

RELATÓRIO DE PESQUISA 1994

UM MODELO PARA A DENGUE
HEMORRÁGICA COM FORÇA
DE INFECÇÃO PERIÓDICA

R.C. Bassanezi, R. Zolin
e
M.B.F. Leite

Agosto

RP 47/94

INSTITUTO DE MATEMÁTICA
ESTATÍSTICA E CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

RESUMO – A Dengue Hemorrágica está associada à reinfecção por diferentes sorotipos da família *Flavivirus*. Serão considerados indivíduos suscetíveis a esta forma de doença somente aqueles previamente infectados pela dengue clássica. O modelo matemático proposto para analisar a difusão da doença considera a força de infecção sujeita a uma variação sazonal da densidade de mosquitos transmissores (*Aedes aegypti*).

IMECC – UNICAMP
Universidade Estadual de Campinas
CP 6065
13081-970 Campinas SP
Brasil

O conteúdo do presente Relatório de Pesquisa é de única responsabilidade do(s) autor(es).

Agosto - 1994

I. M. E. C. C.
BIBLIOTECA

UM MODELO PARA A DENGUE HEMORRÁGICA COM FORÇA DE INFECÇÃO PERIÓDICA

R.C. Bassanezi, R. Zotin e M.B.F. Leite

RESUMO

A Dengue Hemorrágica está associada à reinfecção por diferentes sorotipos da família *Flavivirus*. Serão considerados indivíduos suscetíveis a esta forma de doença somente aqueles previamente infectados pela dengue clássica. O modelo matemático proposto para analisar a difusão da doença considera a força de infecção sujeita a uma variação sazonal da densidade de mosquitos transmissores (*Aedes aegypti*).

1 - INTRODUÇÃO:

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, benigna na maioria dos casos. Pode ser causada por quatro diferentes vírus da família *Flavivirus*, denominados pelos números 1, 2, 3 e 4.

É transmitida por vetores, que são as fêmeas dos mosquitos do gênero *Aedes*. Os mosquitos infectam-se após picar indivíduos virêmicos e transferem a infecção de uma pessoa para outra.

A dengue pode ser chamada **clássica** ou **hemorrágica**, dependendo das características da doença, sendo que a hemorrágica é uma forma mais grave da infecção e independe do tipo de vírus. A infecção provoca imunidade de longa duração, de sorotipo específico, e existe uma associação entre a reinfecção por diferentes sorotipos e o aparecimento da dengue hemorrágica [3], [7].

Nosso objetivo é apresentar um modelo matemático que reflita a dinâmica da dengue hemorrágica, e forneça condições para previsões futuras como uma doença endêmica ou epidêmica. O cálculo dos parâmetros foi efetuado baseado em dados referentes à epidemia de dengue clássica no Rio de Janeiro em 1986 e o aparecimento de dengue hemorrágica a partir de 1990.

2 - O MODELO

O modelo matemático proposto é baseado nas seguintes considerações:

i) A classe de indivíduos suscetíveis à dengue hemorrágica é composta basicamente pelos indivíduos previamente infectados pela dengue clássica, segundo a Teoria de Infecção Sequencial. [3]

ii) Nas simulações numéricas para a dengue clássica [7], observamos que a classe de indivíduos recuperados, suscetíveis à dengue hemorrágica possuem em geral um crescimento análogo ao logístico.

iii) A dinâmica populacional do vetor (mosquito) estará implícita no coeficiente de transmissão da doença - $\beta_0(t)$. Escolhemos tal parâmetro como uma função do tempo, mais precisamente, uma função periódica de t , obtido de simulações numéricas realizadas para a dengue clássica [7]. Isso é razoável visto que o mesmo depende da densidade de mosquitos, que varia de acordo com condições climáticas, temperatura, alimentação e outros fatores que, como estes, variam sazonalmente.

Sejam:

$S(\tau)$: indivíduos suscetíveis à dengue hemorrágica (recuperados da dengue clássica) no instante τ ;

$I(\tau)$: indivíduos infectados no instante τ ;

$R(\tau)$: indivíduos recuperados no instante τ ;

$\beta(\tau)$: taxa de infecção (representando a dinâmica populacional entre mosquitos e humanos);

γ_0 : taxa de remoção (por cura ou morte), constante;

k : capacidade suporte da população de suscetíveis;

r : taxa de crescimento intrínseco dos suscetíveis.

Temos assim o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{d\tau} = rS \left(1 - \frac{S}{k}\right) - \beta_0 S I \\ \frac{dI}{d\tau} = \beta_0 S I - \gamma_0 I \\ \frac{dR}{d\tau} = \gamma_0 I \end{cases} \quad (1)$$

com

$$S(\tau_0) = S_0$$

$$I(\tau_0) = I_0$$

$$R(\tau_0) = R_0$$

O número de parâmetros pode ser reduzido com a adimensionalização das variáveis

$$z = S/k \quad ; \quad y = I/k \quad \text{e} \quad \tau = t/r$$

Como as duas primeiras equações independem de R , consideraremos somente as classes de indivíduos suscetíveis e infectados. Obtemos assim, o seguinte sistema:

$$\begin{cases} \frac{dz}{dt} = z(1-z) - \beta(t)zy \\ \frac{dy}{dt} = \beta(t)zy - \gamma y \end{cases} \quad (2)$$

onde

$$\beta(t) = \beta_0(t)k/r \quad \text{e} \quad \gamma = \gamma_0/r$$

A análise do modelo (2) com $\beta(t)$ periódica, de período $\omega \geq 0$ é baseada no estudo do modelo com coeficientes constantes:

$$\begin{cases} \frac{dz}{dt} = z(1-z) - ayz \\ \frac{dy}{dt} = ayz - \gamma y \end{cases} \quad (3a)$$

onde os parâmetros a e γ são constantes e positivos.

Os pontos de equilíbrio do sistema (3a) são obtidos tomando as variações nulas do sistema, isto é,

$$P_1 = (1, 0) \quad \text{e} \quad P_2 = (\gamma/a, (a-\gamma)/a^2)$$

Observamos que $P_2 \in \mathbb{R}_+^2 - \{(1, 0)\}$ somente se $a > \gamma$.

A matriz jacobiana associada ao sistema (3a) é dada por

$$J = \begin{bmatrix} 1 - 2z - ay & -az \\ ay & -\gamma + az \end{bmatrix}$$

e os autovalores de $J_1 = J|P_1$ são $\lambda_1 = -1$ e $\lambda_2 = a - \gamma$. Desta forma, para $a < \gamma$ o ponto de equilíbrio $P_1 = (1, 0)$ é assintoticamente estável.

Os autovalores de $J_2 = J|P_2$ são

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2a} \left[-\gamma \pm (\gamma^2 + 4a\gamma^2 - 4a\gamma^2)^{1/2} \right]$$

e, para $a > \gamma$ temos que $4a\gamma^2 - 4a^2\gamma < 0$. Assim $Re(\lambda_{1,2}) < 0$ e portanto P_2 é assintoticamente estável.

Se $a = \gamma$ então $P_1 = P_2$, com $\lambda_1 < 0$ e $\lambda_2 = 0$ e uma análise linear não dá informação suficiente. Neste caso, o estudo da estabilidade será feito baseado em estudos sobre bifurcação de Hale-Koçak [4].

Transpondo o ponto de equilíbrio $P_1 = (1, 0)$ do sistema (3a) para a origem através da mudança de variáveis $u = z - 1, v = y$ e $\theta = at$, podemos escrever o sistema na forma:

$$\begin{cases} \frac{du}{d\theta} = F_1(a, u, v) \\ \frac{dv}{d\theta} = -v + F_2(a, u, v) \end{cases} \quad (3b)$$

onde

$$F_1(a, u, v) = -(u + 1)(u + av)/a$$

$$F_2(a, u, v) = v(1 + u)$$

Teorema 1:

Seja $\psi(a, u) = au$, (conforme Lema 10.5, [4], pg 314), e $P = (\bar{u}, \psi(\bar{u}, \bar{u}))$ um ponto de equilíbrio de (3b) com $\|a\| < a_0$, $|\bar{u}| < \delta$ e $|\psi(\bar{u}, \bar{u})| < \delta$. Então a_0 e δ podem ser escolhidos suficientemente pequenos tal que:

- i) P é nó hiperbólico estável se $G_u(\bar{u}, \bar{u}) < 0$
- ii) P é um ponto de sela se $G_u(\bar{u}, \bar{u}) > 0$ onde $G(a, u) = F_1(a, u, \psi(a, u))$

Dem: ver [4]

Para o modelo (3b) temos $G(a, u) = -u(u + 1)(1 + a^2)/a$ e $G_u = -(1 + a^2)(2u + 1)/a < 0$

Assim, temos que o ponto $P = (0, 0)$ é assintoticamente estável. Ou, equivalente, o ponto de equilíbrio $P_1 = (1, 0)$ do sistema (3) é assintoticamente estável quando $a = \gamma$.

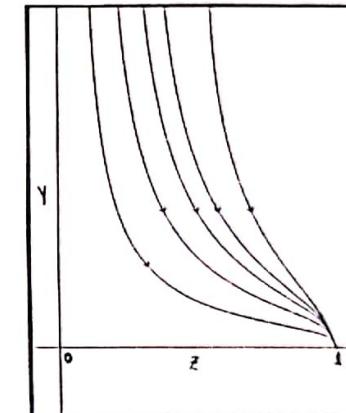


Figura 1 - Extinção da doença - ($a = 0.8 < \gamma$)

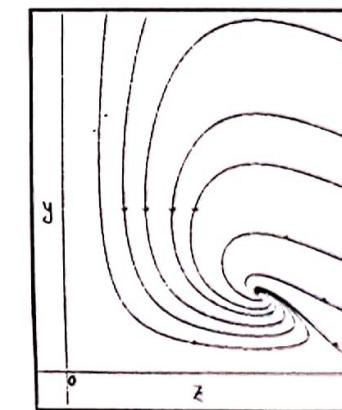


Figura 2 - Endemia - ($a = 1.5 > \gamma$)

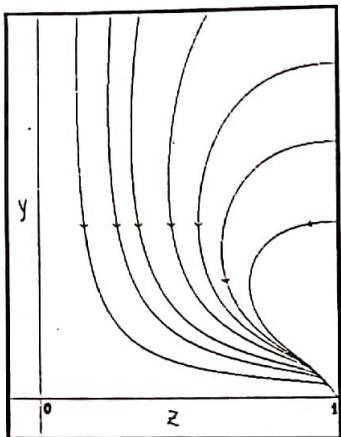


Figura 3 - Extinção da doença - ($a = \gamma$)

Considerando agora a taxa de infecção como sendo uma função ω -periódica do tempo (depende da intensidade de mosquitos com a época do ano), β pode ser entendida como uma perturbação do parâmetro a do modelo (3a), isto é,

$$\beta(t) = a(1 - \varepsilon \cos(\alpha t)) \quad a > 0 \quad ; \quad 0 < \varepsilon < 1 \quad \text{e} \quad a = 2\pi/\omega$$

Assim, o sistema normalizado (2) pode ser escrito como

$$\begin{cases} \frac{dz}{dt} = z(1-z) - a(1-\varepsilon \cos \alpha t)zy \\ \frac{dy}{dt} = a(1-\varepsilon \cos \alpha t)zy - \gamma y \end{cases} \quad (4)$$

com $z(0) = z_0$ e $y(0) = y_0$.

3 - EXISTÊNCIA E ESTABILIDADE DE SOLUÇÕES PERIÓDICAS

Como o coeficiente β do sistema (4) é uma função ω -periódica próxima do valor constante a , faremos uso de técnicas de perturbação para sistemas que possuem solução periódica com o objetivo de demonstrarmos a existência, unicidade e estabilidade da solução periódica para este sistema. (ver [1])

Consideraremos o sistema (4) na forma:

$$u' = f(t, u, \varepsilon) \quad (5)$$

onde

$$u' = \begin{bmatrix} z' \\ y' \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad f = \begin{bmatrix} z - z^2 - a(1 - \varepsilon \cos(\alpha t))zy \\ a(1 - \varepsilon \cos(\alpha t))zy - \gamma y \end{bmatrix}$$

Denotando por

$$v(t) = \begin{bmatrix} z_1 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \gamma/a \\ (a - \gamma)/a^2 \end{bmatrix}$$

a solução periódica do sistema não-perturbado ($\varepsilon = 0$) com $a > \gamma$. Um teorema que garante a existência e a unicidade de solução periódica para o sistema (4) é dado por:

Teorema 2:

Se a primeira variação de (4) para $\varepsilon = 0$ com respeito à solução $v(t)$, isto é,

$$x' = \sum_{i=1}^2 \frac{\partial f}{\partial x_j}(t, v(t), 0)x_j = f_x(t, v(t), 0)x \quad (6)$$

não possui solução periódica para $|\varepsilon|$ pequeno o sistema (5) possui uma solução $z = z^*(t, \varepsilon)$ e $y = y^*(t, \varepsilon)$, de período ω , contínua em (t, ε) e com $z^*(t, 0) = z_1$ e $y^*(t, 0) = y_1$. Essa solução é única para cada ε .

Dem: ver [1].

No nosso caso particular, a solução periódica obtida para o sistema não-perturbado (3a) é constante e a matriz da primeira variação (6) para $\varepsilon = 0$ com respeito à esta solução também é constante.

Como

$$x' = \begin{bmatrix} 1 - \frac{2\gamma}{a} - \frac{(a - \gamma)}{a} & -\gamma \\ \frac{a - \gamma}{a} & 0 \end{bmatrix} x \quad (7)$$

então a matriz acima é exatamente a matriz jacobiana aplicada no ponto P_2 , cujos autovalores são todos negativos ou possuem parte real negativa. Logo, o sistema (6) não possui solução periódica e consequentemente fica estabelecida a existência de solução periódica (z^*, y^*) para o sistema (4).

Finalmente, a estabilidade assintótica da solução (z^*, y^*) decorre do seguinte resultado:

Teorema 3:

Se as partes reais dos autovalores associados a (7) são todas negativas, então (6) não possui solução periódica e portanto satisfaz as hipóteses do teorema 2. Neste caso, a solução periódica $z = z^(t, \varepsilon)$ e $y = y^*(t, \varepsilon)$ é assintoticamente estável para $|\varepsilon|$ pequeno.*

Dem: segue do teorema 2.1, pag. 350, [1].

Comentários e resultados numéricos

As simulações numéricas foram realizadas com os seguintes valores dos parâmetros do modelo 4 e diferentes condições iniciais:

- $\alpha = 3$, para que o período ω do modelo (4) seja equivalente a 1 ano;
- $\varepsilon = 0.99$, para que o início do período coincida com o inverno, onde a densidade de mosquitos dever ser a mais baixa;
- $\gamma = 1$, pois a taxa de recuperação para a dengue clássica e hemorrágica são praticamente iguais [7].

Observamos que o comportamento qualitativo do modelo (4) não é alterado para outros valores próximos aos considerados para α, ε e γ e, se $a > \gamma$, então a estabilidade assintótica da solução periódica (z^*, y^*) , existente para (4), é sempre verificada [cf. Teorema 3].

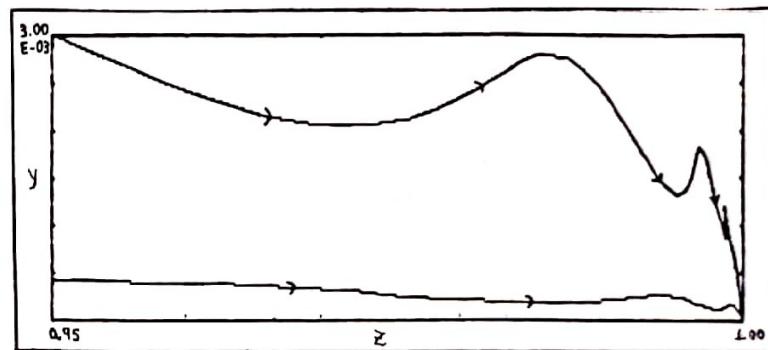


Figura 4 - Extinção da doença - ($a = 0.8 < \gamma$)

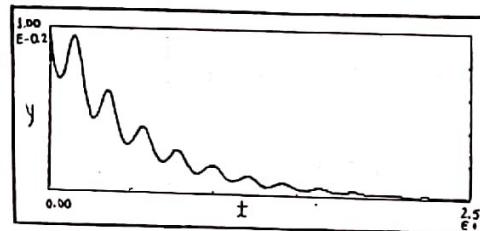


Figura 5(a)

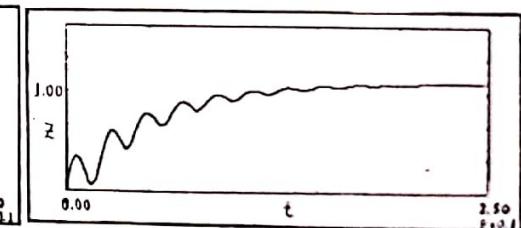


Figura 5(b)

Figura 5 - (a) $y(t)$ e (b) $z(t)$ com os valores da figura (4).

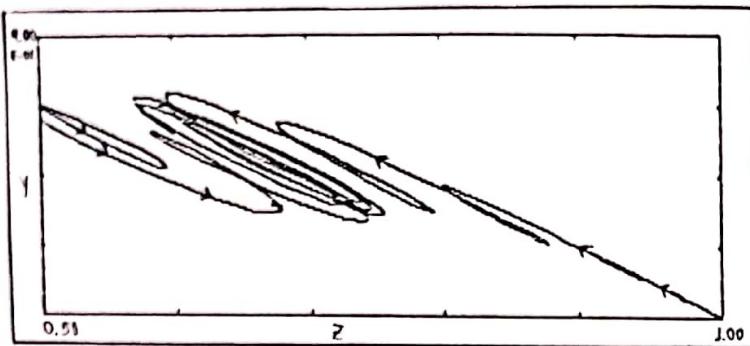


Figura 6 - Existência de ciclo limite ($\alpha = 1.5 > \gamma$) - endemia

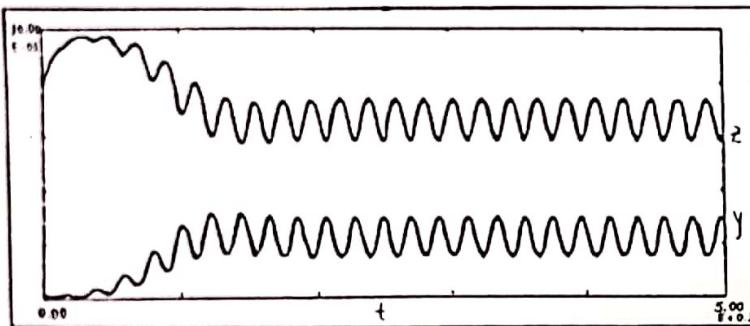


Figura 7 - $y(t)$ e $z(t)$ com os valores da figura (6)

Referências

- [1] CODDINGTON, E.A.; LEVINSON, N. - *Theory of Ordinary Differential Equations* - McGraw-Hill, 1955.
- [2] CUSHING, J.M. - *Periodic time-dependent predator-prey systems* - SIAM , J. Appl. Math. , 32, 1977.
- [3] FIGUEIREDO, L.T.M e outros - *Dengue Serologic Survey of Schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil, in 1986 and 1987* - Bulletin of PAHO - Vol. 24(2), 1990.
- [4] HALE, J.K. e KOÇAK, H. - *Dynamics and Bifurcations* - Springer-Verlag, 1991
- [5] HALE, J.K. - *Ordinary Differential Equations* - Robert Kinger Pub.Co, 2nd edition, 1980.
- [6] IOSS, G.; JOSEPH, D.D. - *Elementary Stability and Bifurcation Theory* - Springer-Verlag, 1980.
- [7] LEITE, M.B.F. - *Estudo Epidemiológico da Dengue: Modelos e Simulações* - Dissertação de Mestrado, IMECC - UNICAMP, 1992.
- [8] ZOTIN,R. - *Efeitos Abióticos e a Periodicidade em Dinâmica Populacional* - Dissertação de Mestrado, IMECC - UNICAMP, 1993.

RELATÓRIOS DE PESQUISA — 1994

- 01/94 Stability of the Sucker Rod's Periodic Solution — *Aloisio Freiria Neves*.
- 02/94 A New Strategy for Solving Variational Inequalities in Bounded Polytopes — *Ana Friedlander, José Mario Martínez and Sandra Augusta Santos*.
- 03/94 Prime and Maximal Ideals in Polynomial Rings — *Miguel Ferrero*.
- 04/94 A New Globalization Strategy for the Resolution of Nonlinear Systems of Equations — *Ana Friedlander, Márcia A. Gomes-Ruggiero, José Mario Martínez and Sandra Augusta Santos*.
- 05/94 An Ambrosetti-Prodi Type Result for a System of Elliptic Equations via Leray-Schauder Degree — *Daniel Cordeiro de Moraes Filho*.
- 06/94 On Attractivity of Discontinuous Systems — *Marco Antonio Teixeira*.
- 07/94 Weakly Elliptic Systems of Variational Inequalities: a 2×2 Model Problem with Obstacles in both Components — *D. R. Adams and H. J. Nussenzveig Lopes*.
- 08/94 A New Method for Large-Scale Box Constrained Convex Quadratic Minimization Problems — *Ana Friedlander, José Mario Martínez and Marcos Raydan*.
- 09/94 Weak - Strong Continuity of Multilinear Mappings Pełczyński - Pitt Theorem — *Raymundo Alencar and Klaus Floret*.
- 10/94 Removable Singularities Theorems for the Yang-Mills Functional — *Antonella Marini*.
- 11/94 Magneto-Micropolar Fluid Motion: Existence and Uniqueness of Strong Solution — *Marko A. Rojas-Medar*.
- 12/94 Absolutely Summing Analytic Operators and the Generalized Khintchine Inequality — *Mário C. Matos*.
- 13/94 Minimal Immersions of Surfaces Into n -Dimensional Space Forms — *Irwen Valle Guadalupe*.
- 14/94 Inexact - Newton Methods and the Computation of Singular Points — *Daniel N. Kozakewich, José Mario Martínez and Sandra Augusta Santos*.
- 15/94 Existence and non-existence of radial solutions for elliptic equations with critical growth in R^2 — *Djairo G. de Figueiredo and B. Ruf*.
- 16/94 Numerical Solution of the Leptonic Model — *M. F. Tome, J. M. Martínez and Waldyr A. Rodrigues Jr.*

- 17/94 On Acyclic Knots — *Ricardo N. Cruz*.
- 18/94 Optimal Stopping Time for a Poisson Point Process — *Nancy Lopes Garcia*.
- 19/94 Field Theory of the Spinning Electron: I - Internal Motions — *Giovanni Salesi and Erasmo Recami*.
- 20/94 Field Theory of the Spinning Electron: II - The New, Non-Linear Field Equations — *Erasmo Recami and Giovanni Salesi*.
- 21/94 The Weak Solutions and Reproductive Property for a System of Evolution Equations of Magnetohydrodynamic Type — *Marko A. Rojas-Medar and José Luiz Boldrini*.
- 22/94 A Fixed Point Theorem of Banach in the Fuzzy Context — *Marko A. Rojas-Medar, Heriberto Román-Flores and Rodney C. Bassanezi*.
- 23/94 Spectral Galerkin Approximations for the Equations of Magneto Hydrodynamic Type: Local in Time Error Estimates — *Marko Rojas-Medar and José Luiz Boldrini*.
- 24/94 Solving Nonsmooth Equations by Means of Quasi-Newton Methods with Globalization — *Marcia A. Gomes-Ruggiero, José Mario Martínez and Sandra Augusta Santos*.
- 25/94 Os Trabalhos de Leopoldo Nachbin (1922-1993) — *Jorge Mujica*.
- 26/94 On a New Class of Polynomials — *D. Gomes and E. Capelas de Oliveira*.
- 27/94 Level-Convergence and Fuzzy Integral — *H. Román-Flores, A. Flores-Franulic and Rodney C. Bassanezi, Marko A. Rojas-Medar*.
- 28/94 Estimating Leaf Area Index for Canopies using Coverage Processes — *Nancy Lopes Garcia*.
- 29/94 The Isoperimetric Problem in Cylindrical Spaces I - Symmetrization and General Results — *Renato H.L. Pedrosa*.
- 30/94 The Isoperimetric Problem in Cylindrical Spaces II - Classification Results — *Renato H.L. Pedrosa*.
- 31/94 Chain Control Sets for Semigroup Actions on Homogeneous Spaces — *Carlos José Braga Barros and Luiz A.B. San Martin*.
- 32/94 Linear Semigroups Acting on Stiefel Manifolds — *Luiz A.B. San Martin*.
- 33/94 Wave Series Expansions for Stratified Acoustic Media — *Lúcio Tunes dos Santos, Björn Ursin and Martin Tygel*.
- 34/94 Estudo de Fractais gerados por Iterações de Ponto Fixo — *Ricardo Caetano Azevedo Biloti and Lúcio Tunes dos Santos*.
- 35/94 On Global Controllability of Discrete-Time Control Systems — *Luiz A. B. San Martin*.

- 36/94** Closed Formulas for the Exponentiation of Lie Algebra Elements and Applications to Kaluza Klein Theories — *Alex I. Shimabukuro and Márcio A. F. Rosa.*
- 37/94** On Thirring's Approach to Mach's Principle: Criticisms and Speculations on Extensions of his Original Work — *Fabio M. Peixoto and Márcio A. F. Rosa.*
- 38/94** The Clifford Bundle and the Dynamics of the Superparticle — *W.A. Rodrigues, Jr., J. Vaz, Jr. and M. Pavšič.*
- 39/94** On the Level-continuity of Fuzzy Integrals — *H. Román-Flores, A. Flores-Franulic, R.C. Bassanezi and M.Rojas-Medar.*
- 40/94** On the Resolution of the External Penalization Problem — *José Mario Martínez and Lúcio Tunes dos Santos.*
- 41/94** On the Convergence of Quasi-Newton Methods for Nonsmooth Problems — *Vera L. R. Lopes and José Mario Martínez.*
- 42/94** On the Phenomenology of Tachyon Radiation — *Ron Folman and Erasmo Recami.*
- 43/94** Nonsingular Charged Particles in a Classical Field Theory — *Werner M. Vieira.*
- 44/94** Gradient-like Flows on High Dimensional Manifolds — *R. N. Cruz and K. A. de Rezende.*
- 45/94** Critical Point Theorems and Applications to a Semilinear Elliptic Problem — *E. Alves de B. e Silva.*
- 46/94** On the Convergence Rate of Spectral Galerkin Approximations for a Generalized Boussinesq Model — *Sebastián A. Lorca and José Luiz Boldrini.*