



DENGUE: MODELOS E SIMULAÇÕES

M. Beatriz F. Leite e Rodney C. Bassanezi

IMECC - UNICAMP

M. Beatriz F. Leite e Rodney C. Bassanezi

IMECC - UNICAMP

I - INTRODUÇÃO

A propagação de doenças infecciosas tem sido ainda uma das causas principais de mortalidade, uma vez que, quase sempre está relacionada com problemas ambientais e sociais.

Com a evolução das pesquisas, tornou-se possível controlar e prever a propagação de muitas epidemias que, anteriormente, eram atribuídas à vingança de seres superiores.

No início do século começou a surgir uma grande variedade de modelos matemáticos de epidemiologia, baseados em dados quantitativos. Os modelos, visando interpretar e descrever a propagação de doenças transmissíveis em populações, são extremamente úteis fornecendo estimativas razoáveis para se efetuar um programa de vacinação, quando possível, para o controle de doenças infecciosas.

Com o aparecimento de novas doenças infecciosas (Aids, Dengue, etc.), a modelagem matemática em epidemiologia ganhou terreno, se bem que, tais epidemias estão longe de competir com a mortalidade causada pelas doenças crônicas.

A propagação de doenças infecciosas tem essencialmente dois tipos diferentes de dinâmica - as transmitidas por contato

direto (gripe, Aids, sarampo, etc.) e através de vetores (malária, febre amarela, dengue, etc.).

Em nosso trabalho propomos estudar o comportamento assintótico da transmissão da dengue, que é uma doença infecciosa transmitida por mosquitos (vetores). Nos baseamos em alguns modelos introduzidos por Bailey [3], que estuda a malária, e Dietz [5], levando em consideração as variações inerentes à doença.

II- A DENGUE

1- DESCRIÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, benigna na maioria dos casos. É causada por qualquer um dos quatro sorotipos de um vírus do gênero *Flavivirus*, denominado vírus da dengue.

Quando causada pelo vírus do tipo 1, temos a dengue clássica, e quando causada por qualquer um dos outros tipos (2,3 e 4), temos a dengue hemorrágica.

2- EPIDEMIOLOGIA

A transmissão da doença ocorre através da picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes*. O principal vetor (transmissor) é o *Aedes Aegypti*, mas a transmissão pode ocorrer também pelo *Aedes Albopictus*.

O homem é a principal fonte de infecção.

A imunidade provocada é de longa duração e de sorotipo

específico, isto é, os infectados pelo sorotipo 1 tornam-se imunes em relação a este, mas podem ser reinfectedados por qualquer um dos outros sorotipos. O período de incubação varia entre 3 e 15 dias. O mosquito, uma vez infectado, permanece infectado pelo resto da sua vida. A infecção no homem não pode ocorrer sem a participação do mosquito. Já na população de mosquitos o vírus pode ser transmitido de geração em geração, sem a participação do homem. O período de transmissibilidade (infecciosidade) no homem é de aproximadamente 7 dias.

III- MODELOS

Os modelos iniciais apresentados são baseados nos trabalhos de Bailey [3] e Dietz [5].

Para a formulação dos modelos, devemos fazer algumas suposições:

i) As populações envolvidas (humana e de mosquitos) interagem homogeneamente.

ii) As populações totais são constantes. Usaremos n para a população total humana e n' para a população total de mosquitos.

Definimos as seguintes classes de populações e taxas de transições:

$x(t)$: população humana de suscetíveis no instante t ;

$y(t)$: população humana de infectados no instante t ;

- $z(t)$: população humana de recuperados no instante t ;
 $x'(t)$: população de mosquitos suscetíveis no instante t ;
 $y'(t)$: população de mosquitos infectados no instante t .
 β : taxa com a qual surgem novas infecções na população humana, através do contato com mosquitos infectados;
 β' : taxa com a qual surgem novas infecções na população de mosquitos, através do contato com humanos infectados;
 γ : taxa de recuperação humana;
 a : proporção de mosquitos que nascem sadios de mosquitos infectados;
 μ : taxa de natalidade = taxa de mortalidade na população humana;
 μ' : taxa de natalidade = taxa de mortalidade na população de mosquitos.

Assumimos inicialmente serem as taxas de natalidade e mortalidade iguais a fim de manter as populações totais constantes.

É importante notar que não faz sentido considerar uma classe $z'(t)$ de mosquitos recuperados, pois uma vez infectados estes permanecem assim pelo resto da sua vida.

Temos ainda:

$$x + y + z = n \quad \text{e} \quad x' + y' = n'$$

MODELO 1:

$$\left[\begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -\beta xy' + \mu (y+z) \\ \frac{dy}{dt} = \beta xy' - (\mu+\gamma) y \\ \frac{dz}{dt} = \gamma y - \mu z \end{array} \right. \quad e \quad \left[\begin{array}{l} \frac{dx'}{dt} = -\beta' x'y + a\mu'y' \\ \frac{dy'}{dt} = \beta' x'y - a\mu'y' \end{array} \right. \quad (1)$$

Do cálculo dos pontos de equilíbrio obtemos:

$$P_1 (x,y,z,x',y') = (n,0,0,n',0)$$

$$P_2 (x,y,z,x',y') = (x^*, y^*, z^*, x'^*, y'^*) \text{ onde:}$$

$$x^* = \frac{\beta' \mu n + (\mu+\gamma) a\mu'}{\beta' [\beta n' + \mu]}, \quad y^* = \frac{\mu [nn'\beta\beta' - (\mu+\gamma)a\mu']}{\beta' (\mu+\gamma) [\beta n' + \mu]}$$

$$z^* = \frac{\gamma [nn'\beta\beta' - (\mu+\gamma)a\mu']}{\beta' (\mu+\gamma) [\beta n' + \mu]}, \quad x'^* = \frac{a\mu' (\mu+\gamma) [\beta n' + \mu]}{\beta [n\beta'\mu + a\mu' (\mu+\gamma)]}$$

$$y'^* = \frac{\mu [nn'\beta\beta' - (\mu+\gamma)a\mu']}{\beta [n\beta'\mu + a\mu' (\mu+\gamma)]}$$

Para que exista um nível endêmico não nulo da doença, devemos ter $y > 0$. Então:

$$nn'\beta\beta' - (\mu+\gamma) a\mu' > 0$$

$$nn' > \frac{(\mu+\gamma) a\mu'}{\beta\beta'}, \quad \text{ou seja}$$

$$n' > \frac{(\mu+\gamma) a\mu'}{\beta\beta'n} \quad (2)$$

No caso da dengue, os parâmetros não são independentes de n e n' , pois β e β' estão relacionados com o número de contatos entre mosquitos e humanos. Sendo assim, podemos supor que o mosquito (vetor) apresenta uma certa taxa de picadas nos humanos b' , suposta constante. Então, em uma unidade de tempo, x' mosquitos suscetíveis efetuam $b'x'$ picadas. Destes mosquitos, somente uma parte será afetada pela dengue, $b'x'(y/n)$. Seja f a proporção de humanos infecciosos, então $b'x'f(y/n)$ será a taxa com a qual surgirão novos mosquitos infectados, ou seja, $\beta' = b'f/n$. Analogamente encontramos $\beta = b'f'/n$, onde f' é a proporção de mosquitos infecciosos.

Substituindo β e β' em (2) obtemos a condição para que exista um nível endêmico não nulo:

$$\frac{n'}{n} > \frac{(\mu + \gamma) a \mu'}{b'^2 f f'} \quad (3)$$

Ou seja, obtemos uma relação entre a densidade de mosquitos por humano (n'/n) e os parâmetros da infecção.

Analisemos o número de casos secundários que surgem a partir de um caso primário numa população de suscetíveis. Isso será feito para que possamos determinar a taxa de reprodução basal, designada por R_0 . Em outras palavras, R_0 indica o número de infecções que um único infectado provoca, quando a população é inteiramente suscetível.

A taxa de recuperação humana é γ , de modo que o tempo médio que se permanece no estado infectado é $1/\gamma$. Como cada

mosquito apresenta uma taxa de picadas b' , durante este período, o número médio de picadas de $k=n'/n$ mosquitos suscetíveis recebido por um indivíduo infectado será kb'/γ . Dessas picadas, somente uma proporção f será infecciosa para o mosquito. Logo, haverá uma média de $kb'f/\gamma$ mosquitos infectados por cada caso primário. Por outro lado, cada um desses mosquitos sobrevive por um período médio de $1/\mu'$. O número de picadas infecciosas em humanos suscetíveis será, portanto, em média, $b'f'/\mu'$. Assim, o número de casos secundários deverá ser, aproximadamente igual a

$$\frac{kb'f}{\gamma} \frac{b'f'}{\mu'} = \frac{k b'^2 f f'}{\gamma \mu'}$$

ou seja,

$$R_0 = \frac{n' b'^2 f f'}{n \gamma \mu'} \quad (4)$$

De (4) temos que $n'/n = (R_0 \gamma \mu')/b'^2 f f'$ e de (3) obtemos

a relação:

$$\frac{R_0 \gamma \mu'}{b'^2 f f'} > \frac{(\mu + \gamma) a \mu'}{b'^2 f f'}$$

De onde

$$R_0 > \frac{(\mu + \gamma) a}{\gamma} \quad (5)$$

Sabemos que quando $R_0 > 1$ a doença persiste numa população, caso contrário, tende à extinção.

Diante disso, quando a relação (5) for satisfeita, devemos ter $[(\mu + \gamma)a]/\gamma > 1$ para que exista um nível endêmico não nulo.

Para fazermos um estudo qualitativo da estabilidade dos pontos de equilíbrio, apresentaremos antes um modelo mais simples, no qual consideramos somente a população humana. Assumimos a população de mosquitos implícita na taxa de transmissão β .

MODELO 2:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\beta xy + \mu(y+z) \\ \frac{dy}{dt} = \beta xy - (\mu+\gamma)y \\ \frac{dz}{dt} = \gamma y - \mu z \end{cases}$$

Do cálculo dos pontos de equilíbrio obtemos:

$$P_1(x,y,z) = (n,0,0)$$

$$P_2(x,y,z) = (x^*, y^*, z^*) \text{ onde}$$

$$x^* = \frac{\mu+\gamma}{\beta}, \quad y^* = \frac{\mu [n\beta - \mu - \gamma]}{(\mu+\gamma)\beta}, \quad z^* = \frac{\gamma [n\beta - \mu - \gamma]}{\beta(\mu+\gamma)}$$

É importante observar que para existir um nível endêmico não nulo, devemos ter

$$n\beta - \mu - \gamma > 0, \text{ isto é } n > \frac{\mu+\gamma}{\beta} \quad (6)$$

A análise da estabilidade do sistema é feita calculando-se a matriz de linearização, dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -\beta y & -\beta x + \mu & \mu \\ \beta y & \beta x - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}$$

Em cada um dos pontos de equilíbrio P_1 e P_2 , obtém-se as seguintes matrizes:

$$A = A |_{P_1} = \begin{bmatrix} 0 & -\beta n + \mu & \mu \\ 0 & \beta n - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}$$

$$A_2 = A |_{P_2} = \begin{bmatrix} \frac{-\mu [n\beta - \mu - \gamma]}{\mu + \gamma} & -\gamma & \mu \\ \frac{\mu [n\beta - \mu - \gamma]}{\mu + \gamma} & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}$$

Os polinômios característicos para as matrizes A_1 e A_2 são dados por:

$$L_1: \det (A_1 - \lambda I) = 0 \quad , \quad (i=1,2)$$

Para o polinômio L_1 temos os seguintes autovalores:

$$\lambda_1 = 0$$

$$\lambda_2 = \beta n - \mu - \gamma$$

$$\lambda_3 = -\mu$$

Para o polinômio L_2 temos os seguintes autovalores:

$$\lambda_1 = 0$$

$$\lambda_2 = \left\{ -\mu(\beta n / (\gamma + \mu)) + [-4\mu(\beta n - \gamma - \mu) + \beta^2 n^2 \mu^2 / (\mu + \gamma)^2]^{1/2} \right\} / 2$$

$$\lambda_3 = \left\{ -\mu(\beta n / (\gamma + \mu)) - [-4\mu(\beta n - \gamma - \mu) + \beta^2 n^2 \mu^2 / (\mu + \gamma)^2]^{1/2} \right\} / 2$$

Observemos que para os dois polinômios obtemos autovalores nulos, e por isso nada podemos afirmar imediatamente sobre a estabilidade dos pontos P_1 e P_2 . Afim de verificar o comportamento do modelo, fazemos uma análise do plano de fase considerando duas equações. Posteriormente, substituiremos nas equações acima $y+z$ por $n-x$.

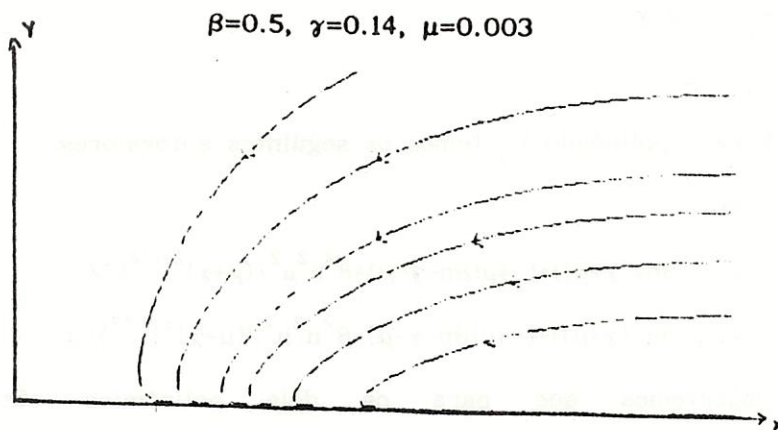
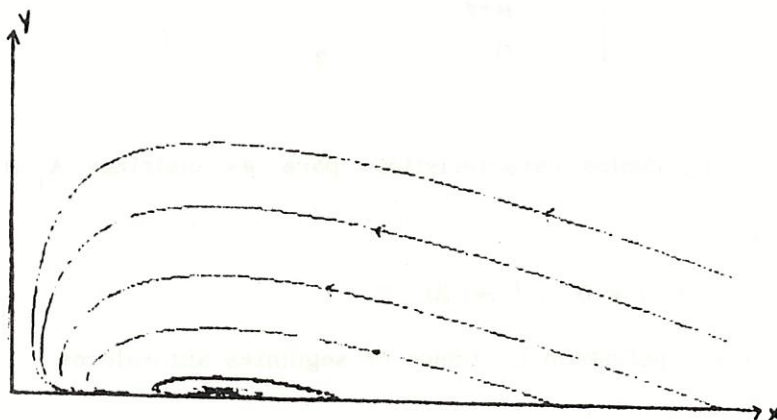
- Plano de fase para x e y :

Os pontos de equilíbrio para este sistema são:

$$P_1(n, 0) \text{ e } P_2\left(\frac{(\mu+\gamma)}{\beta}; \frac{(n\beta-\mu-\gamma)}{\beta(\mu+\gamma)}\right)$$

Através da obtenção dos autovalores, concluímos que:

- Se $n \leq (\mu+\gamma)/\beta$ então P_1 é estável
- Se $n > (\mu+\gamma)/\beta$ então P_2 é estável



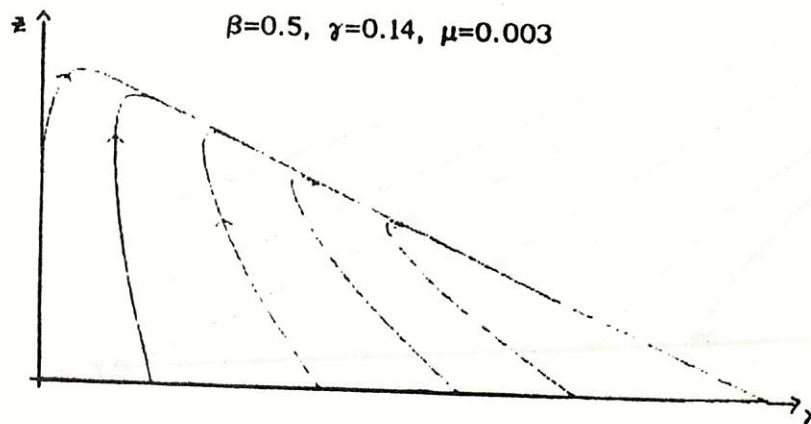
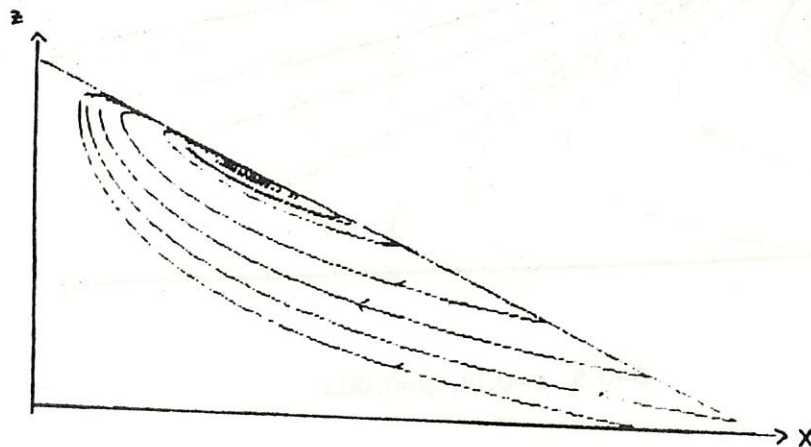
$$\beta=\gamma=0.14, \mu=0.003$$

- Plano de fase para x e z :

Os pontos de equilíbrio para este sistema são:

$$P_1(n, 0) \text{ e } P_2\left(\frac{(\mu+\gamma)}{\beta}; \frac{\gamma(n\beta-\mu-\gamma)}{\beta(\mu+\gamma)}\right)$$

As conclusões para este plano de fase são análogas as anteriores.



$\beta=\gamma=0.14, \mu=0.003$

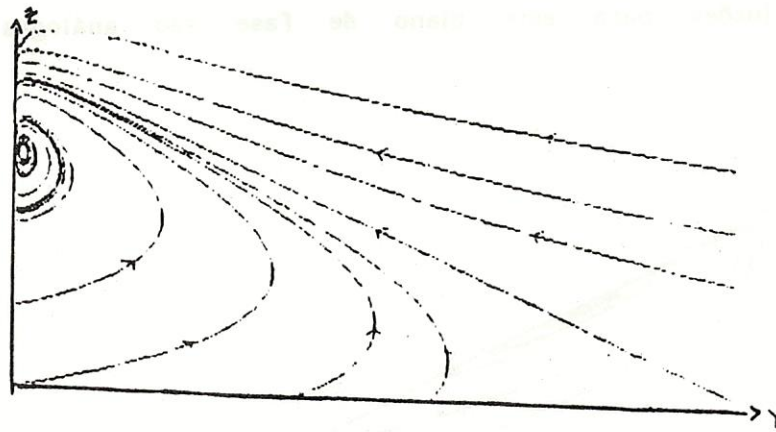
- Plano de fase para y e z :

Analogamente, obtemos os seguintes pontos de equilíbrio:

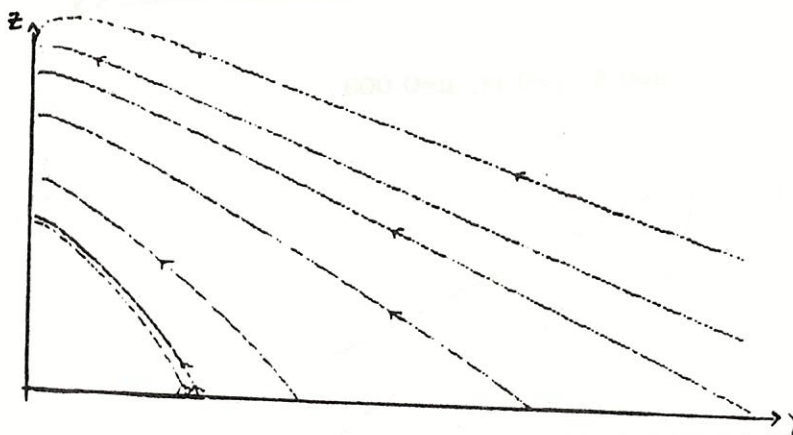
$$P_1(0,0) \text{ e } P_2\left(\frac{\mu(n\beta-\mu-\gamma)}{\beta(\mu+\gamma)}; \frac{\gamma(n\beta-\mu-\gamma)}{\beta(\mu+\gamma)}\right)$$

As condições para estabilidade novamente são as mesmas obtidas anteriormente, ou seja:

- Se $n \leq (\mu+\gamma)/\beta$ então P_1 é estável
- Se $n > (\mu+\gamma)/\beta$ então P_2 é estável.



$$\beta=0.5, \gamma=0.14, \mu=0.003$$



$$\beta=\gamma=0.14, \mu=0.003$$

Substituindo $y+z$ por $n-x$ no modelo acima, alteramos somente a primeira equação, e os pontos de equilíbrio não se alteram. A nova matriz de linearização é dada por:

$$A = \begin{bmatrix} -\beta y - \mu & -\beta x & 0 \\ \beta y & \beta x - (\mu + \gamma) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}$$

A matriz $A_1 = A|_{P_1}$ nos fornece os seguintes autovalores:

$$- \lambda_1 = \lambda_2 = -\mu$$

- $\lambda_3 = \beta n - \gamma - \mu$

Observemos que $\lambda_1 < 0$ desde que $n < (\mu + \gamma) / \beta$

A matriz $A_2 = A|_{P_2}$ nos fornece os seguintes autovalores:

- $\lambda_1 = -\mu$

- $\lambda_2 = \{-\mu[\beta n / (\gamma + \mu)] + [-4\mu(\beta n - \gamma - \mu) + \beta^2 n^2 \mu^2 / (\mu + \gamma)^2]^{1/2}\} / 2$

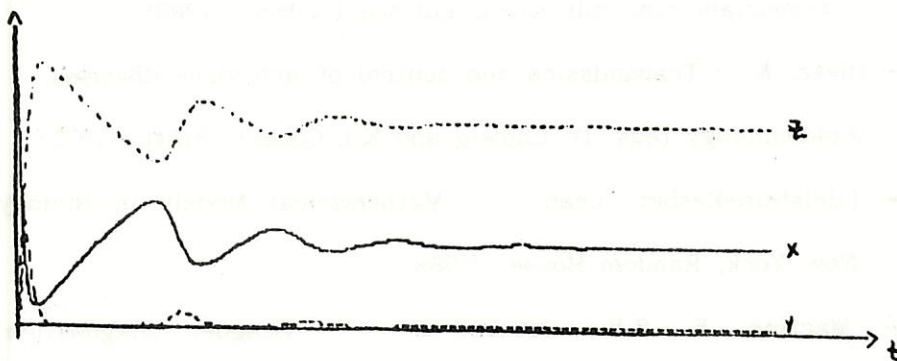
- $\lambda_3 = \{-\mu[\beta n / (\gamma + \mu)] - [-4\mu(\beta n - \gamma - \mu) + \beta^2 n^2 \mu^2 / (\mu + \gamma)^2]^{1/2}\} / 2$

Portanto, podemos concluir que:

- se $n \leq (\mu + \gamma) / \beta$ então P_1 é estável;

- se $n > (\mu + \gamma) / \beta$ então P_2 é estável.

o que equivale às condições obtidas para os planos de fase.



$\beta=0.5, \gamma=0.14, \mu=0.003$



$\beta=\gamma=0.14, \mu=0.003$

Observamos que os modelos mais complexos serão analisados posteriormente e fazem parte de nossa dissertação de mestrado.

Bibliografia:

- [1]- Anderson, R.M., May, R.M. - Population biology of infectious diseases: Part I; Nature, Vol. 280 (1979)
- [2]- Anderson, R.M., May, R.M. - Population biology of infectious diseases: Part II; Nature, Vol. 280 (1979)
- [3]- Bailey, N.T.J. - The Biomathematics of Malaria; Charles Griffin & Company Ltd. (1982)
- [4]- Bassane z i, R.C., Ferreira Jr. W. C. - Equações Diferenciais com aplicações; Editora Harbra (1988)
- [5]- Dietz, K. - Transmission and control of arbovirus diseases.- Epidemiology (eds. D. Ludwig and K.L.Cooke)- SIAM (1975)
- [6]- Edelstein-Keshet, Leah - Mathematical Models in Biology - New York, Random House (1988)
- [7]- Martins, F. S.V., Setubal S. - Dengue: Diagnóstico e Tratamento; Informe Técnico 3 - Secretaria Estadual de Saúde - RJ (1990).