infectadas β e da taxa de produção de partículas livres, $(\beta k T)/\mu$. Se $R_0 < 1$ o vírus não irá se propagar, pois toda célula infectada produzirá menos do que uma outra célula infectada. Se $R_0 > 1$, então toda célula infectada produzirá, em média, mais do que uma nova célula infectada. Então ocorre uma multiplicação explosiva do vírus da forma:

$$V(t) = V_0 e^{r_0 t} \quad (7)$$

Em que r_0 é a maior raiz de $r^2 + (\delta + c)r + \delta c(1 - r_0) = 0$.

Um outro modelo incorpora tratamento no modelo proposto anteriormente. Células podem ser mortas ou podem ser perdidas por eliminação do cccDNA em seus núcleos. Para estudar a “cura” de células infectadas, Ribeiro et al. e Lewin et al. propuseram as seguintes modificações no modelo de Nowak et al. Incluíram uma taxa de perda de células infectadas (δ) na equação (2). Essa é a soma da taxa de células infectadas (δ') e a taxa de reversão em células não-infectadas (ρ). Além disso, foi introduzido um termo adicional na equação (1), ρI , correspondendo à taxa com que células não-infectadas são criadas através da “cura”.

Durante o estágio crônico, a carga viral é, muito provavelmente, o número de hepatócitos infectados permanecem constantes. Para que isso ocorra a produção (ρI) e afastamento (cV) do vírus deve ser balanceado, o mesmo ocorrendo com as células não infectadas e infectadas. A terapia do HBV com *lamivudina* interfere com a transcrição reversa do RNA viral em DNA e resulta no decréscimo da produção de vírus por células infectadas.

Definimos a eficácia do tratamento como ε , ($0 < \varepsilon < 100\%$), em que 100% de eficácia consiste no completo bloqueio da produção do vírus. No modelo proposto, a eficácia da droga introduzida no termo da produção viral,

vide (3), trocando ρI por $(1 - \varepsilon) \rho I$, então quando $\varepsilon = 1$ não há produção viral.

Nucleosídeos análogos podem também interferir no ciclo, retardando a transformação de circular DNA em cccDNA. Se esse for o caso, o tratamento pode reduzir a taxa de infecção. Essa possibilidade foi introduzida nos modelos incorporando uma eficácia de separação η . Então, os termos das equações (1) e (2) tornam-se $(1 - \eta) \beta V T$. As equações são representadas como

$$dT/dt = s - d T - (1 - \eta) \beta V T, \quad (8)$$

$$dI/dt = (1 - \eta) \beta V T - \delta I, \quad (9)$$

$$dT/dt = (1 - \varepsilon) \rho I - c V. \quad (10)$$

Assumindo que o tratamento bloqueia todas novas infecções, ou seja, a eficácia em bloquear a produção é 1, $\varepsilon = 1$, então, a solução de (11) é

$$V(t) = V_0 e^{-c t}. \quad (11)$$

No tratamento com Lamivudina o decaimento é dado por

$$V(t) = V_0 (1 - \varepsilon + \varepsilon e^{-c t}) \quad (12)$$

Todas as equações apresentadas são resolvidas utilizando-se o programa Maple.

Referências Bibliográficas

R.M Anderson and R.M.May. *Infectious diseases of humans*. Oxford Press, 2004.

R.C.Bassanezi and W.C. Ferreira Jr. Equações diferenciais com aplicações. HARBRA, 1988.

M.A.Nowak and R.M.May. *Virus dynamics—mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press. 2000.

Robert J.H.Payne, Martin A. Nowak, and Baruch S. Blumberg. *Analysis of a cellular model to account for the natural history of infection by the hepatitis B virus and its role in the development of primary hepatocelular carcinoma*. J. Theor Biol, pages 215-240,1992.

Rui M.Ribeiro, Arthur Lo, and Alan S. Perelson. *Dynamics of hepatitis B virus infection*. Microbes and Infection 4, pages 829-835, 2002.

Bolsa: FAPESP: 05/60672-6