

Solução numérica da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19

Numerical solution of the temporal dynamics of SARS-CoV-2 infection in patients with severe or critical clinical manifestations of COVID-19

Solución numérica de la dinámica temporal de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con manifestaciones clínicas graves o críticas de COVID-19

Jorge Andrés Julca Avila¹

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil



<https://orcid.org/0000-0002-8118-8425>,



<http://lattes.cnpq.br/7853252353344567>

Virgínia Moreira de Freitas²

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil



<https://orcid.org/0000-0003-1981-8753>,



<http://lattes.cnpq.br/9052664514964546>

Resumo: A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que começou em Wuhan (China), no final de 2019, e se espalhou por todo o mundo. Quando o paciente entra no quadro clínico grave da doença, o sistema imunológico começa a produzir de forma descontrolada citocinas pró-inflamatórias, fenômeno conhecido como “tempestade de citocinas”, causando a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e, a partir desse momento, o quadro clínico do paciente é crítico, sendo necessário internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Neste artigo, elaboramos um modelo matemático que descreve o problema da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19 e, como consequência disso, o problema inclui a “tempestade de citocinas”. O modelo consiste em um sistema de cinco equações diferenciais ordinárias não-lineares de primeira ordem, que é resolvido numericamente usando o Software Mathematica. Dentre as cinco variáveis envolvidas no sistema, a carga viral foi a mais detalhada, pois ela descreve o nível de RNA do SARS-CoV-2 nos pacientes. Foram apresentados e interpretados os perfis da carga viral, em várias situações, em que os pacientes evoluíram para a cura ou óbito. Para a carga viral, o modelo apresentou um erro relativo de 19,13% quando comparado com dados clínicos da literatura existente.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Infecção Viral; Tempestade de Citocinas; Solução Numérica; COVID-19 Grave.

Abstract: COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus that started in Wuhan (China) in late 2019 and has spread across the world. When the patient enters the severe clinical features of the disease, the immune system begins to produce pro-inflammatory cytokines in an uncontrolled way, a phenomenon known as “cytokine storm”, causing Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and, from there, the patient’s clinical condition is critical, requiring hospitalization in Intensive Care Units (ICU). In this article, we developed a mathematical model that describes the problem of temporal dynamics of SARS-CoV-2 infection in patients with severe or critical clinical manifestations of COVID-19; as a consequence, the problem includes the “cytokine storm”. The model consists of a system of five first-order nonlinear ordinary differential equations, which is numerically solved using the Mathematica Software. Among the five variables involved in the system, viral load was the most detailed, as it describes the level of SARS-CoV-2 RNA in patients. Viral load profiles were presented and interpreted, in several situations, in which patients progressed to cure or death. For viral load, the model showed a relative error of 19.13% when compared to clinical data from the

¹ **Currículo sucinto:** Bacharelado em Ciências Físicas e Matemáticas pela Universidad Nacional de Trujillo (Peru). Mestrado na área de Análise Numérica pela Universidade de São Paulo (USP). Doutorado na área de Energia e Fluido pela USP. Professor efetivo do Departamento de Matemática e Estatística (DEMAT) da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). **Contribuição de autoria:** Administração do Projeto, Análise Formal, Escrita – Revisão e Edição, Investigação. **Contato:** avila_jaj@ufsj.edu.br.

² **Currículo sucinto:** Graduada em Licenciatura em Matemática pelo Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, *Campus* Rio Pomba. Mestre em Matemática em Rede Nacional pela Universidade Federal de São João del-Rei. **Contribuição de autoria:** Escrita – Primeira Redação, Investigação. **Contato:** vmfreitas20@gmail.com.



existing literature.

Keywords: SARS-CoV-2; Viral Infection; Cytokine Storm; Numerical Solution; Severe COVID-19.

Resumen: El COVID-19 es una enfermedad infecciosa provocada por el coronavirus SARS-CoV-2, que se inició en Wuhan (China) a finales de 2019 y se ha extendido por todo el mundo. Cuando el paciente entra en el cuadro clínico severo de la enfermedad, el sistema inmunitario comienza a producir citocinas proinflamatorias de forma descontrolada, fenómeno conocido como “tormenta de citocinas”, provocando el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y, a partir de ese momento, el estado clínico del paciente es crítico, requiriendo ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En este artículo elaboramos un modelo matemático que describe el problema de la dinámica temporal de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con manifestaciones clínicas graves o críticas de COVID-19 y, como consecuencia de ello, el problema incluye el “tormenta de citoquinas”. El modelo consiste en un sistema de cinco ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales de primer orden, que se resuelven numéricamente usando Mathematica Software. Entre las cinco variables involucradas en el sistema, la carga viral fue la más detallada, ya que describe el nivel de ARN de SARS-CoV-2 en pacientes. Se presentaron e interpretaron perfiles de carga viral en diversas situaciones en las que los pacientes progresaron hacia la curación o la muerte. Para la carga viral, el modelo mostró un error relativo de 19.13% en comparación con los datos clínicos de la literatura existente.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Infección Viral; Tormenta de Citocinas; Solución Numérica; COVID-19 Grave.

Data de submissão: 8 de setembro de 2022.

Data de aprovação: 16 de novembro de 2022.

1 Introdução

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 e tem como principais sintomas febre, cansaço e tosse seca. Além disso, o paciente pode apresentar: perda de paladar ou olfato, congestão nasal, dor de garganta, dor de cabeça, dores nos músculos ou articulações; náusea ou vômito, assim como diarreia, podem ocorrer, mas são menos comuns (OPAS, 2022).

Nas últimas duas décadas, três coronavírus foram encontrados na população humana mundial. O primeiro coronavírus, SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave), surgiu em 2002 na China. O segundo coronavírus, MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), surgiu em 2012 na Arábia Saudita. E o terceiro, o novo coronavírus SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave) é aquele que começou em Wuhan (China) no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo (BOULOS; GERAGHTY, 2020).

As variantes do SARS-CoV-2, consequência da replicação genética do vírus, foram classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como variantes de preocupação e variantes de interesse. Atualmente, a variante de preocupação é a Ômicron ou linhagem B.1.1.529 e foi detectada em vários países em novembro de 2021. Anteriormente, as variantes de preocupação foram: a Alfa (Reino Unido, setembro de 2020), a Beta (África do Sul, maio de 2020), a Gama (Brasil, novembro de 2020) e a Delta (Índia, outubro de 2020) (OMS, 2022).

Segundo a OMS, a situação global da pandemia da COVID-19 até 22 de dezembro de 2022 era: 650.879.143 casos confirmados e 6.651.415 mortes por causa da COVID-19. No Brasil: 36.001.760 casos confirmados e 692.280 mortes. Os EUA têm o maior número de mortes com 1.077.129, seguido pelo Brasil e, depois, pela Índia, com 530.681 mortes (WHO, 2022).

As vacinas contra a COVID-19 foram produzidas em tempo recorde e bem-sucedidas, embora o trabalho tenha sido iniciado com o SARS-CoV e, posteriormente, com o MERS-CoV. No entanto, como a proliferação do vírus terminava antes de concluir os testes humanos, os imunizantes não eram totalmente terminados. Quando o SARS-CoV-2 surgiu, a tecnologia para a criação da vacina contra o novo coronavírus já existia. O que os cientistas fizeram foi adaptar o imunizante para



combater o novo coronavírus, explica a pesquisadora do Laboratório de Desenvolvimento de Vacinas do Butantan, Viviane Maimoni Gonçalves (INSTITUTO BUTANTAN, 2022).

A virologia é o ramo da microbiologia que estuda o vírus, classificado como ser não vivo. Uns dos trabalhos pioneiros sobre virologia foi devido a Martinus Willem Beijerinck (Holandês, 1851–1931), que demonstrou, utilizando filtros extremamente finos, que o agente patógeno responsável pela Doença do Mosaico do Tabaco era bem menor que uma bactéria, o qual chamou de vírus (BEIJERINCK, 1898). O primeiro trabalho em virologia-matemática foi devido a Warren Furumoto e Ray Mickey, que elaboraram um modelo algébrico para o vírus do mosaico do tabaco usando logaritmos com dois parâmetros (FURUMOTO; MICKEY, 1967). A partir desse último trabalho, vieram muitos outros em diferentes tipos de vírus, a saber: o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que causa a AIDS (GUMEL; SHIVAKUMAR; SAHAI, 2001), o vírus Influenza A H1N1, que causa a Gripe H1N1 ou Gripe Suína (BEAUCHEMIN; HANDEL, 2011), o vírus Influenza A H5N1, que causa a Gripe H5N1 ou Gripe Aviária (RUSSELL *et al.*, 2012), e o vírus Ebola, que causa a doença Ebola (BERGE *et al.*, 2016).

A fisiopatologia da COVID-19 consiste em um processo no qual a proteína “espícula” S do SARS-CoV-2 se liga ao receptor de membrana ECA 2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) da célula epitelial pulmonar (Pneumócitos de tipo I e II) e, na presença da enzima Serina Protease Transmembranar 2 (*TMPRSS2*), o vírus se apodera da maquinaria celular e começa a replicação viral. Coincidentemente, o sistema imune inato é ativado e aparecem os macrófagos, os neutrófilos, as células dendríticas, entre outros leucócitos, no local da infecção. Esses começam a secretar citocinas (interleucinas, interferons e fatores) cada uma com diferentes funções. Quando este sistema não dá conta do invasor, alguns macrófagos e células dendríticas levam um peptídeo do vírus para apresentar aos linfócitos (Células T e B) inativos. Após essa apresentação, e com a presença de algumas citocinas apropriadas, eles se ativam. Desta maneira, o sistema imune adaptativo se ativa para combater o vírus de uma forma mais eficaz. Este sistema leva um tempo para ativar-se, geralmente 5, 6, 7 ou 8 dias após o início do aparecimento dos sintomas, mas há casos em que a ativação demora mais tempo. A produção de anticorpos acontece alguns dias depois, após ativação do sistema, mas pode acontecer que este sistema não produza anticorpos.

Os casos das manifestações clínicas da COVID19 são: assintomático, leve, moderado, grave e crítico. Quando o paciente entra no quadro grave da doença, o sistema imunológico (inato e adaptativo) começa a produzir de forma descontrolada citocinas pró-inflamatórias (Interleucinas 6, 2, entre outros), fenômeno conhecido como “Tempestade de citocinas”. Essas, por sua vez, vão ativar células citotóxicas do sistema imunológico, que vão gerar apoptose (morte celular programada) nas células sadias do tecido epitelial alveolar, danificando regiões teciduais dos pulmões. Além disso, secreções geradas por estas células mortas enchem os sacos alveolares, interrompendo a troca gasosa (oxigênio e dióxido de carbono) e causando no paciente a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Ao persistir a tempestade de citocina, na COVID-19, é necessária a aplicação do remédio Tocilizumabe, que é ministrado por via intravenosa. Esse medicamento é um anticorpo monoclonal humanizado anti-inflamatório, produzido em laboratório, cuja finalidade é bloquear os receptores da interleucina 6 para que, dessa forma, consiga-se a regulação ou controle do sistema imunológico (PELAIA *et al.*, 2021).

Fajgenbaum e June (2020) expressam que é importante que o clínico reconheça a tempestade de citocinas, porque ela tem implicações prognósticas e terapêuticas. Desse modo, a modelagem matemática de problemas de infecção do SARS-CoV-2 para pacientes com manifestações grave ou crítica da COVID-19 pode determinar resultados que ajudem a prever com mais realismo o quadro clínico desses pacientes.

Os trabalhos em virologia-matemática do SARS-CoV-2/COVID-19 podem classificar-se, pelo menos, em duas frentes de estudo: (1) Problemas Epidemiológicos (preveem o número de pessoas que serão infectadas em um determinado local, cidade, região ou país) e (2) Problemas de Infecção Viral



(preveem o perfil da carga viral de um ou vários pacientes infectados após alguns dias do início dos sintomas). Em ambos problemas são estudadas a dinâmica temporal e/ou espacial do SARS-CoV-2 utilizando Equações Diferenciais Ordinárias, Parciais, Estocásticas ou Fracionárias.

Acerca dos problemas epidemiológicos, podemos citar os trabalhos de Bouchnita e Jebrane (2020), Ahmed *et al.* (2021), Purkayastha *et al.* (2021) e Tahir *et al.* (2021).

Com relação aos problemas da infecção viral (interação vírus e sistema imunológico) modelados por Equações Diferenciais Ordinárias (EDO), o trabalho de Wang *et al.* (2020) apresenta um modelo de 4 EDOs para a infecção viral, sendo os parâmetros obtidos por meio de ajuste de dados com os dados clínicos de 14 pacientes infectados. O trabalho de Voutouri *et al.* (2021) apresenta um sistema de EDOs para modelar a dinâmica dos fenótipos da COVID-19 com o intuito de otimizar o gerenciamento ou manejo clínico. O trabalho de Reis *et al.* (2021) apresenta um modelo validado de 15 EDOs para modelar a dinâmica do SARS-CoV-2 com a presença de tempestade de citocinas. Outras informações com relação a este problema podem ser encontradas na dissertação de mestrado de Freitas (2022).

Neste artigo, elaboraremos um modelo matemático que descreve o problema da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19 e, como consequência disso, o problema inclui o fenômeno da “tempestade de citocinas”. Este novo modelo baseia-se no modelo apresentado por Wang *et al.* (2020). Ele é mais geral porque, além de descrever as manifestações leve ou moderada da COVID-19, descreve, também, os casos grave e crítico da COVID-19. O modelo consiste em um sistema de cinco equações diferenciais ordinárias não-lineares de primeira ordem que será resolvido numericamente pelo Software Mathematica (Apêndice A). Os perfis da carga viral serão apresentados e interpretados a partir de diferentes situações, incluindo aquelas em que os pacientes evoluíram para a cura, assim como para o óbito.

2 Modelagem Matemática do Problema

Nesta seção, apresentaremos dois problemas referentes à infecção do SARS-CoV-2 e os respectivos modelos matemáticos formulados por meio de equações diferenciais ordinárias não lineares.

2.1 Contextualização do Problema

Para entender o problema, primeiro, definiremos as manifestações clínicas da COVID-19 e, logo, o conceito de soroconversão.

2.1.1 Manifestações Clínicas da COVID-19

No Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2021) e, também, em Acosta *et al.* (2022) e Cevik *et al.* (2020) (veja Figura 1), as manifestações clínicas da COVID-19 são:

Caso assintomático: caracterizado por teste laboratorial positivo para COVID-19 e ausência de sintomas.

Caso leve: caracterizado a partir da presença de sintomas não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguido ou não de anosmia, ageusia, diarreia, dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, fadiga e/ou cefaleia.

Caso moderado: os sintomas mais frequentes podem incluir desde sinais leves da doença, como tosse persistente e febre persistente diária, até sinais de piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 como adinamia, prostração, hiporexia, diarreia, além da presença de pneumonia

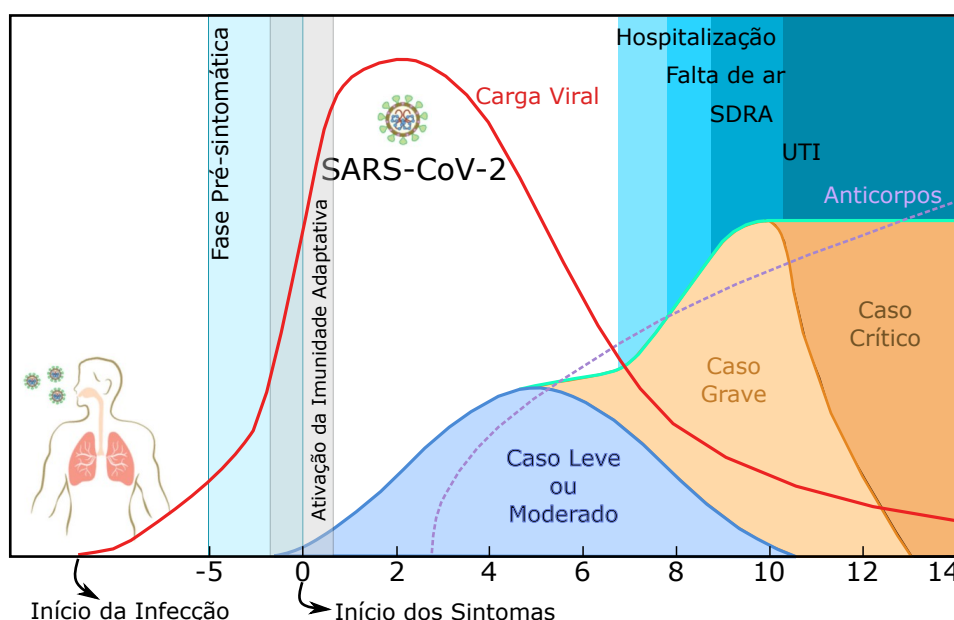


sem sinais ou sintomas de gravidade.

Caso grave: considera-se a Síndrome Respiratória Aguda Grave que é uma Síndrome Gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto. Nesse caso, o paciente experimenta uma resposta inflamatória anti-viral excessiva chamada de “tempestade de citocinas” ou síndrome hiperinflamatória. Dados experimentais mostraram que, na infecção por SARS-CoV-2, a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é o resultado final de uma tempestade de citocinas (FARSHI, 2020).

Caso crítico: os principais sintomas são sepse, SDRA, insuficiência respiratória grave, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva.

Figura 1 – Manifestações Clínicas da COVID-19.



Fonte: Adaptado de Cevik *et al.* (2020).

É importante destacar que a ativação da imunidade adaptativa pode ocorrer antes do início dos sintomas. O período de ativação pode ser observado na faixa de cor cinza da Figura 1. No início dos sintomas, a carga viral atinge níveis elevados e o RNA do vírus torna-se detectável por meio de exames moleculares, como o RT-PCR.

2.1.2 Soroconversão

Após alguns dias de ter acontecido a infecção pelo SARS-CoV-2, o sistema imune adaptativo é ativado, o que geralmente acontece antes do início dos sintomas. A partir desse momento, o sistema pode, ou não, produzir anticorpos. Quando ele produz anticorpos, se diz que o paciente apresentou **soroconversão**, caso contrário, o paciente não teve ocorrência de **soroconversão**. Os anticorpos atuam na defesa do organismo.



2.1.3 O Problema

Neste trabalho serão abordados dois problemas:

Problema 1: Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas leve ou moderada da COVID-19.

A abordagem desse problema é para que o leitor possa, primeiro, entender o comportamento da carga viral em pacientes com quadro clínico leve ou moderado e, segundo, perceber que é necessário a inclusão de novas variáveis para o estudo de problemas com quadros clínicos diferentes da COVID-19.

Problema 2: Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19.

Neste problema, o paciente apresenta um quadro clínico grave ou crítico da COVID-19. Conseqüentemente, vai ter que lidar com a resposta exacerbada (local e sistêmica) do sistema imunológico, chamada de “tempestade de citocinas”. Além disso, o paciente estará suscetível a manifestar a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou, ainda, disfunção de múltiplos órgãos, seguido de óbito.

A pesar da maioria das pessoas que tiveram COVID-19 desenvolverem sintomas leves (40%) ou moderados (40%), cerca de 15% podem desenvolver sintomas graves e 5% podem apresentar a forma crítica da doença (BRASIL, 2021).

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

2.2 Função Imune Adaptativa

A função imune adaptativa, $\delta(t)$, tem o papel de modelar o retardo que apresenta a ativação da imunidade adaptativa após o início dos sintomas. É definida em Wang *et al.* (2020), por

$$\delta(t) = \begin{cases} \delta_I & \text{se } t < \mu \\ \delta_I e^{\sigma(t-\mu)} & \text{se } t \geq \mu \end{cases} \quad (1)$$

onde os parâmetros δ_I , μ e σ são descritos na segunda coluna da Tabela 1. Nessa função, observa-se que a ativação do sistema imune adaptativo inicia-se após $t = \mu$ dias (contados, neste trabalho, a partir do primeiro dia do aparecimento dos sintomas). Isso significa que a produção de anticorpos só começará alguns dias depois, quando as células B iniciem sua expansão clonal (ativação de células de memória e diferenciação em plasmócitos). Os plasmócitos vão se tornar verdadeiras fábricas de anticorpos.

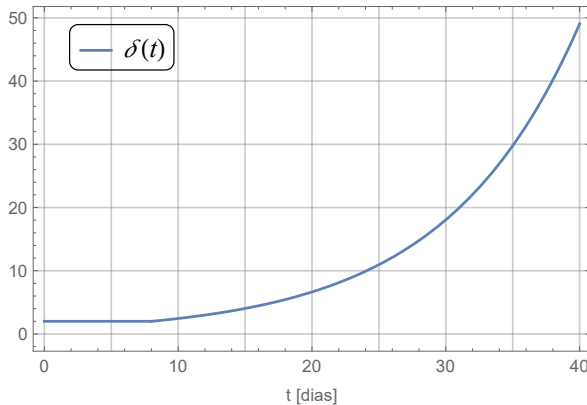
A função imune adaptativa, definida em (1), não é diferenciável em $t = \mu$, o que acarreta problemas no Software Mathematica no momento de estimar parâmetros em modelos mais complexos da infecção do SARS-CoV-2. Por isso, a introdução de uma função de Hill no lugar de uma função exponencial foi estudada. Nos modelos 1 e 2, que serão estudados a seguir, a **função imune adaptativa** é dada por

$$\delta(t) = \sigma \frac{t^4}{(4,7\mu)^4 + t^4} + \delta_I \quad (2)$$

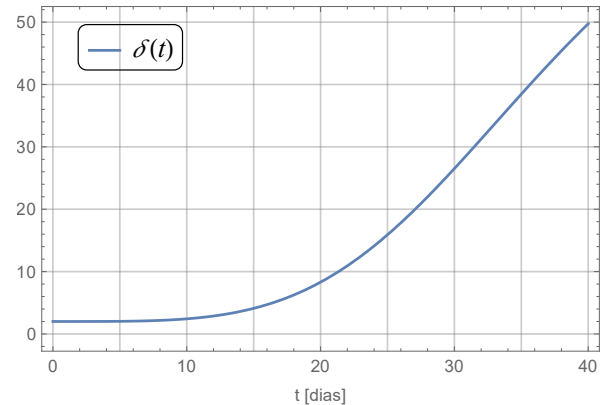
Note que esta função é diferenciável em todo ponto de seu domínio. Além disso, carrega todos os parâmetros e valores da função $\delta(t)$, dada em (1), com exceção de σ . Assim, ambas funções, têm a mesma finalidade. Dados $\mu = 8$ e $\delta_I = 2$, mostramos, nas figuras 2(a) e (b), as funções imunes adaptativas, dadas em (1) e (2), respectivamente.



Figura 2 – A Função Imune Adaptativa $\delta(t)$ com os parâmetros $\mu = 8$ e $\delta_I = 2$.



(a) Segundo Wang *et al.* (2020), $\sigma = 0,1$.



(b) Usado nos modelos 1 e 2, $\sigma = 85$.

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

A seguir, apresentaremos o Modelo 1.

2.3 O Modelo 1

O Modelo 1 descreve, matematicamente, o Problema 1. Este modelo é quase o mesmo fornecido por Wang *et al.* (2020), a não ser pela nova definição que foi dada à função imune adaptativa.

2.3.1 Funções Incógnitas

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

- (1) Concentração de pneumócitos, $P(t)$;
- (2) Concentração de linfócitos, $L(t)$;
- (3) Concentração de células infectadas (pneumócitos e linfócitos), $I(t)$;
- (4) Concentração do vírus SARS-CoV-2, $V(t)$.

2.3.2 Parâmetros

Neste modelo, existem 8 parâmetros, todos eles estão discriminados na Tabela 1. $\{\beta, p, c, \omega\}$ foram obtidos por estimação de parâmetros. $\{\lambda, \delta_I\}$ foram obtidos por revisão bibliográfica e os parâmetros $\{\mu, \sigma\}$ foram obtidos por teoria virológica.

2.3.3 Equações que Governam

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

$$P' = -\beta VP \tag{3}$$

$$L' = \lambda - \beta VL \tag{4}$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \tag{5}$$

$$V' = -cV + pI \tag{6}$$



Tabela 1 – Os parâmetros do Modelo 1, obtidos por: *: Estimação de parâmetros. †: Revisão bibliográfica. ◊: Teoria Viroológica.

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidades
β	Taxa base de crescimento*	$5,9 \times 10^{-8}$	mL/(cópias×dia)
p	Taxa de produção viral*	$1,3 \times 10^5$	1/dia
c	Taxa de eliminação viral*	39	1/dia
ω	Taxa de mortalidade da resposta imune inata*	$1,6 \times 10^{-4}$	mL/(células×dia)
λ	Recrutamento de linfócitos não infectados†	10^4	células/(dia×mL)
δ_I	Taxa de mortalidade básica†	2	1/dia
μ	Tempo de ativação do sistema imune adaptativo◊	8	dia
σ	Taxa da amplitude da função imune adaptativa◊	85	1/dia

Fonte: Todos os parâmetros foram obtidos por Wang *et al.* (2020), com exceção do σ , que foi obtido pelos autores (2022).

As condições iniciais do problema foram retiradas de Wang *et al.* (2020) e mostramos elas na Tabela 3.

A seguir, apresentaremos o Modelo 2.

2.4 O Modelo 2

O Modelo 2 é baseado no Modelo 1 e descreve, matematicamente, o Problema 2, ou seja, a dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas leve ou moderada da COVID-19.

No Modelo 1, observou-se que a inclusão de uma nova variável era necessária para descrever outras manifestações clínicas da COVID-19. A nova variável que foi considerada, no novo modelo, foi a Interleucina 6, que é uma citocina pró-inflamatória e que atua tanto na resposta imune inata como na adaptativa, sendo secretada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos, células do sistema imune, entre outras. Além disso, é considerada um importante marcador inflamatório.

2.4.1 Funções Incógnitas

As variáveis incógnitas são funções que dependem do tempo, e são:

- (1) Concentração de pneumócitos, $P(t)$;
- (2) Concentração de linfócitos, $L(t)$;
- (3) Concentração de células infectadas (pneumócitos e linfócitos), $I(t)$;
- (4) Concentração do vírus SARS-CoV-2, $V(t)$;
- (5) Concentração de Interleucina 6 (IL-6), $I_6(t)$.

As quatro primeiras variáveis são as mesmas que as do Modelo 1.



2.4.2 Parâmetros

Este modelo usa 12 parâmetros, sendo 8 os mesmos do Modelo 1, e os quatro parâmetros restantes são definidos a seguir:

- (1) Taxa de ativação de citocinas por meio de IL-6, γ_1 ;
- (2) Taxa de regulação negativa de linfócitos, γ_2 ;
- (3) Taxa de degradação natural de IL-6, γ_3 ;
- (4) Taxa de produção de Linfócitos, devido à produção de linfócitos Th1 que secretam IL-6, γ_4 .

Devido ao fato de que não foi possível ter os dados clínicos de pacientes com manifestações da COVID-19 grave ou crítica, os valores dos parâmetros γ_3 e γ_4 foram obtidos de Reis *et al.* (2021). O parâmetro γ_2 foi considerado igual ao parâmetro γ_3 , pois são os mesmos que acompanham a IL-6. Já o valor do último parâmetro foi obtido por inspeção, respeitando as seguintes considerações: que seja condizente com a existência da solução numérica, que acompanhe o perfil de pacientes infectados e que esteja dentro os conformes dos resultados da literatura existente. Na Tabela 2, apresentamos estes quatro parâmetros com seus respectivos valores.

Tabela 2 – Os parâmetros do Modelo 2, obtidos por: †: Reis *et al.* (2021). *: Semelhança de termos. ◊: Inspeção.

Parâmetro	Descrição	Valor	Unidades
γ_1	Taxa de ativação de citocinas por meio de IL-6◊	2×10^{-2}	mL/(pg×dia)
γ_2	Taxa de regulação negativa de linfócitos*	$7,04 \times 10^2$	células/(pg×dia)
γ_3	Taxa de degradação natural de IL-6†	$7,04 \times 10^2$	1/dia
γ_4	Taxa de produção de Linfócitos†	$1,78 \times 10^{-2}$	pg/(células×dia)

Fonte: Reis *et al.* (2021) e os autores (2022).

2.4.3 Equações que Governam

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

$$P' = -\beta VP \tag{7}$$

$$L' = \lambda - \beta VL + \gamma_1 I_6 L - \gamma_2 I_6 \tag{8}$$

$$I' = \beta V(P + L) - [\delta(t) + \omega L]I \tag{9}$$

$$V' = -cV + pI \tag{10}$$

$$I_6' = -\gamma_3 I_6 + \gamma_4 L \tag{11}$$

As condições iniciais do problema estão discriminadas na Tabela 3.

A seguir, explicaremos cada equação deste sistema de EDOs.

2.4.4 Pneumócitos Tipo I e II: $P(t)$

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

$$P' = -\beta VP \tag{12}$$



Tabela 3 – As variáveis dos modelos 1 e 2.

Variável	Descrição	Condição Inicial	Unidades
P	Pneumócitos tipo I e II	6×10^4	células/mL
L	Linfócitos	0	células/mL
I	Pneumócitos e Linfócitos infectados	0	células/mL
V	Vírus SARS-CoV-2*	10^{-4}	cópias/mL
I_6	Interleucina 6	0	pg/mL

Fonte: Wang *et al.* (2020) e os autores (2022).

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

2.4.5 Linfócitos: $L(t)$

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

$$L' = \lambda - \beta VL + \gamma_1 I_6 L - \gamma_2 I_6 \tag{13}$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo refere-se ao recrutamento dos linfócitos não infectados, ao lugar da infecção, em uma quantidade fixa λ . O segundo termo refere-se ao fato de que o vírus também infecta os linfócitos a uma taxa β (consideramos que essa taxa de infecção é a mesma quando o vírus infecta os pneumócitos). O terceiro termo refere-se ao fato de que a IL-6 ativa outras citocinas, a uma taxa γ_1 , e estas, por sua vez, servem como estimuladoras para a ativação de linfócitos. O quarto termo refere-se ao SARS-CoV-2, o qual desencadeia macrófagos para secretarem IL-6 e promoverem linfopenia (baixo nível de linfócitos no sangue), (FENG *et al.*, 2020), a uma taxa γ_2 .

2.4.6 Pneumócitos e Linfócitos infectados: $I(t)$

A equação diferencial é a mesma usada no Modelo 1. A seguir, apresentamos a taxa de variação temporal dos pneumócitos e linfócitos infectados.

$$I' = \beta V(P + L) - [\omega L + \delta(t)]I \tag{14}$$

Do lado direito da equação, o primeiro termo refere-se à infecção dos pneumócitos e linfócitos pelo vírus, a uma taxa β . O segundo termo refere-se à diminuição de células infectadas, ou seja, o número de células infectadas cai porque o sistema imunológico está agindo. Em um primeiro momento, as células infectadas diminuem a uma taxa ω , taxa que depende dos linfócitos, pois há linfócitos, na imunidade inata, destruindo as células infectadas. Com a ativação da imunidade adaptativa, que ocorre após alguns dias do início dos sintomas e é determinada pelo parâmetro μ , o número de células infectadas começa a cair, segundo a função $\delta(t)$, desde que haja produção de anticorpos.



2.4.7 **Vírus SARS-CoV-2:** $V(t)$

Neste modelo, o vírus SARS-CoV-2 se encontra no trato respiratório inferior e infecta as mucosas do sistema respiratório, mais especificamente o tecido epitelial (formado pelos Pneumócitos tipo I e II) dos alvéolos pulmonares. O vírus, ao ligar sua glicoproteína *Spike S* ao receptor de membrana ECA 2 dos pneumócitos, com a presença da enzima TMPRSS2, injeta seu RNA, e, a partir de então, começa a replicação viral. A taxa de variação temporal da carga viral é dada pela seguinte EDO:

$$V' = -cV + pI \tag{15}$$

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

2.4.8 **Interleucina 6:** $I_6(t)$

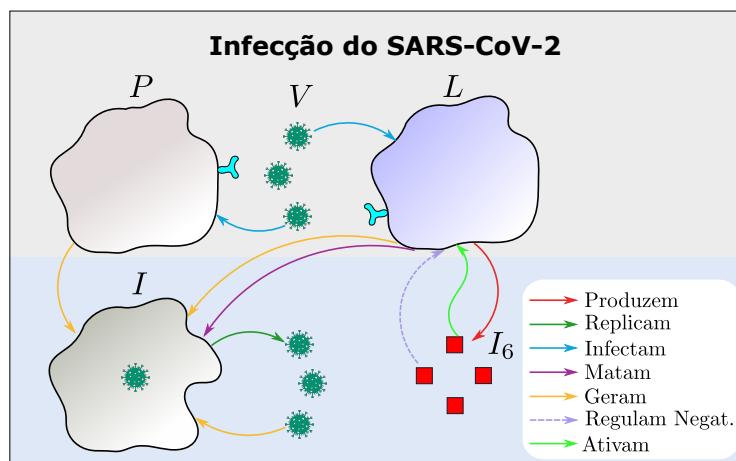
Como sabemos, a Interleucina 6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por vários tipos de células. Neste modelo, é considerado que apenas é produzida pelos linfócitos, por esse motivo só agirá na resposta imune adaptativa. Devido ao quadro clínico grave da COVID-19, o sistema imune desencadeia uma hiper-inflamação causando a “Tempestade de Citocinas”. A taxa de variação temporal da Interleucina 6 é dada pela seguinte EDO:

$$I_6' = -\gamma_3 I_6 + \gamma_4 L \tag{16}$$

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

Na Figura 3, apresentamos um esquema do Modelo 2, onde mostramos as interações do coronavírus (V) com os pneumócitos (P), linfócitos (L) e citocinas (I_6). Este esquema serviu de base para a elaboração do sistema de EDOs, (7) - (11).

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



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

3 **Solução Numérica do Modelo 1**

Nesta seção, resolveremos numericamente o Modelo 1 por meio do software Mathematica.



3.1 Função Imune Adaptativa

Para a solução numérica deste modelo foram consideradas quatro funções imunes adaptativas, definida em (2), sendo utilizados os valores de $\mu = 5, 8, 10$ e 12 para cada uma delas.

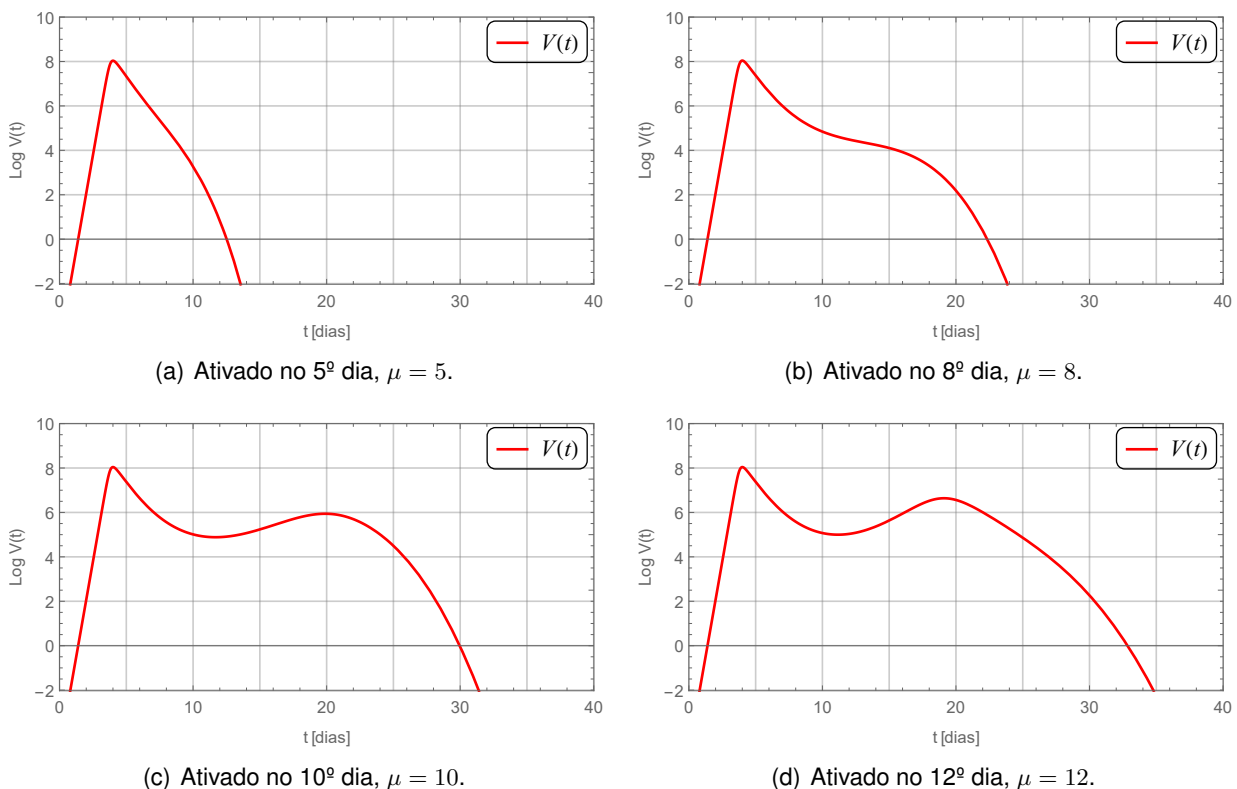
3.2 A Carga Viral

Descreveremos a situação em que o paciente teve ocorrência de soroconversão. Os perfis da carga viral, e das outras variáveis, são bem parecidos com os resultados apresentados em Wang *et al.* (2021). Por esse motivo, unicamente plotaremos os gráficos para a carga viral com $\mu = 5, 8, 10$ e 12 e, logo, todas as variáveis para $\mu = 8$. Qualquer interpretação dessas variáveis é encontrada nessa bibliografia.

3.2.1 Com Soroconversão

Consideraremos quatro casos com ocorrência de soroconversão. Os casos 1, 2, 3 e 4 são mostrados nas figuras 4(a), (b), (c) e (d), respectivamente.

Figura 4 – Perfis das Cargas Virais $V(t)$. Sistema imune adaptativo ativado em diferentes dias, após o primeiro dia do aparecimento dos sintomas.



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

Observa-se, na Figura 4, que a carga viral $V(t)$ diminui ao longo dos dias e, dessa forma, o paciente se recupera. A diminuição da carga viral depende do tempo que demora em ativar-se a imunidade adaptativa para que esta seja mais rápida ou lenta. Por exemplo, no caso (c), a imunidade

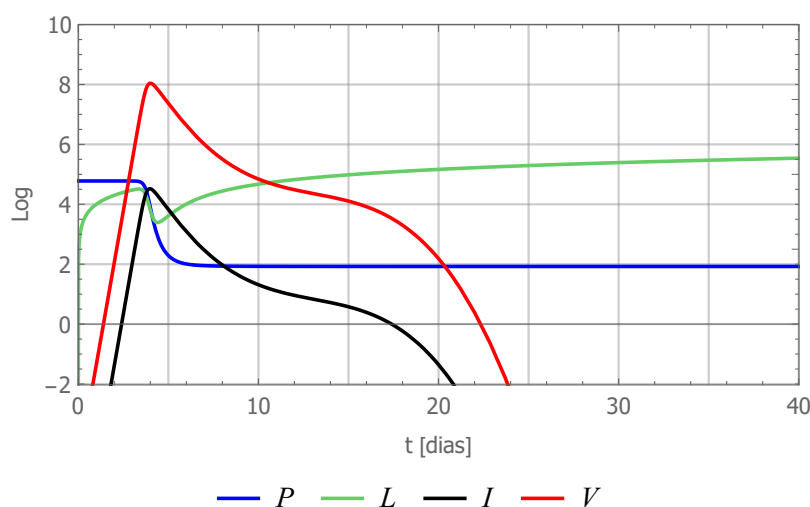


adaptativa é ativada no 10^o dia, mas, mesmo assim, o paciente se recupera aos 28 dias após o início dos sintomas.

3.2.2 Todas as Variáveis

Na Figura 5, apresentamos a dinâmica temporal de todas as variáveis envolvidas no Modelo 1. Observa-se que, ao longo dos dias, após o início dos sintomas da COVID-19 leve ou moderada, as curvas da carga viral $V(t)$ e da quantidade de células infectadas $I(t)$ decrescem, a curva da quantidade de pneumócitos $P(t)$ se estabiliza rapidamente, e a curva da quantidade de linfócitos $L(t)$ tende a se estabilizar nos próximos dias. Nesse caso, todas as variáveis envolvidas contribuem favoravelmente para a recuperação do paciente.

Figura 5 – Os perfis dos P, L, I e V com $\mu = 8$ (Modelo 1).



Fonte: Elaboração dos autores (2022).

4 Solução Numérica do Modelo 2

Os resultados numéricos apresentados para este modelo mostram o perfil da carga viral de um paciente infectado com o SARS-CoV-2 durante um período de 40 dias, contados a partir do início dos sintomas.

4.1 Função Imune Adaptativa

Para este modelo, foram consideradas sete funções imunes adaptativas do tipo (2), sendo utilizados os valores de $\mu = 8, 9, 10, 11, 12, 13$ e 14 para cada uma delas.

4.2 A Carga Viral

Os resultados numéricos do Modelo 2 serão obtidos, unicamente, na situação de ocorrência de soroconversão. A situação sem soroconversão não será considerada, pois esta conduz imediatamente ao óbito no caso grave da COVID-19. O foco é a evidência da “tempestade de citocinas” que



acontece após ativação do sistema imune adaptativo. Além disso, a presença de anticorpos na luta contra o vírus é essencial para a recuperação e reinfeção por alguma mutação.

4.2.1 Com Soroconversão

Vamos supor que a resposta do sistema imune adaptativo aconteça em um dia específico após o início dos sintomas. Depois de alguns dias, ocorre a produção de anticorpos, mas, mesmo assim, o paciente entra no quadro clínico grave da COVID-19, seja pelo exposto no segundo parágrafo do Modelo 2 (Subseção 2.4) ou pela demora na produção de anticorpos. Este modelo considera sete dias diferentes de resposta do sistema imune adaptativo com soroconversão, ou melhor, desde o oitavo dia até décimo quarto dia, contados a partir do primeiro dia dos sintomas. Temos considerado a partir do 8º dia pois entende-se que, a partir desse dia, a probabilidade de um paciente entrar em um quadro clínico grave da COVID-19 é aceitável. Veja o perfil da carga viral nas figuras 4(a) e (b), no Modelo 1, para uma melhor compreensão de tal escolha.

A seguir, explicaremos os resultados numéricos da carga viral e da interleucina 6 para cada dia, do 8º ao 14º, em que a resposta imune adaptativa se ativa.

- (a) **Ativação no oitavo dia:** $\mu = 8$. Na Figura 6(a), observamos que, pelo fato da resposta imune adaptativa demorar oito dias, a carga viral apresenta um segundo pico, no dia 29, que é ligeiramente mais alto que o primeiro, isso se deve à “tempestade de citocinas”, causada pelas IL-6 que tomam conta do paciente, mas os anticorpos que são produzidos pelos linfócitos se sobrepõem e o paciente se recupera da COVID-19, no 31º dia. A curva viral decrescendo na direção do eixo “y” negativo indica que o nível de RNA do SARS-CoV-2 tende a diminuir e zerar com o tempo.
- (b) **Ativação no nono dia:** $\mu = 9$. Na Figura 6(b), observamos que, pelo fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no nono dia, a carga viral apresenta três picos, sendo que o terceiro pico aparece no 36º dia e é ligeiramente mais alto que o segundo e ligeiramente mais baixo que o primeiro. A situação é mais complicada que no Item (a), pois o paciente, a partir do 14º dia, não teve melhora, o quadro de “tempestade de citocinas” foi mais crítico, mas se recupera da COVID-19, no 38º dia.
- (c) **Ativação no décimo dia:** $\mu = 10$. Na Figura 6(c), observamos que, pelo fato da resposta imune adaptativa demorar 10 dias, a carga viral apresenta uma queda substancial próximo ao 31º dia, mas as citocinas pró-inflamatórias (IL-6) são consideráveis, levando a carga viral a formar um pico maior que o primeiro, no 32º dia, mas se recupera da COVID-19, no 37º dia.
- (d) **Ativação no décimo primeiro dia:** $\mu = 11$. Na Figura 6(d), observamos que, pelo fato da resposta imune adaptativa demorar 11 dias, a carga viral apresenta uma queda no 32º dia, levando-nos a acreditar que o paciente se recuperou, porém, as IL-6 aumentam e levam a carga viral a formar um pico maior que o primeiro próximo ao 38º dia, mas se recupera da COVID-19 no dia seguinte.
- (e) **Ativação no décimo segundo dia:** $\mu = 12$. Na Figura 6(e), observamos que, pelo fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo segundo dia, a carga viral apresenta uma queda próximo ao 33º dia, porém, as citocinas pró-inflamatórias (IL-6) aumentam e induzem a carga viral a formar um pico (no 38º dia) ligeiramente menor que o primeiro, mas parece se recuperar da COVID-19 no 42º dia. Essa última conclusão é uma suposição, pois a predição fecha no 40º dia após início dos sintomas.
- (f) **Ativação no décimo terceiro dia:** $\mu = 13$. Na Figura 6(f), observamos que, pelo fato da resposta imune adaptativa demorar 13 dias, a carga viral apresenta três picos bem pronunciados e parecem oscilar, porque a IL-6 apresenta uma leve queda no 37º dia. O paciente entra em um



quadro clínico crítico da COVID-19 e, após 40 dias, evolui para o óbito. A curva viral crescendo, ou não decrescendo, na direção do eixo “ x ” positivo indica que o nível de RNA do SARS-CoV-2 tende a aumentar, ou não diminuir, e não zera com o tempo.

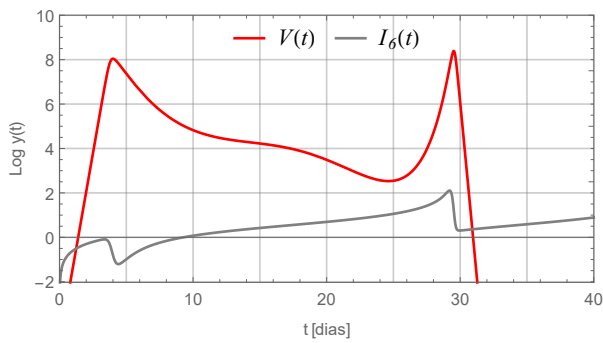
(g) Ativação no décimo quarto dia: $\mu = 14$. Na Figura 6(g), observamos que, pelo fato do sistema imunológico adaptativo ativar-se no décimo quarto dia, a carga viral oscila ao longo do tempo sem sofrer queda. Isso acontece porque a produção de IL-6 não diminui e, dessa forma, o paciente passa a ter um quadro clínico crítico da COVID-19 e, após 40 dias, evolui para o óbito.

4.2.2 Todas as Variáveis

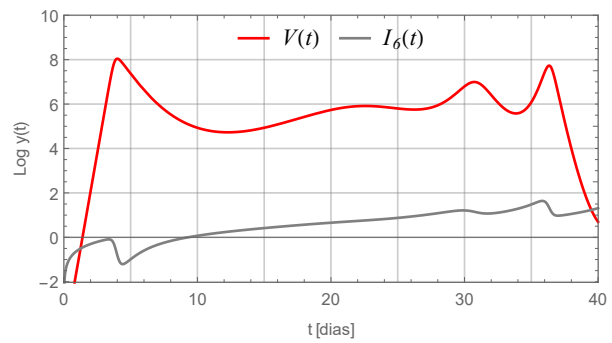
Na Figura 7, apresentamos a solução numérica de todas as variáveis envolvidas no Modelo 2 para $\mu = 14$. A dinâmica inicia-se no primeiro dia dos sintomas ($t = 0$) e termina no 40º dia, com a ativação do sistema imune adaptativo no dia 14; para os outros dias, inclusive este, veja o Apêndice B. Observa-se que os pneumócitos (P), no quarto dia, sofrem uma queda brusca de sua densidade e não conseguem manter-se, são danificados ou morrem ao longo do tempo. Os linfócitos (L) têm um súbito crescimento nos primeiros dias, logo sofrem uma queda e, em seguida, sua densidade aumenta paulatinamente ao longo dos 40 dias, ou seja, não há mais controle de sua ativação. A carga viral (V), como explicado no Item (g) da Seção 4.2.1, não diminui ao longo dos 40 dias. As células infectadas (I), compreendidas pelos pneumócitos e linfócitos, têm o mesmo comportamento da carga viral, porém em uma escala menor. E, finalmente, a Interleucina 6 (I_6) é secretada de forma desorganizada pelos linfócitos, pois eles crescem sem parar, intensificando a “tempestade de citocinas”.



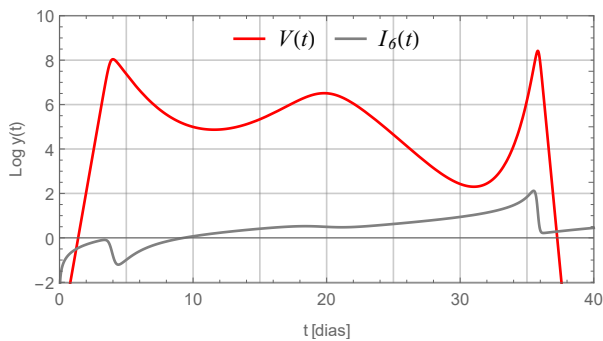
Figura 6 – Perfis da Carga viral $V(t)$ e da IL-6 $I_6(t)$ com a ativação da resposta imune adaptativa a partir do 8º, 9º, ..., 14º dia, contados desde o início dos sintomas ($t = 0$).



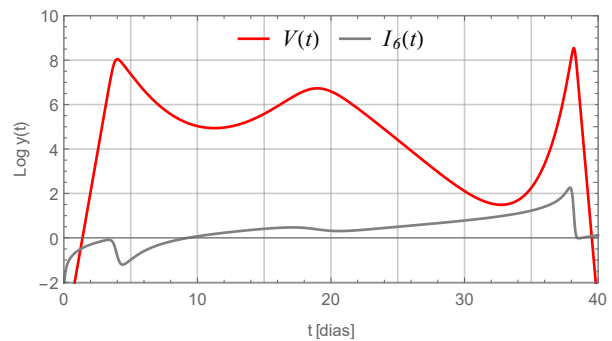
(a) Ativado no 8º dia, $\mu = 8$.



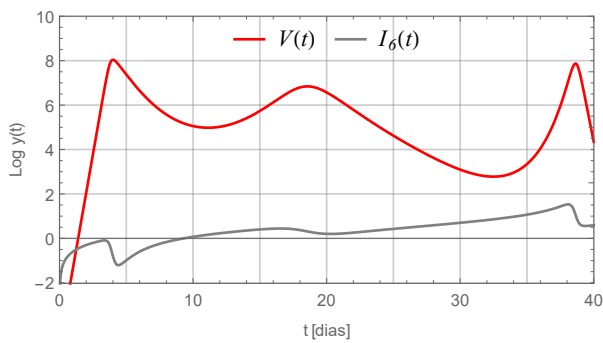
(b) Ativado no 9º dia, $\mu = 9$.



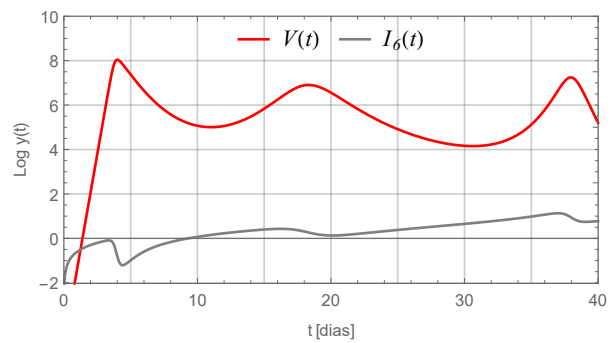
(c) Ativado no 10º dia, $\mu = 10$.



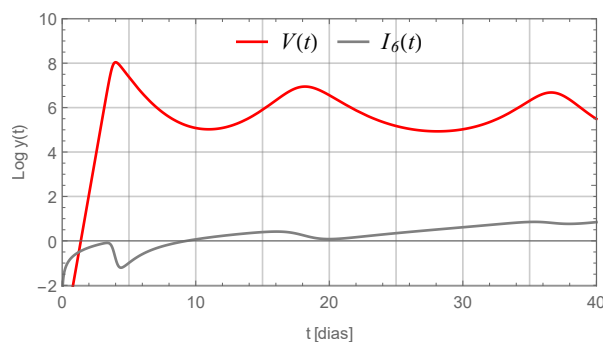
(d) Ativado no 11º dia, $\mu = 11$.



(e) Ativado no 12º dia, $\mu = 12$.



(f) Ativado no 13º dia, $\mu = 13$.

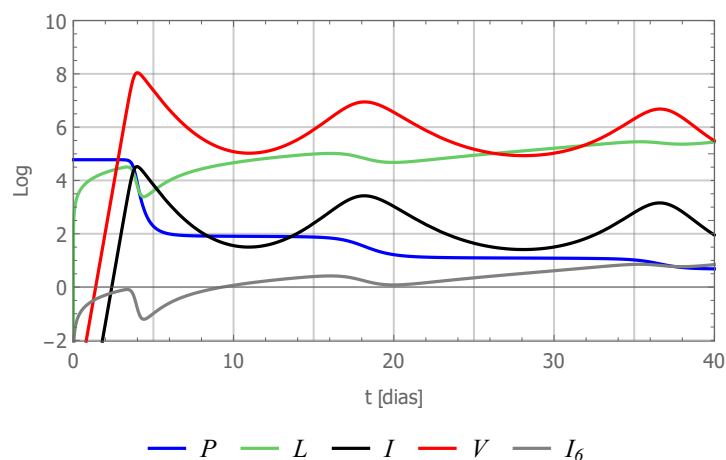


(g) Ativado no 14º dia, $\mu = 14$.

Fonte: Elaboração dos autores (2022).



Figura 7 – Os perfis das variáveis P, L, I, V e I_6 com $\mu = 14$ (Modelo 2).



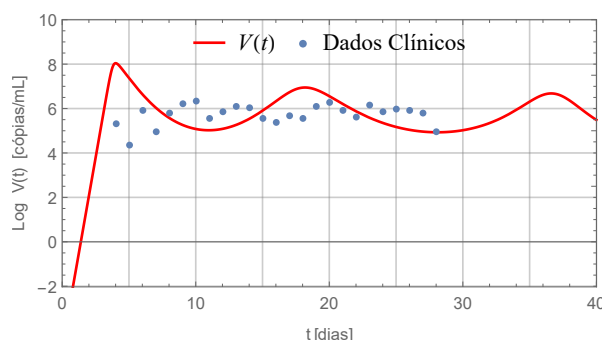
Fonte: Elaboração dos autores (2022).

5 Resultados e Discussão

Foi elaborado um novo modelo (Modelo 2) para resolver o problema da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19 (Problema 2). Embora o modelo aborde as variáveis básicas de uma infecção viral, a saber: os linfócitos como os únicos representantes do sistema imune (inato e adaptativo), os pneumócitos como os representantes do tecido epitelial alveolar, as células infectadas que consideramos como únicos alvos os pneumócitos e os linfócitos, a interleucina 6 como sendo a única citocina pró-inflamatória do sistema imune. Ele reproduz uma situação que se aproxima aos casos reais de pacientes com manifestações graves da COVID-19. Para efeito de comparação com dados clínicos, escolhemos o valor $\mu = 14$, pois esse valor representa o maior tempo de atraso, simulado neste trabalho, para a ativação da imunidade adaptativa. Na Figura 8, mostramos uma comparação entre os dados numéricos da carga viral e os dados clínicos de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam manifestações graves da COVID-19. A nossa previsão é de 40 dias após o início dos sintomas, enquanto que os dados clínicos foram medidos a partir do 4º até 28º dia, de pacientes de Zhejiang, província da China, entre janeiro e março de 2020. Maiores informações em Zheng *et al.* (2020). O erro relativo entre os dados clínicos e numéricos é definido por: $e_r = \|\hat{y}(t) - y(t)\| / \|\hat{y}(t)\|$, onde $\|y\| = \sqrt{y_1^2 + \dots + y_n^2}$ é a norma da função, $y(t) = (y_1(t), \dots, y_n(t))$, $\hat{y}(t)$ são os dados clínicos, $y(t)$ são os dados numéricos e n representa algum dia após início dos sintomas. Assim, o erro relativo entre os dados clínicos e numéricos da carga viral é de 19,13%, $4 \leq n \leq 28$. Ainda que os resultados sejam apresentados na escala logarítmica decimal, percebe-se que existe uma boa aproximação entre os mesmos.



Figura 8 – Comparação entre a solução numérica e os dados clínicos da carga viral de um paciente com manifestações grave da COVID-19.



(a) Resposta imune ativada no 14º dia, $\mu = 14$.

Fonte: Zheng *et al.* (2020) e os autores (2022).

6 Considerações Finais

A fisiopatologia da COVID-19 é um tema complexo e, ainda, não está totalmente esclarecida. Por causa de sua complexidade, os modelos matemáticos requerem: de um número grande de variáveis e de parâmetros que resultem de ajustes de dados clínicos de pacientes que foram infectados pelo vírus.

O presente trabalho, que trata sobre a dinâmica da infecção do SARS-CoV-2, propôs um novo modelo (Modelo 2) que prediz a carga viral de um paciente com manifestações graves ou críticas da COVID-19 a partir do início dos sintomas até o 40º dia. Esse modelo envolve 5 variáveis e 12 parâmetros. Como o número das variáveis envolvidas, no modelo, não é grande e nem todos os parâmetros foram obtidos de dados clínicos, a predição da COVID-19 pode ser melhorada. Portanto, de um ponto de vista matemático, este modelo representa uma proposta inicial da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2.

Referências

ACOSTA, R. Alfonso H.; GARRIGOS, Zerelda Esquer; MARCELIN, Jasmine R.; VIJAYVARGIYA, Prakhar. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 231-249, 2022. DOI: www.doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003.

AHMED, Nauman; ELSONBATY, Amr; RAZA, Ali; RAFIG, Muhammad; ADEL, Waleed. Numerical simulation and stability analysis of a novel reaction-diffusion COVID-19 model. **Nonlinear Dynamics**, v. 106, p. 1293-1310, 2021. DOI: www.doi.org/10.1007/s11071-021-06623-9.

BEAUCHEMIN, Catherine A.; HANDEL, Andreas. A review of mathematical models of influenza A infections within a host or cell culture: lessons learned and challenges ahead. **Mathematical Modelling of Influenza**, v. 11, n. S7, p. 1-15, 2011. DOI: www.doi.org/10.1186/1471-2458-11-S1-S7.

BEIJERINCK, Martinus W. Über ein contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabaksblätter. **Verh Kon Akad Wetensch**, 65 (Sectie 2, Deel 6), p. 3-21, 1898 (Eng. translation: Concerning a contagium vivum fluidum as cause of the spot disease of tobacco leaves. **Phytopath Classics**, v. 7, p. 33-54, 1942). Disponível em: <https://www.apsnet.org/edcenter/>

AVILA, Jorge Andrés Julca; FREITAS, Virgínia Moreira de. Solução numérica da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas graves ou críticas da COVID-19. **REMAT: Revista Eletrônica da Matemática**, Bento Gonçalves, RS, v. 9, n. 1, p. e3003, 27 de março de 2023.

<https://doi.org/10.35819/remat2023v9i1id6289>.



apsnetfeatures/Documents/1998/BeijerckSpotDiseaseTobaccoLeaves.PDF. Acesso em: 4 jan. 2023.

BERGE, T.; LUBUMAA, J. M. S.; MOREMEDIC, G. M.; MORRISD, N.; KONDER-SHVAE, R. A simple mathematical model for Ebola in Africa. **Journal of Biological Dynamics**, v. 11, n. 1, p. 42-74, 2016. DOI: www.doi.org/10.1080/17513758.2016.1229817.

BOUCHNITA, Anass; JEBRANE, Aissam. A hybrid multi-scale model of COVID-19 transmission dynamics to assess the potential of non-pharmaceutical interventions. **Chaos, Solitons & Fractals**, v. 138, p. 1-12, 2020. DOI: www.doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109941.

BOULOS, Maged N. K.; GERAGHTY, Estrella M. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. **International Journal of Health Geographics**, v. 19, n. 8, p. 1-12, 2020. DOI: www.doi.org/10.1186/s12942-020-00202-8.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de saúde pública de importância nacional pela Doença pelo coronavírus 2019 - covid-19**, Brasília, 2021, p. 88. Disponível em: https://coronavirus.saude.mg.gov.br/images/1_2021/17-03-Guia_de_vigilancia_da_covid_16marc2021.pdf. Acesso em: 28 ago. 2022.

CEVIK, Muge; KUPPALLI, Krutika; KINDRACHUK, Jason; PEIRIS, Malik. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. **BMJ**, v. 371, n. m3862, p. 1-6, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3862>.

FAJGENBAUM, David C.; JUNE, Carl H. Cytokine Storm. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 2255-73, 2020. DOI: www.doi.org/10.1056/NEJMra2026131.

FARSHI, Esmail. Cytokine Storm Response to COVID-19 Vaccinations. **Journal of Cytokine Biology**, v. 5, n. 2, p. 1-3, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/349257945_Cytokine_Storm_Response_to_COVID-19_Vaccinations. Acesso em: 28 ago. 2022.

FENG, Zeqing; DIAO, Bo; WANG, Rongshuai; WANG, Gang; WANG, Chenhui; TAN, Yingjun; LIU, Liang; WANG, Changsong; LIU, Ying; LIU, Yueping; YUAN, Zilin; REN, Liang; WU, Yuzhang; CHEN, Yongwen. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. **medRxiv: preprint**, p. 1-18, 2020. DOI: www.doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427.

FREITAS, V. M. de. Abordagem Numérica da Dinâmica Temporal da Infecção do SARS-CoV-2: Tempestade de Citocinas. Orientador: Jorge Andrés Julca Avila. 2022. 65 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Matemática em Rede Nacional) - Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Santo Antônio, São João del-Rei, 2022. Disponível em: https://sca.proformat-sbm.org.br/proformat_tcc.php?id1=6800&id2=171055035. Acesso em: 25 mar. 2023.

FURUMOTO, Warren A.; MICKEY, Ray. A mathematical model for the infectivity-dilution curve of tobacco mosaic virus: theoretical considerations. **Virology**, v. 32, n. 2, p. 216-223, 1967. DOI: [www.doi.org/10.1016/0042-6822\(67\)90271-1](http://www.doi.org/10.1016/0042-6822(67)90271-1).

GUMEL, A. B.; SHIVAKUMAR, P. N.; SAHAI, B. M. A mathematical model for the dynamics of HIV-1 during the typical course of infection. **Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications**, v. 47, n. 3, p. 1773-1783, 2001. DOI: [www.doi.org/10.1016/S0362-546X\(01\)00309-1](http://www.doi.org/10.1016/S0362-546X(01)00309-1).

INSTITUTO BUTANTAN. **A velocidade com que foi criada a vacina da Covid-19 é motivo de preocupação? Especialista do Butantan responde**. Disponível em: [acesse.one/Iuv7K](https://www.acesse.one/Iuv7K). Acesso em: 25 ago. 2022.



OMS. **Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2**. Disponível em:

<https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>. Acesso em: 25 ago. 2022.

OPAS. **Folha informativa sobre COVID-19**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 25 ago. 2022.

PELAIA, Corrado; CALABRESE, Cecilia; GAROFALO, Eugenio; BRUNI, Andrea; VATRELLA, Alessandro; PELAIA, Girolamo. Therapeutic Role of Tocilizumab in SARS-CoV-2-Induced Cytokine Storm: Rationale and Current Evidence. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, 3059, p. 1-16, 2021. DOI: www.doi.org/10.3390/ijms22063059.

PURKAYASTHA, Soumik; BHATTACHARYYA, Rupam; BHADURI, Ritwik; KUNDU, Ritoban; GU, Xuelin; SALVATORE, Maxwell; RAY, Debashree; MISHRA, Swapnil; MUKHERJEE, Bhramar. A comparison of five epidemiological models for transmission of SARS-CoV-2 in India. **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 533, p. 1-23, 2021. DOI: www.doi.org/10.1186/s12879-021-06077-9.

REIS, Ruy Freitas; PIGOZZO, Alexandre Bittencourt; BONIN, Carla Rezende Barbosa; QUINTELA, Barbara de Melo; POMPEI, Lara Turetta; VIEIRA, Ana Carolina; LIMA E SILVA, Larissa de; XAVIER, Maicom Peters; SANTOS, Rodrigo Weber dos; LOBOSCO, Marcelo. A Validated Mathematical Model of the Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, n. 639423, p. 1-13, 2021. DOI: www.doi.org/10.3389/fmolb.2021.639423.

RUSSELL, Colin A.; FONVILLE, Judith M.; BROWN, André E. X.; BURKE, David F.; SMITH, David L.; JAMES, Sarah L.; HERFST, Sander; VAN BOHEEMEN, Sander; LINSTER, Martin; SCHRAUWEN, Eefje J.; KATZELNICK, Leah; MOSTERÍN, Ana; KUIKEN, Thijs; MAHER, Eileen; NEUMANN, Gabriele; OSTERHAUS, Albert D. M. E.; KAWAOKA, Yoshihiro; FOUCHIER, Ron A. M.; SMITH, Derek J. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. **Science**, v. 336, n. 6088, p. 1541-1547, 2012. DOI: www.doi.org/10.1126/science.1222526.

TAHIR, Khan; ULLAH, Roman; ZAMAN, Gul; ALZABUT, Jehad. A mathematical model for the dynamics of SARS-CoV-2 virus using the Caputo-Fabrizio operator. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 18, n. 5, p. 6095-6116, 2021. DOI: www.doi.org/10.3934/mbe.2021305.

VOUTOURI, Chrysovalantis; NIKMANESHI, Mohammad Reza; HARDIN, C. Corey; PATEL, Ankit B.; VERMA, Ashish; KHANDEKAR, Melin J.; DUTTA, Sayon; STYLIANOPOULOS, Triantafyllos; MUNN, Lance L.; JAIN, Rakesh K. In silico dynamics of COVID-19 phenotypes for optimizing clinical management. **PNAS**, v. 118, n. 3, p. 1-18, 2021. DOI: www.doi.org/10.1073/pnas.2021642118.

WHO. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 23 dez. 2022.

WANG, Sunpeng; PAN, Yang; WANG, Quanyi; MIAO, Hongyu; BROWN, Ashley N.; RONG, Libin. Modeling the viral dynamics of SARS-CoV-2 infection. **Mathematical Biosciences**, v. 328, p. 1-12, 2020. DOI: www.doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108438.

ZHENG, Shufa; FAN, Jian; YU, Fei; FENG, Baihuan; LOU, Bin; ZOU, Qianda; XIE, Guoliang; LIN, Sha; WANG, Ruonan; YANG, Xianzhi; CHEN, Weizhen; WANG, Qi; ZHANG, Dan; LIU, Yanchao; GONG, Renjie; MA, Zhaohui; LU, Siming; XIAO, Yanyan; GU, Yaxi; ZHANG, Jinming; YAO, Hangping; XU, Kaijin; LU, Xiaoyang; WEI, Guoqing; ZHOU, Jianying; FANG, Qiang; CAI, Hongliu; QIU, Yunqing; SHENG, Jifang; CHEN, Yu; LIANG, Tingbo. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020:

AVILA, Jorge Andrés Julca; FREITAS, Virgínia Moreira de. Solução numérica da dinâmica temporal da infecção do SARS-CoV-2 em pacientes com manifestações clínicas grave ou crítica da COVID-19. **REMAT: Revista Eletrônica da Matemática**, Bento Gonçalves, RS, v. 9, n. 1, p. e3003, 27 de março de 2023.



<https://doi.org/10.35819/remat2023v9i1id6289>

retrospective cohort study. **BMJ**, v. 369, n. m1443, p. 1-8, 2020. DOI:
www.doi.org/10.1136/BMJ.M1443.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao PROFMAT/UFSJ e à FAPEMIG - Chamada nº 07/2021 (processo: RED-00133-21).



APÊNDICE A – Comandos usados no Software Mathematica

O único comando usado para resolver as EDOs (3)-(6) e (7)-(11) é:

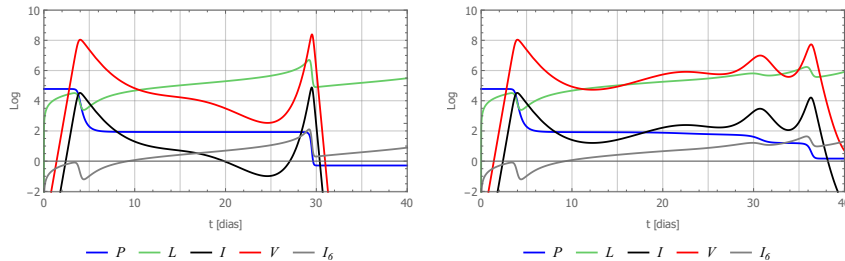
$$\text{NDSolve}[\{u'[t]==f[t,u[t]], u[t_0]==u_0\}, \{u\}, \{t, t_{\min}, t_{\max}\}]$$

onde, $u(t_0) = u_0$ é a condição inicial do sistema de EDOs $u'(t) = f(t, u)$, para todo $t \in [t_{\min}, t_{\max}]$.



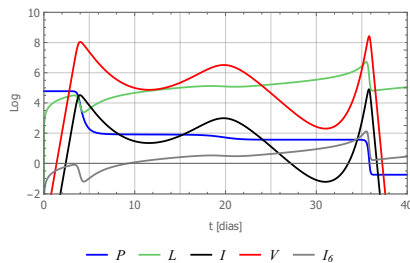
APÊNDICE B – Solução numérica de todas as variáveis envolvidas do Modelo 2

Figura 9 – Perfis de $P(t), L(t), I(t), V(t)$ e $I_6(t)$ com a ativação da resposta imune adaptativa a partir do 8º, 9º, ..., 14º dia, contados desde o início dos sintomas ($t = 0$).



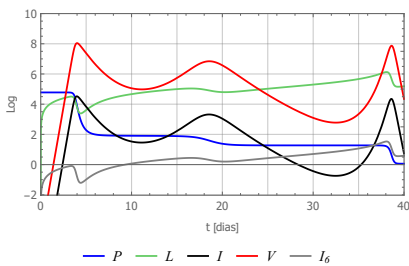
(a) Ativado no 8º dia, $\mu = 8$.

(b) Ativado no 9º dia, $\mu = 9$.

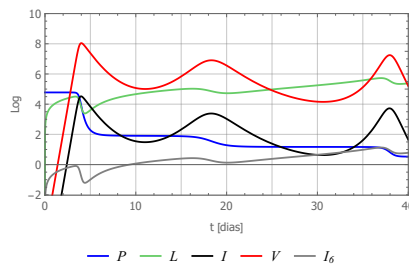


(c) Ativado no 10º dia, $\mu = 10$.

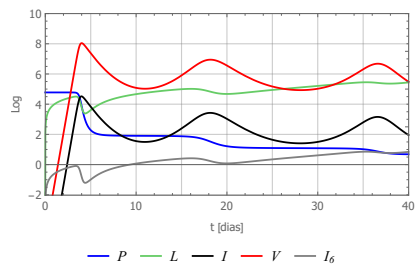
(d) Ativado no 11º dia, $\mu = 11$.



(e) Ativado no 12º dia, $\mu = 12$.



(f) Ativado no 13º dia, $\mu = 13$.



(g) Ativado no 14º dia, $\mu = 14$.

Fonte: Elaboração dos autores (2022).

