

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Investigando a Influência de Indivíduos Imunes na Propagação de Doenças Contagiosas

Ana Leda Silva Moraes¹

Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica e Computação da Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP

Luiz Henrique Alves Monteiro²

Escola de Engenharia da Universidade Presbiteriana Mackenzie e Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Resumo. Aqui, propõe-se e analisa-se um modelo epidemiológico, formulado em termos de equações diferenciais ordinárias, que leva em conta o efeito dos recuperados (considerados imunes) na disseminação de infecções que se propagam via contatos sociais entre suscetíveis e infectados. Mostra-se que podem coexistir diferentes soluções estacionárias atratoras.

Palavras-chave. Bifurcação, dinâmica populacional, epidemiologia, estabilidade, sistemas dinâmicos.

1 Introdução

A propagação de doenças contagiosas vem sendo estudada teoricamente desde 1766, ano do trabalho seminal de Daniel Bernoulli sobre a disseminação da varíola [2]. Um outro trabalho relevante em epidemiologia teórica foi realizado por William O. Kermack e Anderson G. McKendrick, em 1927, sobre epidemias de peste bubônica [4]. Nesses e em outros estudos, costuma-se dividir a população hospedeira em algumas classes e o modelo consiste de equações diferenciais que descrevem a evolução temporal da quantidade de indivíduos em cada classe. Classes típicas em tais estudos são [1,6]: a dos indivíduos suscetíveis S (que são aqueles que podem contrair o agente patogênico por meio de contato com infectados), a dos indivíduos expostos E (que são aqueles que contraíram o patógeno em questão, mas ainda não desenvolveram a doença e não podem propagá-la), a dos indivíduos infectados I (que são aqueles que estão doentes e podem contaminar os suscetíveis via contato social), a dos indivíduos recuperados R (que são aqueles que se curaram, de modo que a cura pode ou conferir imunidade parcial, ou

¹ 71412621@mackenzista.com.br, analeda@uninove.br

² luizm@mackenzie.br, luizm@usp.br

total, ou não conferir imunidade), a dos indivíduos mortos M (que são aqueles que morreram ou devido à doença estudada ou por outros motivos), e a dos indivíduos vacinados V (que são aqueles que, ao tomarem uma vacina, adquiriram imunidade ou parcial ou total, sem adoecer).

Em geral, desconsidera-se o efeito da população R sobre a transmissão de uma doença contagiosa [1,6]. Usualmente, tal transmissão é modelada como sendo dependente apenas das populações S e I . No estudo aqui relatado, leva-se em conta a influência da população R na propagação de doenças contagiosas. A inspiração para essa investigação vem do seguinte cenário: considere doenças contagiosas típicas de crianças, como catapora, caxumba, sarampo. Em geral, as crianças vivem em seus lares, com seus pais e irmãos, e só saem de casa acompanhadas de seus pais ou de parentes maiores de idade, que as levam para a escola, para o parque, para o shopping. Nesses ambientes, elas entram em contato com outras crianças e lá podem contaminar e serem contaminadas. Note que, nesse cenário, a propagação da doença é facilitada pelos adultos, normalmente imunes a tais doenças. De fato, adultos imunes podem colaborar para o encontro entre crianças sãs e crianças doentes. Assim, a população R pode afetar a taxa de encontro entre as populações S e I , interferindo na dinâmica da propagação de uma doença infectocontagiosa.

Este trabalho sobre epidemiologia teórica está assim organizado. Na Seção 2, propõe-se um conjunto de equações diferenciais para realizar o estudo mencionado no parágrafo anterior. Na Seção 3, apresentam-se resultados analíticos. Na Seção 4, mostram-se simulações numéricas, a fim de ilustrar os resultados analíticos relatados na Seção 3. Finalmente, na Seção 5, discute-se a possível relevância deste trabalho.

2 O modelo proposto

Considere que $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ sejam as quantidades de indivíduos suscetíveis, infectados e recuperados (e imunes), respectivamente, no instante t . Em termos de equações diferenciais ordinárias, o modelo proposto se escreve assim:

$$dS(t)/dt = f_1(S(t), I(t), R(t)) = -aS(t)I(t)(1+qR(t)) + cI(t) + eR(t) \quad (1)$$

$$dI(t)/dt = f_2(S(t), I(t), R(t)) = aS(t)I(t)(1+qR(t)) - bI(t) - cI(t) \quad (2)$$

$$dR(t)/dt = f_3(S(t), I(t), R(t)) = bI(t) - eR(t) \quad (3)$$

A constante de taxa de infecção é a , a constante de taxa de cura é b , a constante de taxa de morte causada pela doença é c , a constante de taxa de morte devido a outras causas é e , e q é a constante que representa a influência da população R na disseminação da infecção. Esses cinco parâmetros são números positivos.

Como $dS(t)/dt + dI(t)/dt + dR(t)/dt = 0$, então $S(t) + I(t) + R(t) = N = \text{constante}$, sendo N o número total de indivíduos da população hospedeira. Ou seja, nesse modelo, supõe-se que mortes são imediatamente compensadas por nascimentos. Portanto, o modelo corresponde a um sistema de segunda ordem, visto que $R(t) = N - (S(t) + I(t))$.

A inspiração para a forma do termo contendo o parâmetro q veio do trabalho de Turner Jr e Monteiro [8]. O caso $q=0$ já foi analisado por Schimit e Monteiro [7]. Aqui, analisa-se o caso $q>0$.

3 Resultados analíticos

Os pontos de equilíbrio [3,5], isto é, as soluções estacionárias $(S(t), I(t), R(t)) = (S^*, I^*, R^*)$ do sistema (1)-(3) (com S^* , I^* e R^* constantes) são obtidas a partir de $dS(t)/dt=0$ e $dI(t)/dt=0$ (lembre-se de que $R(t) = N - (S(t) + I(t))$). Da equação (2), percebe-se que $I^*=0$ torna $dI(t)/dt=0$; conseqüentemente, da equação (3) tem-se $R^*=0$ e, então, $S^*=N$. Essa solução estacionária em que $I^*=0$ é chamada de *solução livre de doença* (já que não há doentes). Solução estacionária com $I^*>0$ é chamada de *solução endêmica* (já que a doença persiste na população). Em termos de I^* , as soluções endêmicas são as raízes do seguinte polinômio:

$$A(I^*)^2 + BI^* + C = 0 \tag{4}$$

sendo $A = qb(b+e)/e^2$, $B = 1 + [b(1 - qN)/e]$, $C = N(1 - R_0)/R_0$ com $R_0 = aN/(b+c)$. Somente raízes reais e positivas desse polinômio possuem significado biológico. O valor de S^* correspondente a I^* é obtido de:

$$S^* = N - [(b+e)I^*/e] \tag{5}$$

Obviamente, $R^* = N - (S^* + I^*)$. As duas raízes da Equação (4) são:

$$I_1^* = (-B + \rho)/(2A) \tag{6}$$

$$I_2^* = (-B - \rho)/(2A) \tag{7}$$

com $\rho = \sqrt{B^2 - 4AC}$. Note que A é positivo, enquanto B e C podem ser positivos ou negativos. Se $C < 0$, a única raiz positiva é I_1^* , independentemente do sinal de B . Se $C > 0$, I_1^* e I_2^* são reais e positivas apenas se $B < 0$ e $B^2 > 4AC$.

A estabilidade local de um ponto de equilíbrio (S^*, I^*) pode ser determinada a partir dos autovalores da matriz jacobiana J , que é obtida linearizando o sistema em torno de tal solução [3,5]; ou seja:

$$J = \begin{pmatrix} \partial f_1(S, I) / \partial S & \partial f_1(S, I) / \partial I \\ \partial f_2(S, I) / \partial S & \partial f_2(S, I) / \partial I \end{pmatrix}_{(S, I) = (S^*, I^*)} \tag{8}$$

Segundo o teorema de Hartman-Grobman [3,5], o ponto de equilíbrio (S^*, I^*) é localmente assintoticamente estável se os dois autovalores λ de J têm parte real negativa. Esses autovalores são obtidos a partir de $\det(J - \lambda I) = 0$, em que I é a matriz identidade. Para um sistema de segunda ordem (em que J e I são matrizes 2×2), mostra-se que tais autovalores são as raízes de $\lambda^2 - T\lambda + \Delta = 0$ sendo T o traço e Δ o determinante da matriz J [5]. Esse polinômio tem raízes com parte real negativa (ou seja, o ponto de equilíbrio correspondente é assintoticamente estável) somente se $T < 0$ e $\Delta > 0$ [5].

Para $I^*=0$, então $T = (R_0 - 1)/(b+c) - e < 0$, $\Delta = e(1 - R_0)/(b+c) > 0$ se $R_0 < 1$. Logo, a solução livre de doença é localmente assintoticamente estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.

Para a solução endêmica I_1^* , então $T = -I_1^*(b+c)/S_1^* - e < 0$, $\Delta = ae\rho I_1^* > 0$. Para I_2^* , mostra-se que $T = -I_2^*(b+c)/S_2^* - e < 0$, $\Delta = -ae\rho I_2^* < 0$. Portanto, (S_1^*, I_1^*) é localmente

assintoticamente estável e (S_2^*, I_2^*) é instável (pois $\Delta < 0$). Note que, no caso em que $R_0 < 1$ (ou seja, $C > 0$), podem existir duas soluções estacionárias localmente assintoticamente estáveis. Entretanto, para isso, é necessário que $B < 0$ e $B^2 > 4AC$.

Observação: não se pode tornar nulo o traço T associado a I_1^* ou I_2^* , o que é uma condição necessária para a ocorrência de *bifurcação de Hopf* [3,5]. Portanto, não pode haver ciclo-limite; ou seja, não pode haver oscilação autossustentada nesse sistema.

Em resumo, converge-se para (S_1^*, I_1^*) se $R_0 > 1$. Para $R_0 < 1$, dependendo da condição inicial, converge-se ou para $(N, 0)$ ou para (S_1^*, I_1^*) se $B < 0$ e $B^2 > 4AC$. Assim, para $R_0 < 1$, pode haver a convivência de duas soluções estacionárias atratoras.

4 Simulações numéricas

A fim de ilustrar os resultados analíticos apresentados na seção anterior, nesta seção são exibidas seis figuras obtidas por simulação numérica. Essas figuras mostram a evolução temporal da quantidade de indivíduos nas classes S (em verde), I (em vermelho) e R (em azul). Aqui, considera-se $N=1$; ou seja, o tamanho total da população está normalizado, de modo que $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ representam as porcentagens de suscetíveis, infectados e recuperados no instante t .

Essas figuras foram obtidas resolvendo numericamente o sistema (1)-(3) usando o método de integração de Runge-Kutta [5] de quarta ordem, com passo de integração igual a 0,01. Nessas figuras, $b=1/2$, $c=3/10$ e $e=1/10$. O objetivo é investigar o efeito da variação dos valores dos parâmetros \underline{a} e \underline{q} que são, respectivamente, a constante de taxa de contágio e a constante que reflete a influência dos recuperados. Esses parâmetros, relacionados aos contatos sociais que ocorrem na população, são aqueles cujos valores podem ser mais facilmente controlados por meio de medidas que restrinjam a movimentação da população. Os valores dos parâmetros \underline{b} , \underline{c} e \underline{e} , relacionados a cura e morte, são mais difíceis de serem modificados na prática, pois exigem investimentos em pesquisas por novos medicamentos, investimentos na melhora do sistema de saúde pública, etc.

Na Figura 1(a), $a=2/10$ e $q=1/10$; na Figura 1(b), $a=2$ e $q=1/10$; na figura 1(c), $a=2$ e $q=1$. Assim, de 1(a) para 1(b), o valor de \underline{a} aumentou; e de 1(b) para 1(c), o valor de \underline{q} aumentou. Nessas três figuras, a condição inicial é $S(0)=9/10$, $I(0)=1/10$ e $R(0)=0$ (assim, inicialmente, a população é formada por 90% de suscetíveis e 10% de infectados).

Na Figura 1(a), tem-se $R_0=0,25 < 1$ e a doença tende a desaparecer naturalmente na população, já que se converge para o ponto de equilíbrio livre de doença. Na Figura 1(b), tem-se $R_0=2,5 > 1$. Nesse caso, a solução atratora obtida numericamente corresponde ao ponto de equilíbrio endêmico dado por $(S_1^*, I_1^*)=(0,38; 0,10)$, o que está de acordo com os valores calculados a partir das Equações (5) e (6). Assim, aumentando-se a taxa de encontro entre S e I (aumentando o valor de \underline{a}), a doença pode se tornar endêmica.

Na Figura 1(c), tem-se também $R_0=2,5$ e a solução atratora é $(S_1^*, I_1^*)=(0,25; 0,13)$. Comparando 1(b) com 1(c), observa-se uma diminuição na porcentagem de suscetíveis e um aumento na porcentagem de infectados em regime permanente, graças a um aumento na participação dos recuperados (um aumento no valor de \underline{q}) na disseminação do agente infeccioso.

Na figura 2(a), $a=2/10$, $q=16$, $S(0)=53/100$, $I(0)=7/100$ e $R(0)=40/100$. Na figura 2(b), $a=2/10$, $q=20$, $S(0)=53/100$, $I(0)=7/100$ e $R(0)=40/100$. Na figura 2(c), $a=2/10$, $q=20$, $S(0)=9/10$, $I(0)=1/10$ e $R(0)=0$. Nessas três figuras, $R_0=0,25 < 1$. Comparando 2(a) com 2(b), percebe-se que um aumento no valor de q acima de um número crítico q_c é suficiente para tornar endêmica a doença, mesmo com $R_0 < 1$. Nesse caso, o valor crítico de q é 16,7 (obtido de $B < 0$ e $B^2 > 4AC$). Comparando 2(b) com 2(c), nota-se que, partindo de outra condição inicial, pode-se convergir para a solução livre de doença mesmo para $q > q_c$.

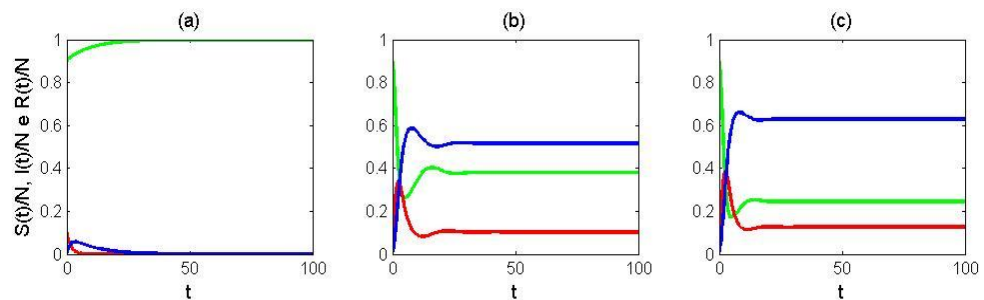


Figura 1: Evoluções temporais de $S(t)/N$ (verde), $I(t)/N$ (vermelho) e $R(t)/N$ (azul) para $N=1$. Assim, o eixo vertical representa as porcentagens de S , I e R . A condição inicial é $(S(0), I(0), R(0)) = (9/10, 1/10, 0)$. Os valores dos parâmetros são $b=1/2$, $c=3/10$, $e=1/10$ e em (a) $a=2/10$ e $q=1/10$; em (b) $a=2$ e $q=1/10$; e em (c) $a=2$ e $q=1$.

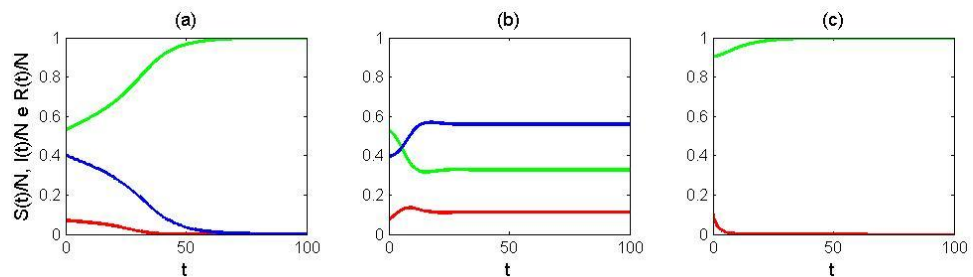


Figura 2: Evoluções temporais de $S(t)/N$ (verde), $I(t)/N$ (vermelho) e $R(t)/N$ (azul) para $N=1$. Os valores dos parâmetros são $a=2/10$, $b=1/2$, $c=3/10$, $e=1/10$ e em (a) $q=16$, $S(0)=53/100$, $I(0)=7/100$ e $R(0)=40/100$; em (b) $q=20$, $S(0)=53/100$, $I(0)=7/100$ e $R(0)=40/100$; e em (c) $q=20$, $S(0)=9/10$, $I(0)=1/10$ e $R(0)=0$.

5 Conclusões

Neste trabalho, considerou-se a influência da parcela da população recuperada (e , consequentemente, imune) na disseminação de um agente infeccioso que se propaga via contatos sociais entre suscetíveis e infectados. Talvez, essa influência seja crucial para

explicar a persistência na população humana de algumas doenças contagiosas típicas de crianças. Aqui, foram obtidos resultados analíticos a respeito das coordenadas e das estabilidades locais dos pontos de equilíbrio, que são as únicas soluções atratoras do modelo proposto. Mostrou-se que, para $R_0 > 1$, converge-se para o ponto de equilíbrio endêmico (S_1^*, I_1^*) ; para $R_0 < 1$, converge-se ou para (S_1^*, I_1^*) ou para o ponto de equilíbrio livre de doença $(N, 0)$, dependendo da condição inicial e dos valores dos parâmetros.

Resta verificar se o modelo é, de fato, válido para descrever a dinâmica de doenças contagiosas típicas de crianças. A validade desse modelo pode ser testada confrontando suas previsões com dados epidemiológicos reais, como feito em [8].

Agradecimentos

Ana L. S. Moraes agradece à CAPES pela bolsa de mestrado. Luiz H. A. Monteiro agradece ao CNPq pela bolsa de produtividade.

Referências

- [1] R. M. Anderson and R. M. May, *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press (1991).
- [2] K. Dietz and J. A. P. Heesterbeek, Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited, *Math. Biosci.*, vol. 180, 1-21 (2002).
- [3] J. Guckenheimer and P. Holmes, *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*, Springer (2002).
- [4] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. Roy. Soc. Lond. A*, vol. 115, 700-721 (1927).
- [5] L. H. A. Monteiro, *Sistemas Dinâmicos*, Livraria da Física (2011).
- [6] J. D. Murray, *Mathematical Biology I: Introduction*, Springer (2002).
- [7] P. H. T. Schimit and L. H. A. Monteiro, On the basic reproduction number and the topological properties of the contact network: an epidemiological study in mainly locally connected cellular automata, *Ecol. Model.*, vol. 220, 1034-1042 (2009).
- [8] P. P. Turnes Jr. and L. H. A. Monteiro, An epidemic model to evaluate the homogeneous mixing assumption, *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.*, vol. 19, 4042-4047 (2014).