

Um estudo da propagação geográfica da dengue no Peru

Nelson Q. Cuba¹

IMECC/UNICAMP, Campinas, SP

Lucy T. Takahashi²

ICE/UFJF, Juiz de Fora, MG

Resumo. A dengue é uma doença causada por um arbovírus e seu principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*, que a cada ano invade novas regiões tornando-se endêmica. Neste trabalho as dinâmicas da dengue e do mosquito *Aedes aegypti* são descritas, espaço-temporal, por um modelo de metapopulação, para se determinar um possível caminho que a doença percorreu para chegar até a região norte de Ayacucho, estado no interior do Peru. Para descrever essa propagação considera-se uma rede formada de n cidades, que estão conectadas entre si, por rodovias ou por hidrovias. Em cada uma das n cidades considera-se uma dinâmica SI para a população de mosquitos com migração e uma dinâmica SIR para a população humana com residência fixa. Além de estudar o modelo na sua forma adimensional, determinamos o número de reprodutibilidade basal, \mathcal{R}_0 , por meio da matriz da próxima geração. E os resultados das simulações para descrever essa propagação são compatíveis com os dados históricos levantados. Além disso, o problema foi implementado computacionalmente no software GNU Octave com códigos que usam o pacote ode23.

Palavras-chave. Epidemiologia, Ayacucho, Dispersão, Rodovias, EDO.

1 Introdução

Segundo o Ministério da Saúde do Peru (MINSA), os primeiros casos de dengue no Peru eram do sorotipo DEN-1 e foram registrados em 1990 na cidade de Iquitos, na região norte da Amazônia peruana. E nos próximos anos a dengue espalhou-se por mais cidades da região centro e norte da Amazônia peruana até chegar a região norte do Litoral peruano e provocar uma epidemia em 2000. A dengue continuou a espalhar-se em direção ao sul do Litoral chegando a capital, Lima, em 2005. O segundo sorotipo a ingressar no Peru foi o DEN-2 em 1995 também sucedeu na cidade de Iquitos [1]. A partir do ingresso dos sorotipos DEN-3 e DEN-4 na cidade de Piura na região norte do Litoral começa a primeira epidemia da dengue hemorrágica na mesma região, a segunda epidemia da dengue hemorrágica foi entre 2010 e 2011 ocasionada pelo sorotipo DEN-2 já iniciando-se na cidade de Iquitos e espalhando-se para as cidades da Amazônia.

Por outro lado, de acordo com o MINSA, na região sul da Amazônia peruana a partir de 2000 a dengue permaneceu localizada numa parte do estado do Madre de Dios, o qual faz divisa com o estado do Acre no Brasil. Mas, desde a construção da Rodovia Interoceânica em 2007 aumentou o fluxo de veículos e assim a dengue foi espalhando-se para as cidades vizinhas. Deste modo, a dengue continuou espalhando-se e chegou a região norte de Ayacucho, que fica no interior do Peru, em 2013, e somente a partir de 2015 Ayacucho reporta casos da dengue a cada ano.

Nesse trabalho, determinamos possíveis caminhos que a dengue deve ter percorrido até chegar a região norte do estado de Ayacucho, no Peru, e entre estes possíveis o que mais se ajusta aos dados históricos da doença no país.

¹nelcuba.mat@gmail.com.

²ltiemi@gmail.com.

2 O Modelo

Takahashi *et al.* (2004), [4], propuseram um modelo para descrever a propagação da dengue através do estado de São Paulo, no Brasil, o qual considera uma rede de n cidades e o fluxo de veículos entre algumas dessas cidades. No modelo, a dinâmica da população de mosquitos infectado pela dengue migra entre as cidades conectadas, e a dinâmica da população humana é sem migração, mas podendo realizar visitas às cidades conectadas a sua. Neste trabalho, propomos mudanças ao modelo de Takahashi *et al.* (2004), a mudança consiste em considerar além da migração dos mosquitos infectados a migração dos mosquitos sadios, pois de acordo aos dados levantados da propagação da dengue no Peru, o mosquito e a dengue aparentemente foram se espalhando simultaneamente pelo território peruano. Também consideramos a conexão das cidades por meio do fluxo fluvial.

Consideramos para a propagação geográfica da dengue compartimentos do tipo *SIR* para os humanos, (H_S^i, H_I^i, H_R^i) , e do tipo *SI* para os mosquitos, (M_S^i, M_I^i) em cada cidade, i , com $i = 1, \dots, n$, onde n é o número de cidades da rede. A população de humanos é considerada constante em cada cidade, i . isto é, tomamos $H^i = H_S^i + H_I^i + H_R^i$ constante, então determinando H_S^i e H_I^i podemos achar o H_R^i , pois o H^i já é conhecida. Desse modo, considerando também as modificações mencionadas no modelo de Takahashi *et al.* (2004), propomos o modelo

$$\begin{cases} \frac{dM_S^i}{dt} = \nu^i M^i \left(1 - \frac{M^i}{k^i}\right) - \mu_M^i M_S^i - \beta^i M_S^i H_I^i - \sum_{j \neq i} f_{ji} \beta^i M_S^i H_I^j + \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_S^j \\ \frac{dM_I^i}{dt} = -\mu_M^i M_I^i + \beta^i M_S^i H_I^i + \sum_{j \neq i} f_{ji} \beta^i M_S^i H_I^j + \sum_{j=1}^n \tau_{ji} M_I^j \\ \frac{dH_S^i}{dt} = \mu_H (H^i - H_S^i) - \lambda^i H_S^i M_I^i - \sum_{j \neq i} f_{ij} \lambda^j H_S^i M_I^j \\ \frac{dH_I^i}{dt} = -(\mu_H + \alpha) H_I^i + \lambda^i H_S^i M_I^i + \sum_{j \neq i} f_{ij} \lambda^j H_S^i M_I^j. \end{cases} \quad (1)$$

onde k^i é a capacidade de suporte e ν^i, β^i, μ_M^i são as taxas de oviposição, de contágio e de mortalidade dos mosquitos, respectivamente; e $\lambda^i, \alpha^i, \mu_H$ são as taxas de contágio, de recuperação e de mortalidade dos humanos, respectivamente; τ_{ij} representa a taxa de migração dos mosquitos da cidade i para a cidade j e f_{ij} representa as taxa de transporte dos humanos da cidade i para a cidade j .

2.1 Análise qualitativa do modelo sem migração

Afim de realizar uma análise qualitativa e assim determinar o número básico de reprodutibilidade basal, \mathcal{R}_0 , consideramos as n cidades como uma só, logo tomamos $H = \sum_{i=1}^n H^i$ e

$M = \sum_{i=1}^n M^i$. Além disso, consideramos todos os parâmetros iguais entre as cidades. Para adimensionalizar o modelo definimos as novas variáveis adimensionais independente e dependentes: $\bar{t} = t\nu, \bar{M}_S = \frac{M_S}{k}, \bar{M}_I = \frac{M_I}{k}, \bar{H}_S = \frac{H_S}{H}$ e $\bar{H}_I = \frac{H_I}{H}$, os quais nos dão um sistema com cinco parâmetros adimensionais: $\bar{\mu}_H = \frac{\mu_H}{\nu}, \bar{\mu}_M = \frac{\mu_M}{\nu}, \bar{\beta} = \frac{\beta H}{\nu}, \bar{\lambda} = \frac{\lambda k}{\nu}$ e $\alpha = \frac{\alpha}{\nu}$; obtendo o modelo adimensional e removendo as barras para que notação não fique carregado tem-se

$$\begin{cases} \frac{dM_S}{dt} = M(1 - M) - \mu_M M_S - \beta M_S H_I \\ \frac{dM_I}{dt} = -\mu_M M_I + \beta M_S H_I \\ \frac{dH_S}{dt} = \mu_H(1 - H_S) - \lambda H_S M_I \\ \frac{dH_I}{dt} = -(\mu_H + \alpha)H_I + \lambda H_S M_I. \end{cases} \quad (2)$$

As condições iniciais adimensionais $H_S(0), M_S(0), M_I(0), H_I(0) \in [0, 1]$. Por conseguinte, o espaço de fases é dado por

$$\Omega = \{(M_S, M_I, H_S, H_I) \in \mathbb{R}_+^4 \mid M_S + M_I \leq 1 \text{ e } H_S + H_I \leq 1\}.$$

O sistema (2) tem três pontos de equilíbrio: $P_0 = (0, 0, 1, 0)$, $P_1 = (1 - \mu_M, 0, 1, 0)$, o P_1 existe se $\mu_M < 1$, e $P_2 = (M_S^*, M_I^*, H_S^*, H_I^*)$, onde:

$$\begin{aligned} H_I^* &= \frac{\lambda \mu_H [\lambda \beta (1 - \mu_M) - \mu_M (\mu_H + \alpha)]}{\lambda \beta (1 - \mu_M) (\mu_H + \alpha) + \mu_H \beta (\mu_H + \alpha)} \\ H_S^* &= \frac{1}{\mu_H} \{ \mu_H - (\mu_H + \alpha) H_I^* \} \\ M_I^* &= \left\{ \frac{1 - \mu_M}{\mu_M + \beta H_I^*} \right\} \beta H_I^* \\ M_S^* &= 1 - \mu_M - M_I^* \end{aligned}$$

para $\mu_M < 1$, $H_I^* < \frac{\mu_H}{\mu_H + \alpha}$ e $1 < \frac{\lambda \beta (1 - \mu_M)}{\mu_M (\mu_H + \alpha)}$.

Logo, por meio da matriz da próxima geração [5], obtemos o número de reprodutibilidade basal, $\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\lambda \beta}{\mu_M} \left(\frac{1 - \mu_M}{\mu_H + \alpha} \right)}$ que é o raio espectral da matriz da próxima geração,

$$\mathbb{V}^{-1} \mathbb{F} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta}{\mu_M} (1 - \mu_M) \\ \frac{\lambda}{\mu_H + \alpha} & 0 \end{bmatrix}.$$

De modo que a estabilidade local é resumida em:

- $\mu_M > 1 \implies$ existe apenas P_0 e é estável.
- $\mu_M < 1$ e $\mathcal{R}_0 < 1 \implies$ existem P_0 e P_1 tais que P_0 é instável e P_1 é estável.
- $\mu_M < 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1 \implies$ existem P_0, P_1 e P_2 tais que P_0 e P_1 são instáveis, no entanto P_2 é estável se $a_1 > 0$, $a_0 > 0$ e $a_2 a_1 > a_0$, onde

$$\begin{aligned} a_2 &= \mu_M + 2\mu_H + \alpha + \beta H_I^* + \lambda M_I^* \\ a_1 &= (\mu_M + \beta H_I^*)(\mu_H + \alpha) + (\mu_M + \mu_H + \alpha + \beta H_I^*)(\mu_H + \lambda M_I^*) \\ &\quad - \lambda \beta M_S^* H_S^* \\ a_0 &= (\mu_M + \beta H_I^*)(\mu_H + \alpha)(\mu_H + \lambda M_I^*) - \lambda \beta \mu_H M_S^* H_S^* \end{aligned}$$

A Função de Lyapunov para P_1 [3] é dada por

$$Q = \frac{\omega_1}{\mu_M} M_I + \frac{\omega_2}{\mu_H + \alpha} H_I,$$

onde $\omega^T \geq 0$ é um autovetor à esquerda da matriz $\mathbb{V}^{-1}\mathbb{F}$ correspondente ao autovalor que define \mathcal{R}_0 .

De fato,

$$Q(P_1) = 0.$$

$$Q'(P) = \left[H_S - \frac{1}{\mathcal{R}_0^2} \right] \frac{\lambda}{\mu_H + \alpha} M_I + \left[\frac{M_S}{1 - \mu_M} \mathcal{R}_0 - 1 \right] H_I < 0, \text{ desde que } \mathcal{R}_0 < 1 \text{ e } P \neq P_1.$$

Portanto, P_1 é globalmente estável se $\mathcal{R}_0 < 1$.

Também temos o seguinte teorema que garante a invariância do modelo (2) que é um sistema de equações diferenciais. Deste modo o modelo está bem planteado e tem solução no mesmo espaço, consequentemente satisfaz o sentido biológico; a prova do teorema está em Cuba (2020), [2].

Teorema 2.1. *O espaço de fases Ω do modelo (2) é positivamente invariante pelo fluxo.*

3 Simulações

Para as simulações dividimos o Peru em 5 regiões, Litoral, Interior, Planalto, Serra e Cordilheira, de acordo com a Tabela 1, escolhemos 66 cidades: C1,...,C66, $n = 66$, devido ao seu tamanho, importância na região a que pertence e, ou, por ter uma localização importante seja na rede rodoviária ou na rede fluvial (vide a Figura 1). Consideramos o fluxo por rodovias entre as cidades, exceto entre as cidades da região norte da Amazônia peruana, onde só consideramos o fluxo por meio de barcos. O ano de 1990 é considerado como sendo o ano de início da propagação da dengue no Peru. As simulações foram feitas no software GNU Octave por meio de códigos que utilizam o pacote ode23, com os parâmetros da Tabela 1 onde são apresentados os parâmetros utilizados em cada uma das 5 regiões e para todas as regiões consideramos $\alpha = 10^{-1}$, $\mu_H = 4,0849 \times 10^{-5}$, $\sigma_H = 6 \times 10^{-2}$ que é o parâmetro que está ligado ao transporte dos humanos, $\sigma_M = 10^{-7}$ quando a conexão das cidades é pela rodovia, e $\sigma_M = 10^{-7}$ quando a conexão das cidades é pela hidrovia, sendo estes dois últimos os parâmetros que estão ligados à migração dos mosquitos.

As condições iniciais em cada cidade a cada novo ano serão definidas dependendo do seu tamanho no ano anterior ao final do período favorável ao mosquito. Consideramos para o n -ésimo ano da simulação, $n \geq 2$, a condição inicial, tempo inicial 0, em cada cidade i dada por $(H_S^i(0, n), H_I^i(0, n), M_S^i(0, n), M_I^i(0, n))$ onde o tempo final $t_f = 270$ e

$$M_S^i(0, n) = \begin{cases} \frac{M_S^i(t_f, n - 1)}{10}; & \text{se } 10^{-4} \leq M_S^i(t_f, n - 1) \leq k^i \\ M_S^i(t_f, n - 1); & \text{se } 10^{-5} \leq M_S^i(t_f, n - 1) < 10^{-4} \\ 0 & ; \text{ se } 0 \leq M_S^i(t_f, n - 1) < 10^{-5}, \end{cases}$$

$$M_I^i(0, n) = 0,$$

$$H_S^i(0, n) = H^i - (H_I^i(t_f, n - 1) + H_R^i(t_f, n - 1)), \tag{3}$$

$$H_I^i(0, n) = \begin{cases} 0,002; & \text{se } 0,001 \leq H_I^i(t_f, n - 1) \leq H \text{ e } M_S^i(t_f, n - 1) \geq 10^{-5} \\ 0; & \text{se } 0 \leq H_I^i(t_f, n - 1) < 0,002 \text{ e } M_S^i(t_f, n - 1) \geq 10^{-5}. \end{cases}$$

Tabela 1: Parâmetros das cinco regiões consideradas no Peru.

Região	β	λ	ν	μ_M	k
Litoral	$3,75 \times 10^{-1}$	$7,5 \times 10^{-1}$	10^{-1}	5×10^{-2}	10^{-1}
Interior	$3,75 \times 10^{-1}$	$7,5 \times 10^{-1}$	10^{-1}	5×10^{-2}	10^{-1}
Planalto	2×10^{-1}	5×10^{-1}	$1,25 \times 10^{-1}$	5×10^{-2}	2×10^{-2}
Serra	$1,5 \times 10^{-1}$	4×10^{-1}	$1,42 \times 10^{-1}$	5×10^{-2}	10^{-2}
Cordilheira	0	0	0	5×10^{-1}	10^{-7}

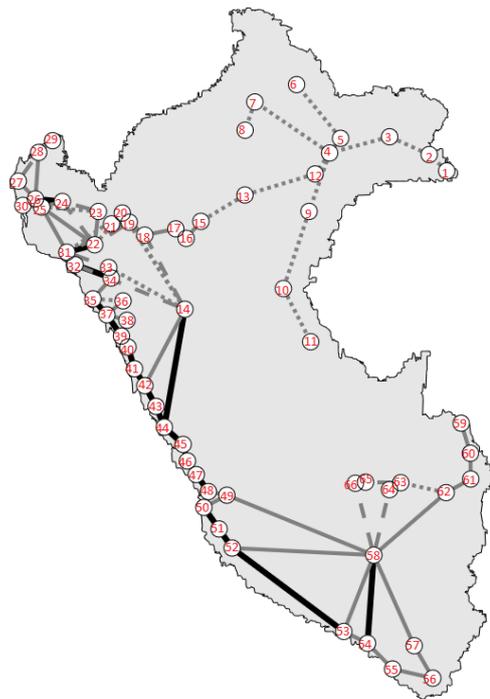


Figura 1: Localização das 66 cidades escolhidas no Peru. As linhas pontilhadas, tracejadas, finas e grossas representam as ligações com seus respectivos fluxo de veículos entre as cidades; quanto mais grossa e obscura é a linha é maior a intensidade do fluxo de veículos entre as cidades.

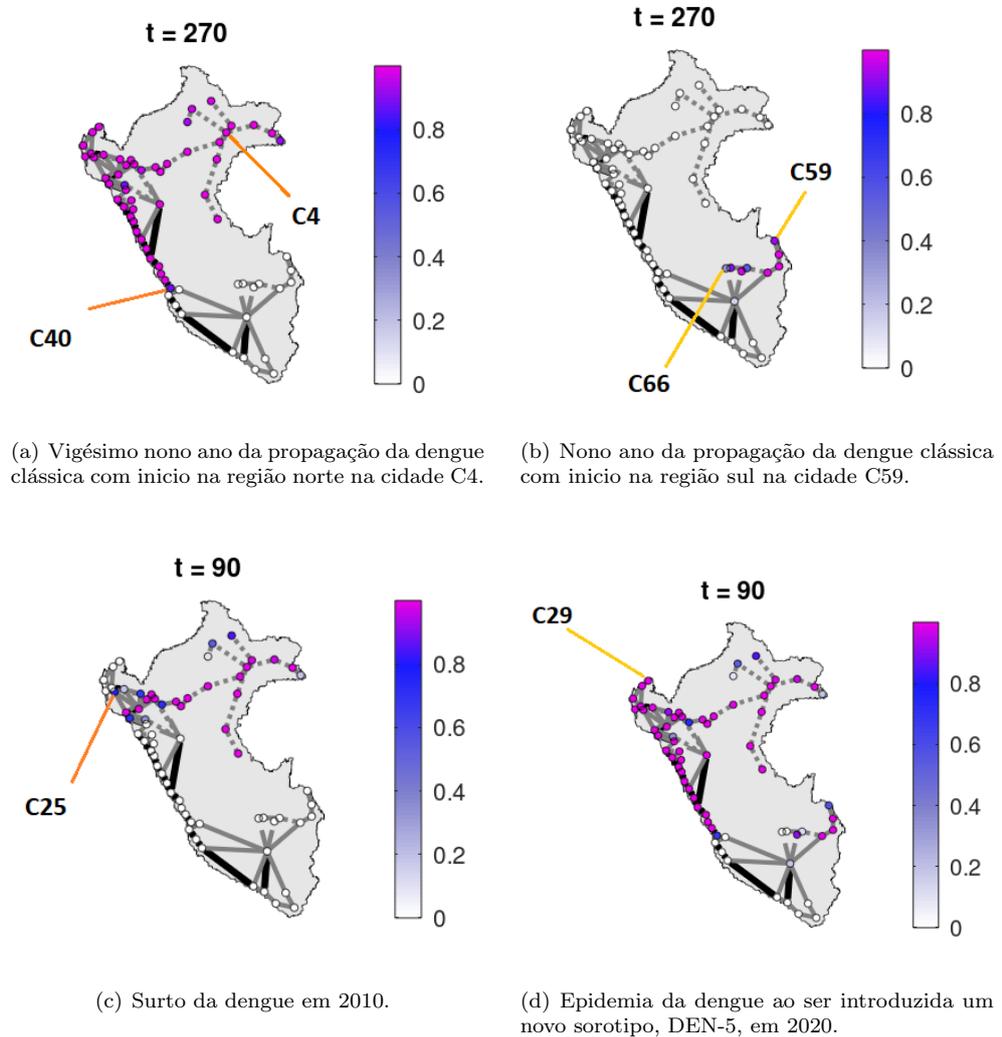


Figura 2: População H_R^i , $i = 1, \dots, 66$, durante durante a propagação da dengue. As barras coloridas ao lado das sub-figuras indicam a proporção dos humanos recuperados.

3.1 Resultados

Se a propagação inicia pela região norte da Amazônia peruana na cidade C5-Iquitos em 1990 temos que nos primeiros anos a dengue se espalha pelas principais cidades dessa região, chegando em 11 anos à região norte do Litoral peruano. E em 30 anos só atinge à região norte e centro da Amazônia e do Litoral peruano, vide a Figura 2(a). Além disso, a dengue que chegou a Ayacucho possivelmente não é proveniente da região norte do Peru, pois o primeiro caso da dengue em Ayacucho foi reportada em 2013 na cidade de C66-San Francisco. Porém se a propagação inicia pela região sul da Amazônia peruana na cidade C59-Iñapari em 2007, pois nesse ano iniciou-se a construção da Rodovia Interoceânica que conecta os países do Brasil, Bolívia e Peru aumentando o fluxo de veículos entre estos países, temos que a dengue chega a Ayacucho na cidade C66 no nono

ano de propagação; a dengue que chega ao Litoral peruano possivelmente não é proveniente do sul do Peru, vide a Figura 2(b). Além disso, a região sul do Peru provavelmente foi contagiada pelo estado do Acre do Brasil.

Se tentamos descrever a propagação geográfica de novos sorotipos, para isto consideremos todos os humanos completamente susceptíveis e mantemos as condições iniciais dos mosquitos que já foram espalhadas pelas anteriores simulações, temos acontecimentos similares à realidade com a primeira (2001) e segunda (2010) epidemia da dengue hemorrágica no Peru, vide a Figura 2(c). E a chegada do sorotipo DEN-5 produziria uma epidemia no Peru no verão de 2020, vide a Figura 2(d).

4 Discussões

O trabalho teve como objetivo estudar a propagação geográfica da dengue no Peru e descrever o possível caminho percorrido até chegar ao estado do Ayacucho, partindo dos primeiros casos com confirmação laboratorial e iniciando desde o ano 1990 até o 2019. Os resultados obtidos nas simulações são similares aos dados reais do MINSA. E se no verão de 2020 houvesse chegado o DEN-5, possivelmente nesse verão o Peru tivesse passado frente a uma nova epidemia da dengue.

Para descrever essa propagação tivemos que mudar o modelo proposto por Takahashi *et al.* (2004), pois nesse estudo consideram o mosquito já espalhado. Nosso caso o mosquito no Peru estava iniciando a se espalhar, por tal motivo além de considerar a migração dos mosquitos infectados nós consideramos a migração dos mosquitos suscetíveis, também agregamos o transporte fluvial. Assim, neste trabalho temos além da propagação da dengue o espalhamento do mosquito no território peruano. Além disso, no Takahashi *et al.* (2004), não foram feitas tanto estudo qualitativo do ponto de equilíbrio endêmico do modelo considerando uma só região e a invariância desse modelo, também o número de reprodutibilidade Basal foi obtido pelo método clássico, nós obtivemos por meio da matriz da próxima geração obtendo o mesmo resultado.

Agradecimentos

Ao CAPES pelo apoio econômico com o código de financiamento 001 e ao professor Dr. Luis Alberto D'Afonseca pela ajuda com os programas.

Referências

- [1] Cabezas, C., Fiestas, V., García-Mendoza, M., Palomino, M., Mamani, E. e Donaires, F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia, *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 32:146-156, 2015.
- [2] Cuba, N. Q. Um estudo da propagação geográfica da dengue no Peru, Dissertação de Mestrado, UFJF, 2020.
- [3] Shuai, Z. e van den Driessche, P. Global stability of infectious disease models using Lyapunov Functions, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73:1513-1532, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1137/120876642>.
- [4] Takahashi, L. T., Ferreira Jr., W. C. e D'Afonseca, L. A. Propagarão da dengue entre cidades, *Biomatemática*, 14:1-18, 2004.
- [5] van den Driessche, P. e Watmough, J. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical biosciences*, 180:29-48, 2002. DOI:10.1016/S0025-5564(02)00108-6.