

# Aspectos básicos da quimioterapia e sua interação com infecção endêmica para a doença de Chagas

Anderson A. Eduardo<sup>1</sup>,

Instituto de Biologia – UFBA, 40170-290, Salvador/BA.

Mônica C. Rebouças<sup>2</sup>,

Instituto de Ciências da Saúde – UFBA, 40.170-115, Salvador/BA.

**Resumo.** A doença de Chagas afeta milhões de pessoas na América Central e do Sul. São escassos os estudos imunológicos teóricos que buscam elucidar os aspectos fundamentais desta infecção parasitária. Neste trabalho, buscamos elaborar um modelo matemático simples que permita explorar aspectos básicos da terapia medicamentosa para doença de Chagas. O modelo produzido apresenta estrutura e dinâmica similares a modelos mais complexos e bem corroborados empiricamente, permitindo proceder análises matemáticas de forma mais robusta. Um limiar para a mortalidade de parasitos causada pela terapia pôde ser identificado. Esse limiar pode ser descrito em termos de uma proporção da população de agentes de defesa (e.g. anticorpos) no organismo hospedeiro durante a fase crônica. Reinfecções demonstraram que, de forma geral, podem afetar negativamente este limiar para cura medicamentosa (i.e. tornando os quimioterápicos atuais ineficazes). Modelos mais realísticos poderão complementar as projeções obtidas. As hipóteses disponibilizadas neste estudo são passíveis de teste e lançam luz sobre aspectos fundamentais de um tratamento eficaz para a doença de Chagas.

**Palavras-chave:** *Imunologia; Equações Diferenciais; Infecções; Parasitas; Barbeiro.*

---

<sup>1</sup>andersonaed@gmail.com

<sup>2</sup>mc\_reboucas@hotmail.com

## 1. Introdução

A doença de Chagas é endêmica da América central e do Sul e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, afeta atualmente em torno de 7.5 milhões de pessoas (Condat et al., 2003). É causada pelo parasito flagelado *Trypanosoma cruzi*, transmitido a hospedeiros humanos principalmente por insetos hemípteros, da subfamília Triatominae (Sibona et al., 2005). Três fases podem ser distinguidas: aguda, indeterminada e crônica (Condat et al., 2003). Na primeira, pode ocorrer anemia, dores musculares, desordens nervosas e cardíacas. Raramente é fatal e raramente é identificada a doença neste estágio. Na segunda fase, a carga de parasitos diminui e sintomas clínicos são ausentes. Entretanto, o dano cardíaco é progressivo. A terceira fase geralmente é distinguida um longo período após a infecção (geralmente de 15-20 anos). Neste estágio, problemas cardíacos graves e disfunções nervosas graves emergem Condat et al. (2003).

O ciclo de vida do flagelado causador da doença é complexo, sendo que em hospedeiros humanos ocorrem as formas amastigota e tripomastigota. A forma tripomastigota metacíclico é a forma em que o parasita apresenta após a infecção do organismo (Sibona e Condat, 2002; Rassi e Resende, 2012). Uma vez inoculado, os parasitos movem-se livremente pelo sistema vascular até penetrar em células, onde se diferenciam para a forma amastigota. Dentro da célula, se reproduzem por sucessivas divisões binárias, até a lise celular e liberação dos parasitos no interstício. (Rassi e Resende, 2012; Sibona e Condat, 2002; Sibona et al., 2005). Os novos indivíduos passam por diferenciação, para a forma tripomastigota, reiniciando o ciclo.

Estudos teóricos envolvendo aspectos epidemiológicos da doença são bastante frequentes na literatura, mas estudos imunológicos teóricos são bastante escassos (Condat et al., 2003). Uma vez que ainda não existe cura eficaz para esta enfermidade, estudos teóricos que busquem elucidar aspectos fundamentais para um tratamento eficaz podem contribuir consistentemente com a literatura científica sobre a doença de Chagas.

O presente estudo tem por objetivo desenvolver um modelo matemático simples para analisar aspectos básicos sobre a potencial cura por meio de terapia medicamentosa. Tratando-se de uma doença parasitária endêmica, reinfeções também são analisadas e seu potencial impacto na cura da doença é estudado. Espera-se que os resultados contribuam para a otimização de futuros trabalhos experimentais relacionados ao tratamento químico da doença.

## 2. Formulação do modelo

### 2.1. Dinâmica imunoparasitária

Uma vez infectado, a dinâmica populacional de *T. cruzi* apresenta dois compartimentos acoplados: intracelular e extracelular. Na fase intracelular, os *T. cruzi* encontram-se diferenciados na forma amastigota, passando por divisões binárias até a lise da célula, quando são liberados para o meio extracelular. A partir daí, os indivíduos passam por nova etapa de diferenciação, mutando para a forma tripomastigota. O sistema de defesa do organismo é ativado ao longo deste processo, ocorrendo morte de indivíduos de *T. cruzi*. Negligenciando a mortalidade intracelular e assumindo que os indivíduos tripomastigotas sobreviventes aos agentes de defesa e que não conseguem penetrar nas células do hospedeiro constituem uma proporção negligenciável da população, o problema é modelado pelo sistema de equações (2.1):

$$\begin{cases} \dot{N} &= aN_a - (mS + b)N_t \\ \dot{N}_a &= cN_a \left(1 - \frac{N_a}{k}\right) + bN_t - aN_a \\ \dot{S} &= (dN_t - e)S \end{cases} \quad (2.1)$$

$N_a$  é a variável para a população de amastigotas,  $N_t$  é a variável para a população de tripomastigotas e  $S$  é a variável para a população de agentes de defesa do organismo. O parâmetro  $a$  é a taxa de passagem de *T. cruzi* do meio intracelular (forma amastigota) para o meio extracelular (forma tripomastigota);  $b$  é o taxa de passagem do meio extracelular para o meio intracelular;  $c$  é a taxa de replicação (que ocorre dentro durante a fase intracelular);  $m$  é a taxa de eliminação de tripomastigotas pelos agentes de defesa do organismo (*e.g.* anticorpos);  $d$  é a taxa de produção de agentes de defesa;  $e$  é a taxa de decaimento do número de agentes de defesa no organismo, com o passar do tempo.

Considerando que o foco da análise aqui é sobre a população de parasitos como um todo (e não suas subpopulações), podemos assumir  $N_a + N_t$  como o total de parasitos num organismo humano hospedeiro. Assim:

$$\dot{N}_a + \dot{N}_t = aN_a - (mS + b)N_t + cN_a \left(1 - \frac{N_a}{k}\right) + bN_t - aN_a$$

$$\dot{N}_a + \dot{N}_t = cN_a \left(1 - \frac{N_a}{k}\right) - mN_t S \quad (2.2)$$

Deste modo, a dinâmica populacional do parasito pode ser descrita em termos de  $N_t$  pela eq. (2.3):

$$\dot{N}_t = cbN_t \left(1 - \frac{bN_t}{k}\right) - mN_t S \quad (2.3)$$

Nesta última equação, empregou-se o fato de que, num sistema como o descrito acima, a população de amastigotas ( $N_a$ ) trata-se da proporção  $bN_t$  que penetra nas células. Como já assumimos que a mortalidade na fase amastigota é negligenciável, podemos escrever  $N_a = bN_t$ . Com este procedimento, o sistema de equações (2.1) se torna (2.4):

$$\begin{cases} \dot{N}_t = cbN_t \left(1 - \frac{bN_t}{k}\right) - mN_t S \\ \dot{S} = (dN_t - e)S \end{cases} \quad (2.4)$$

Este modelo é similar aquele já disponibilizado por Sibona e Condat (2002) e Condat et al. (2003). Entretanto é mais simples para as análises relacionadas a quimioterapia e reinfecções, foco deste estudo.

## 2.2. Terapia medicamentosa

Para investigar como a terapia medicamentosa pode afetar a dinâmica deste sistema, introduzimos o parâmetro  $\alpha$  – ver eq.(2.5):

$$\begin{cases} \dot{N}_t = cbN_t \left(1 - \frac{bN_t}{k}\right) - mN_t S - \alpha N_t \\ \dot{S} = (dN_t - e)S \end{cases} \quad (2.5)$$

Este parâmetro pode ser modificado para uma função do tempo, tendo em vista que a terapia pode não ser contínua por todo o período modelado. Entretanto, para evitar arbitrariedades e preservar a generalidade, manteremos a condição de parâmetro.

### 2.3. Reinfecção

A reinfecção é conceitualmente mais difícil de ser introduzida de forma simples, dentro dos objetivos do modelo aqui apresentado. Reinfecções podem ocorrer pontualmente em n momentos ao longo da dinâmica da doença. De forma análoga ao argumento para terapia medicamentosa, optou-se por manter este aspecto do modelo da forma mais simples possível. Assim, introduzimos também o parâmetro  $\beta$  – ver eq. (2.6):

$$\begin{cases} \dot{N}_t &= cbN_t \left(1 - \frac{bN_t}{k}\right) - mN_tS - \alpha N_t + \beta \\ \dot{S} &= (dN_t - e)S \end{cases} \quad (2.6)$$

Desta forma, as trajetórias apresentadas por este sistema simplificado permitirão que modelos mais complexos, envolvendo funções específicas para  $\alpha$  e  $\beta$ , encontrem uma base mais sólida para serem desenvolvidos.

### 3. Análise da estabilidade local

Os pontos de equilíbrio biologicamente relevantes são  $(0, \hat{S})$  e  $(\hat{N}_t, \hat{S})$ . O primeiro só existe para  $\hat{S} = 0$  neste sistema, dado o modelo conceitual subjacente (*i.e.* não há taxa de produção de agentes de defesa do hospedeiro, que não através do estímulo causado pela atividade biológica dos parasitos). Assim, será analisado apenas o equilíbrio interno do sistema. Suas expressões são:

$$\hat{N} = \frac{e}{dm} \quad (3.7)$$

$$\hat{S} = \frac{\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm - cb^2 e^2}{dek m^2} \quad (3.8)$$

Observa-se a condição  $\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm > cb^2 e^2$ . Linearizando o sistema a redor deste ponto equilíbrio, obtemos a matriz jacobiana:

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm - cb^2 e^2}{dek m} + bc \left(1 - \frac{be}{dkm}\right) - \frac{b^2 ce}{dkm} - \alpha & -\frac{e}{d} \\ \frac{\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm - cb^2 e^2}{ekm} & 0 \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

Para avaliar a natureza da estabilidade ao redor do equilíbrio interno, é suficiente que o determinante desta matriz seja maior que 0 e seu traço seja menor que zero para que esta solução seja estável. Fazendo isso para a matriz acima, obtemos:

$$\det(J) = \Delta = \frac{\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm - cb^2 e^2}{dkm} \quad (3.10)$$

$$\text{tr}(J) = \tau = \frac{\beta kd^2 m^2 - cb^2 e^2}{dekm} \quad (3.11)$$

Quando  $\alpha = 0$  e/ou  $\beta = 0$ ,  $\Delta$  e  $\tau$  convergem para o obtido nos modelos sem quimioterapia e/ou sem reinfeção. Observa-se que  $\Delta \sim \hat{S}$  e, portanto,  $\Delta > 0$  para que o ponto de equilíbrio analisado sequer exista. Observa-se também que  $\tau < 0$ . Contudo, observa-se que elevados valores para  $\beta$  são capazes de romper a condição  $\beta kd^2 m^2 + (bc - \alpha) dekm > cb^2 e^2$ , causando mudança de regime no sistema. Por outro lado, esta mesma condição informa que elevados valores para  $\beta$  causam um efeito inverso a este, forçando o regime estável neste ponto.

## 4. Simulações

As figuras 1.a e 1.b ilustram a dinâmica descrita pelas equações do modelo base (sem terapia medicamentosa e sem reinfeção) ao longo do tempo. As projeções obtidas são similares aquelas apresetnadas por modelos mais sofisticados, com delays e outros complicantes (Condat et al., 2003; Sibona e Condat, 2002). Estes modelos apresentam um bom ajuste aos dados disponíveis sobre este sistema, o que indiretamente fornece robustez ao modelo aqui desenvolvido e analisado.

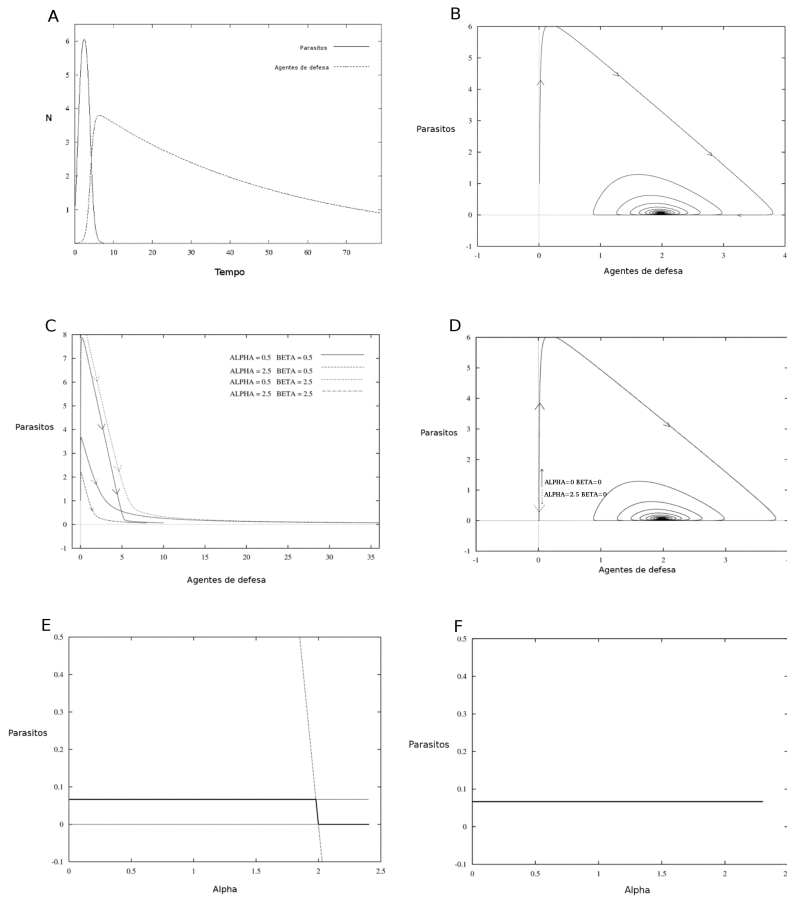


Figura 1: Resultados das aproximações numéricas do modelo – sistema de equações (2.6). Em 1.a: variação no número de parasitos e no número de agentes de defesa (*e.g.* anticorpos) ao longo do tempo; 1.b: diagrama de fase com trajetória para o modelo base (*i.e.*  $\alpha = 0$  e  $\beta = 0$ ); 1.c: diagrama de fase com as trajetórias do modelo com diferentes combinações de  $\alpha$  e  $\beta$ ; 1.d: diagrama de fase para o modelo sem reinfeção (*i.e.*  $\alpha = 0$  e  $\alpha = 2.5$ , ambos com  $\beta = 0$ ); 1.e: diagrama de bifurcação para o número de parasitos ( $N_t$ ) em resposta a variação no parâmetro da mortalidade causada pela quimioterapia ( $\alpha$ ), com  $\beta = 0$ ; 1.f: diagrama de bifurcação para a resposta do número de parasitos ( $N_t$ ) a  $\alpha$ , com  $\beta = 0.5$ . (As simulações foram computadas com:  $b = 1$ ,  $c = 3$ ,  $d = 0.3$ ,  $e = 0.02$ ,  $k = 10$ ,  $m = 1$ )

Para os propósitos deste estudo, a influência dos parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$  foram o foco da análise nas simulações. O diagrama de fase para as trajetórias ocasionadas por diferentes combinações de  $\alpha$  e  $\beta$  é apresentado nas figuras 1.c e 1.d. Incrementos na taxa de reinfeção em relação ao tratamento (simulação com  $\alpha = 0.5$  e  $\beta = 2.5$ ) ocasionou um maior pico de parasitos na fase inicial (ou fase aguda) da doença, em relação as trajetórias descritas pelo modelo base (i.e.  $\alpha = 0$  e  $\beta = 0$ ). O oposto é observado para  $\alpha = 2.5$  e  $\beta = 0.5$ . Apesar da carga de agentes de defesa em circulação na fase crônica, a carga de parasitos foi sempre mantida baixa ao fim das trajetórias (fase crônica da doença) para todo o espectro de variação aqui analisado.

O diagrama de bifurcação foi empregado para avaliar possíveis mudanças de regime no sistema em resposta ao tratamento medicamentoso (figuras 1.e e 1.f). Esta análise mostra que há um valor limiar de  $\alpha$  em que a carga de parasitos é levada a zero. Isto significa um valor crítico para a mortalidade de parasitos causado pelo tratamento medicamentoso onde a doença é eliminada do organismo hospedeiro. Em termos das equações empregadas, isto significa o colapso do ponto de equilíbrio interno, que ocorre quando:

$$\alpha > \frac{bcdekm - cb^2e^2}{dekm}$$

$$\alpha > \hat{S}_B m \quad (4.12)$$

ou seja, uma mortalidade com a proporção mínima  $m$  (taxa de eliminação de parasitos pelo sistema de defesa do hospedeiro) de  $\hat{S}_B$  (população de agentes de defesa previsto pelo modelo base na fase crônica da doença). Como estes parâmetros são passíveis de mensuração experimental, este resultado representa uma hipótese que poderia auxiliar a compreensão sobre o quanto eficaz deveria ser um medicamento para que a população de parasitos seja eliminada do organismo.

Contudo, ao considerar a reinfeção, este limiar desaparece (figuras 1.d e 1.f) e mesmo elevados valores para  $\alpha$  não causaram mudança de regime na dinâmica do sistema. Neste ponto vale reiterar o pressuposto de simplicidade para o parâmetro  $\beta$ . A dinâmica real de reinfeções é eventual, podendo haver vários episódios ou apenas um único evento. Assim, projeções mais realistas sobre a influência de reinfeções sobre o comportamento do sistema demanda um estudo mais elaborado com funções específicas. O que a simplificação aqui empregada informa é a possibilidade de reinfeções eliminarem a possibilidade de cura medicamentosa da doença.



Se considermos que reinfecções como raras e com pouca adição de novos parasitos, a dinâmica do modelo com  $\beta = 0$  captura essencialmente o funcionamento do sistema, e o valor crítico de  $\alpha$  discutido continua aplicável. Casos onde reinfecções são recorrentes são melhor descritos pelo modelo com  $\beta > 0$  e o limiar em  $\alpha$  deixa de existir.

## 5. Conclusões

Neste estudo apresentamos uma análise preliminar sobre como a terapia medicamentosa e a reinfecção (que ocorrem em áreas de endemismo) afetam a dinâmica populacional de *T. cruzi* em hospedeiros humanos.

Os resultados obtidos indicam que uma terapia medicamentosa eficaz precisa eliminar, no mínimo, uma fração de parasitos que pode ser descrita em termos da população de agentes de defesa (anticorpos, por exemplo) em equilíbrio na fase crônica da doença. A análise também demonstrou que, de forma geral, reinfecções podem eliminar este limiar de cura pela terapia. Entretanto, diante da grande complexidade que episódios de reinfecção podem apresentar, a forma como estes eventos foram introduzidos no modelo representam simplificações forçadas, com objetivo de apenas fornecer uma primeira aproximação sobre o possível impacto deste fenômeno. Estudos futuros, empregando modelos mais complexos poderão adicionar mais realidade e conclusões mais acuradas poderão complementar os resultados apresentados.

Uma vez que dados experimentais para a população de agentes de defesa na fase crônica da doença ( $\hat{S}_B$ ) e para a taxa de eliminação de parasitos pelo sistema de defesa do hospedeiro ( $m$ ) são passíveis de obtenção experimental, os resultados aqui apresentados tratam-se de hipóteses altamente testáveis e que podem lançar luz para que aspectos fundamentais de um tratamento eficaz contra a doença de Chagas possam ser elucidados.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a Fapesb (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia) e a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelas bolsas de doutorado concedidas, no período no qual este trabalho foi desenvolvido. Agradecemos também à Professora Dra. Flora Bacelar, do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia, pelo suporte

matemático.

## Referências

- Condat, C. A., Isasi, S. C., e Sibona, G. J. (2003). Parasite-antibody competition in chagas disease. *Comments Theor. Biol.*, 8:587–607.
- Rassi, A. e Resende, J. M. (2012). American trypanosomiasis (chagas disease). *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(2):275–91.
- Sibona, G. J. e Condat, C. A. (2002). Dynamic analysis of a parasite population model. *Physical Review E*, 65(3):31918.
- Sibona, G. J., Condat, C. A., e Isasi, S. C. (2005). Dynamics of the antibody-*T. cruzi* competition during chagas infection: Prognostic relevance of intracellular replication. *Physical Review E*, 71(2):20901.