

MODELOS MATEMÁTICOS E COMPUTACIONAIS PARA  
DESCREVER A TRANSMISSÃO DE DOIS SOROTIPOS DE VÍRUS  
DE DENGUE

Thomas Nogueira Vilches

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro–2015

**MODELOS MATEMÁTICOS E COMPUTACIONAIS PARA  
DESCREVER A TRANSMISSÃO DE DOIS SOROTIPOS DE VÍRUS  
DE DENGUE**

**Thomas Nogueira Vilches**

**Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pio Ferreira**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

**BOTUCATU  
São Paulo - Brasil  
Fevereiro–2015**

## **Dedicatória**

À minha família, aos meus amigos e aos meus professores por terem me ajudado e apoiado.

## Agradecimentos

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram para a minha formação e desenvolvimento do trabalho, em especial todo o grupo do Departamento de Bioestatística.

Agradeço de todo coração a professora Cláudia que durante tantos anos tem contribuído, não só na minha formação, como também com conselhos e conversas. Aproveitando, agradeço ao professor Paulo e a professora Helenice por horas de conversas e informações trocadas.

À minha família, que sempre me apoiou e incentivou, em especial aos meus pais, Mônica e José, irmãos e tios, que sempre estiveram presentes quando precisei.

A todos meus amigos que sempre me apoiaram, em especial: Andrey, Pitoco, Helder, meu irmão, minha irmã, Dariane e sua família, Bob, Ceará, Sukuri, Marcel e Sonyboy; aos meus amigos da Bear Team, Fran, Bruno, Emerson, Gui, Nenenzão e Maisa. Por fim, aos meus colegas e amigos de departamento, em especial o Rafael e o Edimar, por tantos bons momentos juntos.

Por último, e não menos importante, agradeço aos meus amigos que me receberam no México, entre eles: Diana, Eros e toda sua família, Daniela e sua família, professora Lourdes e professor Gustavo.

Agradeço a CAPES e a FAPESP pelo apoio financeiro (processo: 2013/01552-7)

# Sumário

	Página
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>vi</b>
<b>RESUMO</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>viii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 Dengue . . . . .	1
1.1.1 Histórico das epidemias . . . . .	2
1.1.2 Epidemiologia . . . . .	3
1.1.3 Tipos de infecção . . . . .	4
1.1.4 Controle epidêmico . . . . .	5
1.2 Grafos e redes complexas . . . . .	6
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>9</b>
2.1 Alguns modelos para a dengue . . . . .	9
2.2 Alguns modelos com redes complexas . . . . .	12
<b>3 OBJETIVO</b>	<b>14</b>
<b>4 MODELO MATEMÁTICO</b>	<b>15</b>
4.1 Pontos de equilíbrio e análise de estabilidade . . . . .	18
4.2 Regiões de estabilidade . . . . .	23

<b>5</b>	<b>MODELO MATEMÁTICO EM REDES COMPLEXAS</b>	<b>29</b>
5.1	Modelo matemático base para dinâmica e modelo modificado . . . . .	29
5.2	Dinâmica populacional na rede complexa . . . . .	31
5.3	Dependência da dinâmica temporal com as condições iniciais e com o tamanho populacional . . . . .	32
5.4	Dependência da dinâmica temporal com a média da quantidade de conexões	34
5.5	Comparação entre as diferentes topologias . . . . .	35
5.6	Comparação entre as regiões de estabilidade . . . . .	37
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>45</b>
	<b>APÊNDICE</b>	<b>48</b>

## Lista de Figuras

Página

1	Da esquerda para a direita temos: rede regular ( $p = 0$ ), rede intermediária ( $0 < p < 1$ ) e rede aleatória ( $p = 1$ ). . . . .	8
2	Diagrama de compartimentos para o modelo proposto. . . . .	17
3	Regiões de Estabilidade para $\sigma_1 = \sigma_2 = 0$ . . . . .	24
4	Regiões de Estabilidade para $\sigma_1 < 1, \sigma_2 < 1$ e mortalidade devido a doença	25
5	Regiões de Estabilidade para $\sigma_1 < 1, \sigma_2 < 1$ e controle do vetor. . . . .	25
6	Regiões de Estabilidade para $\sigma_1 > 1, \sigma_2 > 1$ e mortalidade devido a doença.	26
7	Regiões de Estabilidade para $\sigma_1 > 1, \sigma_2 > 1$ e controle do vetor. . . . .	27
8	Dinâmica temporal de indivíduos infectados . . . . .	27
9	Série temporal da densidade de indivíduos infectados na rede para diferentes condições iniciais . . . . .	33
10	Comparação da dinâmica temporal para diferentes tamanhos populacionais	34
11	Densidade de equilíbrio de indivíduos infectados em função de $k$ . . . . .	35
12	Série temporal da densidade de indivíduos infectados para diferentes topologias da rede de conexões. . . . .	36
13	Comparação entre as regiões de estabilidade - rede aleatória . . . . .	38
14	Comparação entre as regiões de estabilidade - rede de mundo-pequeno . .	39
15	Comparação entre as regiões de estabilidade - rede regular . . . . .	40
16	Rede regular . . . . .	43
17	Rede não regular. . . . .	43

# MODELOS MATEMÁTICOS E COMPUTACIONAIS PARA DESCREVER A TRANSMISSÃO DE DOIS SOROTIPOS DE VÍRUS DE DENGUE

Autor: THOMAS NOGUEIRA VILCHES

Orientadora:PROFA. DRA. CLÁUDIA PIO FERREIRA

## RESUMO

Apresenta-se um modelo de equações diferenciais ordinárias que descreve a transmissão de dengue em uma população humana e de mosquitos quando há circulação de dois sorotipos de vírus. Resultados analíticos e numéricos para os pontos de equilíbrio deste modelo, e o estudo da estabilidade dos mesmos são obtidos. Faz-se uma aproximação de estado quase-estacionário para a população de mosquito, com o objetivo de estudar e comparar a dinâmica da transmissão da dengue em redes de diferentes topologias. O modelo de transmissão através de redes complexas considera diferentes graus de conectividade entre os indivíduos da população e por isso representa melhor as interações sociais. Observa-se que a dinâmica da transmissão da dengue depende fortemente da topologia da rede e do número médio de conexões, portanto medidas de controle da doença devem ter um impacto diferente dada a diversidade das conexões entre os indivíduos de uma população.

**MATHEMATICAL AND COMPUTATIONAL MODELS TO  
DESCRIBE THE TRANSMISSION OF TWO SEROTYPES OF  
DENGUE VIRUS**

Author: THOMAS NOGUEIRA VILCHES

Adviser:PROFA. DRA. CLÁUDIA PIO FERREIRA

**SUMMARY**

We present a model of ordinary differential equations to describe the dengue transmission in a human and a mosquito populations when there are two serotypes of circulating virus. Analytic and numeric results to the equilibrium points of this model, and the study of the stability of this points were obtained. We assume the quasi-steady state approach to the mosquito population, in order to study and compare the dynamics of transmission of two serotypes of dengue virus in networks with different topologies. We consider the transmission model through complex networks with different degrees of connectivity among the individuals and, thus, it provides a better representation of the social interactions. We observe that the transmission dynamics of dengue depends strongly on the network topology and the mean number of connections, thus the control measures must have a different impact given the diversity of connections among the individuals on the population.

# 1 INTRODUÇÃO

Nessa seção faremos uma introdução às características da dengue, à dinâmica de transmissão, às estratégias de controle desta doença e às redes complexas.

## 1.1 Dengue

A dengue é uma arbovirose transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o principal deles o *Aedes aegypti*. Seu agente patológico é um vírus pertencente a família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, este vírus (DENV) possui diferentes variedades intratípicas, ou sorotipos, chamados de DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 (Coura, 2005). Em outubro de 2014, na *Third International Conference on Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*, cientistas da *University of Texas Medical Branch* anunciaram o descobrimento de um quinto sorotipo (DENV5).

Um mesmo sorotipo apresenta diferentes genótipos, sendo que um genótipo pode ser mais forte que outro, como exemplo o DENV2 apresenta quatro genótipos distintos, dois deles encontrados atualmente na América do Sul, no entanto apenas um se mostrou responsável por epidemias de dengue hemorrágica (Coura, 2005).

No que diz respeito à interação entre os sorotipos, sabemos que a infecção por um deles causa imunidade por um curto período de tempo, sendo possível a infecção pelos outros sorotipos após o período de imunidade. Outro fator muito estudado é o ADE (*antibody-dependent enhancement*), estudos *in vivo* indicam que o processo de ADE pode estar ligado com uma carga viral mais alta na segunda

infecção e também com os sintomas severos em crianças que adquiriram anticorpos passivamente (Recker et al., 2009). No entanto, apesar de ser possível um indivíduo manifestar múltiplas infecções, uma para cada sorotipo, estudos mostram que raramente isso acontece, sendo que após a infecção secundária, ocorre com frequência a resistência à inoculação de um terceiro sorotipo (Veronesi, 1972).

### 1.1.1 Histórico das epidemias

As primeiras epidemias que se tem registro ocorreram em Jakarta, Alexandria e Cairo em 1779, e na Filadélfia (EUA) em 1780. Quando estas surgiram, foram levantadas muitas hipóteses sobre qual seria o agente infeccioso e o modo de transmissão, mas somente após a Segunda Guerra Mundial, cientistas japoneses e americanos comprovaram a etiologia viral da dengue isolando os sorotipos DENV1 e DENV2 (Coura, 2005).

Em 1954, nas estações chuvosas, uma nova doença, a princípio chamada de febre hemorrágica das Filipinas, foi detectada sendo frequente os casos fatais. Quando uma grande epidemia ocorreu em 1956, dos 750 casos registrados, houve aproximadamente 10% de casos fatais, a maioria crianças. Nesse mesmo ano, na cidade de Bangcoc, uma febre hemorrágica foi reconhecida e nessa epidemia, aproximadamente, 2500 casos foram reportados, sendo 250 deles fatais.

Notando que as epidemias ocorriam nas estações chuvosas, e mais especificamente em áreas de ocorrência do *Aedes aegypti*, Hammon et al. (1960) estudaram a possibilidade de uma conexão entre elas e a dengue, assim acabaram por isolar os sorotipos DENV3 e DENV4.

Mais de cinquenta anos depois, em 2013, Nikos Vasilakis anunciou em sua apresentação na *Third International Conference on Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever* que ele e outros cientistas da *University of Texas Medical Branch* haviam isolado um quinto tipo de sorotipo quando estudavam a sorologia de surtos epidêmicos ocorridos na Malásia em 2007.

No Brasil, a ocorrência da doença só foi comprovada em 1982 quando

se isolou os sorotipos DENV1 e DENV4 no estado de Roraima, apesar que no início do século XX já havia relatos de sua ocorrência. Quatro anos depois, no Rio de Janeiro, houve duas ondas epidêmicas de dengue clássico e também alguns casos fatais.

O primeiro caso de dengue hemorrágico no Brasil foi registrado no Rio de Janeiro em 1990 com a introdução do sorotipo DENV2 na população (da Saúde, 2004). A partir daí, houve notificações anuais de casos graves de dengue hemorrágico e mortes, já por todo Brasil. Em 2001 foi feito o isolamento do DENV3 em Nova Iguaçu-RJ, este sorotipo se alastrou muito rapidamente e em 2002 houve nova epidemia no estado. Logo, todo o país, com exceção de SC e RS, tinha casos de dengue causado pelo DENV3.

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, até a sétima semana de 2013, foram registrados 204.650 casos de dengue no país. Desse total, 324 foram casos graves e 33 resultaram em morte. Comparando estes resultados com o mesmo período de 2012, observou-se um aumento de 190% dos casos notificados, porém uma redução de 44% dos casos graves e 20% das mortes. Também foi verificado que 52,6% dos casos foram positivos para DENV4.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Epidemiologia

Quando há a introdução de um sorotipo novo em uma população de indivíduos suscetíveis, muitas vezes ocorre uma epidemia explosiva, porém é necessário que haja uma quantidade suficiente de vetores (mosquitos) e condições que permitam o contato entre estes e a população humana.

Existem vários fatores que influenciam o ciclo de vida do vetor, o qual é composto por uma fase aquática e uma fase alada. A temperatura, a umidade,

---

<sup>1</sup>Retirado do site da Organização Pan-Americana de Saúde (Pan-American Health Organization - PAHO), 15 de Junho de 2014. [http://www.paho.org/BRA/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3159:dados-dengue-no-brasil-2013&Itemid=777](http://www.paho.org/BRA/index.php?option=com_content&view=article&id=3159:dados-dengue-no-brasil-2013&Itemid=777)

a pluviosidade, a coleta de resíduos e também a educação populacional são fatores determinantes para o desenvolvimento do mosquito.

A transmissão do vírus se dá através da picada da fêmea hematófaga do gênero *Aedes*, sendo sua forma de infecção mais comum a via oral, entretanto alguns estudos apontam outras, como transovariana e sexual (Coura, 2005).

A oviposição do mosquito é feita em lugares com água parada e, relativamente limpa, por isso a conscientização da população é a maior arma de combate à dengue, já que devido aos diversos sorotipos de vírus, a fabricação de uma vacina eficiente é muito complicada e cara. Evitar a reprodução do mosquito eliminando focos de água parada é a forma mais eficaz até então utilizada, já que os ovos necessitam de água para eclodirem. No entanto, estes podem resistir à dessecação por mais de um ano, até ocorrer a eclosão. O ciclo evolutivo de ovo até mosquito dura em média dez dias, e já na fase adulta sua longevidade depende da umidade, temperatura e nutrição (Coura, 2005).

### 1.1.3 Tipos de infecção

As infecções causadas pelo vírus da dengue podem ser sintomáticas ou assintomáticas. Dentre as sintomáticas temos a febre indiferenciada, síndrome da febre da dengue (com ou sem hemorragia) e febre de dengue hemorrágica (com ou sem choque).

- **Dengue clássica**

Manifesta-se como febre súbita e manifestações gastrointestinais, como dores, náuseas e vômitos. Em alguns casos, pode haver manifestações hemorrágicas, sendo importante a diferenciação da dengue hemorrágica de grau II.

- **Dengue hemorrágica/Síndrome de choque de dengue (DH/SCD)**

É caracterizada por quatro sintomas clínicos principais: febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória.

As hemorragias são resultado da perda de fluidos vasculares para os espaços intersticiais e cavidades serosas, causando assim a diminuição da permeabilidade do endotélio. Simultaneamente, é comum a elevação da pressão venosa, ocasionando assim as hemorragias.

A “World Health Organization” (WHO) definiu quatro categorias de classificação para DH/SCD:

1. Grau I- Febre acompanhada de sintomas inespecíficos.
2. Grau II- Surgimento de pequenas hemorragias, como na pele e gengivas.
3. Grau III- Pulso fraco e rápido, hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação.
4. Grau IV- Choque profundo com ausência de pressão arterial.

Apenas os graus III e IV são considerados SCD.

Outros fatores importantes no desenvolvimento da infecção grave são: sexo, idade e enfermidades crônicas, como asma brônquica e *diabetes mellitus* (Coura, 2005).

#### 1.1.4 Controle epidêmico

Por ser uma doença com quatro sorotipos de vírus, a vacina ideal é a tetravalente com eficácia maior que 80% para cada sorotipo. Como já citado, a reinfeção na maioria dos casos gera a DH/SCD. Portanto, uma vacina que causa imunidade a apenas um sorotipo de vírus faz com que ao ser infectado por outro sorotipo, o indivíduo tenha sintomas de uma infecção secundária, a qual é considerada mais perigosa. Estudos e tentativas para obtenção de uma vacina tetravalente começaram na década de 40, em especial as vacinas de vírus vivo atenuado, no

entanto também foram feitas vacinas quiméricas. Apesar de muitos estudos e resultados promissores, não há uma produção em larga escala de vacinas tetravalentes para áreas endêmicas da doença (Coura, 2005).

Muitos esforços têm sido feitos para controlar a dispersão da doença, sendo as principais ações dirigidas ao controle da população do mosquito transmissor. Como exemplo, em 1995 a PAHO reportou que foram investidos 104 milhões de dólares em programas de controle, e essa quantidade foi insuficiente para combater as infecções (Torres & Castro, 2007). Dada a importância de analisar as medidas de controle, muitos trabalhos são feitos utilizando modelagem de transmissão da dengue, de modo a considerar diferentes situações e características da transmissão.

## 1.2 Grafos e redes complexas

As redes complexas tornaram-se populares na modelagem de sistemas biológicos na década de 90 do século passado. Em linhas gerais, uma rede complexa é qualquer sistema que admite uma representação matemática por meio de um grafo, em que os nós, ou vértices, representam os elementos do sistema e as conexões representam suas relações (Barrat et al., 2008).

Do ponto de vista matemático, um grafo pode ser representado através da construção de uma matriz adjacente  $X = x_{ij}$ , em que

$$x_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se o vértice } i \text{ está ligado com o vértice } j, \\ 0 & \text{caso o contrário.} \end{cases}$$

Se um grafo é não direcionado, ele tem matriz adjacente simétrica, ou seja,  $x_{ij} = x_{ji}$  (Barrat et al., 2008).

Duas quantidades muito importantes na caracterização das redes são o coeficiente de agrupamento e o menor caminho médio. O primeiro é definido como a razão entre o número de conexões existentes entre os vizinhos de um dado vértice e o número de conexões máximo que poderiam existir entre eles. Assim, dado um vértice  $i$  que tem  $k_i$  vizinhos, com  $e_i$  conexões entre eles, o número máximo dessas

conexões seria  $\frac{k_i(k_i-1)}{2}$ . Logo, o coeficiente de agrupamento  $C_i$  de um dado vértice  $i$  é dado por:

$$C_i = \frac{2e_i}{k_i(k_i - 1)}.$$

A segunda quantidade, o menor caminho médio, é dada pela média de todos os “menores caminhos” do grafo. O “menor caminho” de um vértice a outro é definido pela menor quantidade de nós que devem ser visitados para que ao partir de um vértice  $i$ , qualquer, possamos chegar a um vértice  $j$ , também qualquer.

Existem vários tipos de redes complexas, criadas a partir de diferentes regras de conectividade. Por exemplo:

1. O grafo de Erdős-Rényi é construído a partir de  $N$  nós os quais são conectados por um total de  $E$  ligações, cada ligação é feita aleatoriamente entre os  $N$  nós (Barrat et al., 2008).
2. Uma variação desse método considera que um grafo não-direcionado com  $N$  vértices tem no máximo  $\frac{N(N-1)}{2}$  ligações, assim o grafo é construído supondo de que cada uma dessas ligações tem probabilidade  $p$  de existir e probabilidade  $1 - p$  de não existir (Barrat et al., 2008).
3. Molly & Reed (1995) apresentam um algoritmo em que inicialmente é gerada uma sequência  $k_i$  para  $i = 1, \dots, N$ , assim é construído um grafo com  $N$  vértices e conexões aleatórias, em que ao final cada vértice  $i$  tem grau  $k_i$ .
4. Watts & Strogatz (1998) apresentam uma rede complexa criada partindo de um anel circular com  $N$  nós e  $k$  vizinhos, ou seja, cada nó faz ligação direta com  $k$  outros nós ao seu lado. É possível então criar diferentes topologias, ou seja, diferentes configurações físicas da rede, introduzindo uma probabilidade

$p$  de quebra de uma ligação entre um nó e seu vizinho e imediata formação de uma ligação entre este nó e outro qualquer. Assim quando  $p = 0$  a rede é regular, quando  $p = 1$  a rede é completamente aleatória e para  $0 < p < 1$  a rede é intermediária, como mostra a Figura 1.

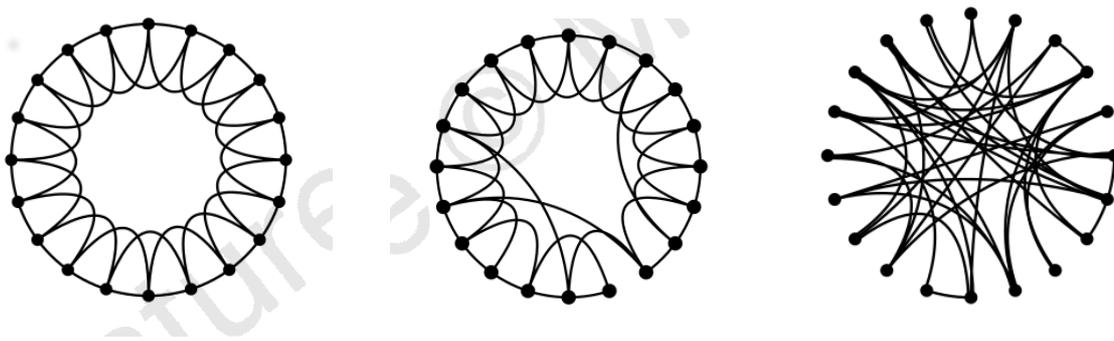


Figura 1: Da esquerda para a direita temos: rede regular ( $p = 0$ ), rede intermediária ( $0 < p < 1$ ) e rede aleatória ( $p = 1$ ).

Grafos aleatórios, como os citados nos itens anteriores de 1 a 3 anteriores, apresentam baixo “menor caminho médio” e um baixo coeficiente de agrupamento, já os regulares, em que todos os vértices tem um mesmo número de conexões, possuem alto coeficiente de agrupamento e um alto “menor caminho médio”.

Com seu algoritmo para gerar grafos, Watts & Strogatz (1998) encontraram uma maneira de preservar o alto coeficiente de agrupamento das redes regulares e ao mesmo tempo introduzir a aleatoriedade no sistema, resultando em um baixo “menor caminho médio”, essas duas características são marcantes nas interações sociais. Optamos pelo uso da rede de “Watts & Strogatz”, pois como dito, esta pode simular diferentes topologias (Barrat et al., 2008), e queremos estudar a transmissão da dengue em diferentes redes, as quais representam a interação entre os indivíduos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Nessa seção faremos uma breve revisão da literatura no que diz respeito aos modelos matemáticos para transmissão de dengue, à imunidade-cruzada entre os vírus, a periodicidade e as redes complexas.

### 2.1 Alguns modelos para a dengue

Baseados em Bailey (1975), Esteva & Vargas (1998) apresentaram um modelo de cinco equações diferenciais ordinárias que descreve a transmissão de um sorotipo de dengue através de uma população humana e uma população de vetores. Neste modelo a população humana foi considerada constante. Foram determinados os pontos de equilíbrio do sistema e as condições de estabilidade para cada um deles. A estabilidade global do equilíbrio endêmico também foi obtida. Por fim, através de simulações numéricas, eles discutiram medidas de controle, como a aplicação de inseticidas, chegando a conclusão que essa tem um impacto pequeno na dinâmica da doença.

Em outro trabalho, Esteva & Vargas (1999) propuseram um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, mas dessa vez com população humana variável e uma mortalidade induzida devido a infecção pela doença. Novamente, encontraram os pontos de equilíbrio do sistema e as condições de estabilidade de cada um. A estabilidade global do ponto de equilíbrio endêmico também foi demonstrada e foram discutidas as condições que levariam ao controle epidêmico.

Esteva & Vargas (2000) utilizaram um modelo de equações diferenciais ordinárias considerando transmissão vertical e transmissão mecânica da dengue com

o objetivo de analisar a importância delas na dinâmica. A transmissão mecânica é aquela em que o repasto sanguíneo é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro susceptível próximo. Os resultados mostraram que para a infecção na população de vetores, a transmissão mecânica não é importante, mas a transmissão vertical sim. Tal resultado pode ser usado, por exemplo, para entender a prevalência da dengue em locais de baixa densidade populacional.

Em Esteva & Vargas (2003) é apresentado um modelo de equações diferenciais ordinárias para transmissão de dois sorotipos de dengue em uma população humana constante e em uma população de vetores também constante. Foram encontrados os pontos de equilíbrio do sistema e feitas as análises de estabilidade destes pontos, obtendo informações sobre as condições que levam ao sucesso ou fracasso da doença, e também à coexistência ou não dos sorotipos de vírus.

Outra abordagem muito explorada nos modelos epidemiológicos para transmissão de dengue é a inclusão da sazonalidade na dinâmica populacional. Greenman et al. (2004) utilizaram modelos matemáticos não-autônomos, com forçante externo modelado por senos e cossenos, sendo que para determinados valores dos parâmetros de oscilação (periodicidade das funções trigonométricas) pode haver ressonância paramétrica. Altizer et al. (2006) fazem uma síntese de várias aplicações epidemiológicas com a sazonalidade atuando no sistema.

Coutinho et al. (2006) propõem a análise de um modelo de equações diferenciais ordinárias não-autônomo para transmissão de dengue considerando humanos, mosquitos adultos e ovos, sendo que na população de mosquitos há uma classe de adultos expostos. Através da análise do modelo, eles calcularam o número reprodutivo efetivo,  $R(t)$ , e demonstram que se em média,  $\bar{R} > 1$ , a doença permanece na população.

Chowell et al. (2007) propuseram um modelo de equações diferenciais ordinárias para transmissão de dengue considerando latência. Com este modelo, eles calcularam os números reprodutivos da doença em seis diferentes municípios mexicanos, observando uma relação linear entre o tamanho da população e a quantidade

de indivíduos infectados.

Segundo Recker et al. (2009), o *Antibody-dependent enhancement* e a imunidade-cruzada têm grande papel nos padrões de sincronização entre os sorotipos de vírus de dengue, causando assim efeitos sobre a periodicidade da doença. Esse resultado foi verificado através das análises dos padrões temporais utilizando um modelo de equações diferenciais ordinárias que considera os quatro sorotipos circulantes e dois parâmetros, simulando a interação entre os sorotipos, um representando o aumento da suscetibilidade devido a infecção primária e outro representando o aumento na transmissibilidade das infecções secundárias.

Maidara & Yang (2008) apresentaram um modelo de equações diferenciais parciais que descreve a transmissão espaço-temporal da dengue em uma população humana homogênea no espaço e uma população de vetores, com forma aquática e alada do mosquito, na qual apenas a última pode se mover. Encontraram o número reprodutivo básico da doença,  $R_0$ , que é uma das quantidades epidemiológicas mais importantes e também a condição necessária para que o mosquito esteja presente na população,  $Q_0$ , sendo que a velocidade de propagação da dengue depende diretamente dessas duas quantidades.

O número reprodutivo básico da doença,  $R_0$ , pode prever a existência ou não do pico epidêmico, se  $R_0 > 1$  então há o pico epidêmico e se  $R_0 < 1$ , não há. Portanto o objetivo de vários trabalhos na epidemiologia matemática é encontrar uma expressão para essa quantidade. Sua definição é antiga, sendo ela: “número médio de casos secundários decorrentes da introdução de indivíduos infectados (casos primários) em uma população de suscetíveis”.

Pinho et al. (2010) propuseram um modelo de equações diferenciais ordinárias com duas populações, a de vetores, dividida em fase aquática, adulto suscetível, mosquito adulto exposto, e mosquito adulto infeccioso e a população humana, dividida em indivíduo suscetível, indivíduo infectado, indivíduo exposto e indivíduo infeccioso. O objetivo do trabalho foi comparar duas epidemias ocorridas em Salvador-BA. Para isso, utilizando dados reais, a força de infecção e o número

reprodutivo basal dessas duas epidemias de dengue foram estimados. Os resultados mostraram que além do controle da população de mosquitos adultos, é necessário o controle da população aquática.

## 2.2 Alguns modelos com redes complexas

Desde a década de noventa, redes complexas têm sido usadas na modelagem matemática de doenças infecciosas, além de redes neurais, controle genético e sistema auto-organizados. Dentro da epidemiologia elas são bastante utilizadas para modelagem de doenças sexualmente transmissíveis, como AIDS, hepatite, gonorréia e herpes.

Watts & Strogatz (1998) apresentaram algumas propriedades das redes complexas, como livre caminho médio e coeficiente de agrupamento, e mostraram que esses têm relação direta com a topologia da rede. Newman (2003) fizeram uma revisão sobre propriedades das redes complexas, os diferentes tipos que existem e discutiram a dinâmica de alguns modelos epidemiológicos, como Suscetível-Infetado-Recuperado (SIR) e Suscetível-Infetado-Suscetível (SIS) nestas redes.

Silva et al. (2007) propuseram um modelo de transmissão do tipo SIS que considera a transmissão da doença entre os indivíduos de uma mesma cidade (modelado por autômatos celulares) e a disseminação da doença para outras cidades conectadas por rodovias (rede livre-de-escala). Estimaram o limiar para a transmissão da doença,  $\lambda_c$ , que está entre o valor observado para disseminação de doenças em redes livres-de-escala e em redes quadradas.

Em Newman (2002) o modelo SIR sem demografia foi resolvido analiticamente para diferentes tipos de rede. São definidas funções geradoras e encontradas expressões para os pontos de equilíbrio do sistema. Casos onde as probabilidades de transmissão estão correlacionadas ou a população é estruturada são discutidos.

Em Masuda & Konno (2006) foram apresentados vários modelos para propagação de doenças com taxa de contato heterogênea, como contatos de dois estágios, e mostrou-se que num modelo de competição entre patógenos, ou todos

sobrevivem ou um sobrepõe-se ao outro, e isso depende das taxas que modulam a força relativa e a interação dos patógenos.

Yang et al. (2007) apresentaram um modelo SIR através de uma rede livre-de-escala em que todos os indivíduos tem a mesma infectividade,  $A$ . Utilizando a aproximação de campo-médio, encontraram um valor para o limiar  $\lambda_c = \frac{1}{A}$ , mostrando que este é independente da topologia da rede utilizada. Por fim, utilizaram simulações para confirmar os resultados.

### 3 OBJETIVO

Os objetivos deste trabalho são:

1. Modificar o modelo de equações diferenciais ordinárias proposto em Esteva & Vargas (2003) para transmissão de dois sorotipos de vírus de dengue em uma população de humanos que interage com uma população de mosquitos. Neste modelo incluímos dois novos parâmetros: uma taxa de mortalidade adicional na população humana devido à infecção secundária e uma taxa de mortalidade adicional na população de mosquitos simulando o controle destes. Pretendemos estudar a influência de cada uma delas nos limiares que determinam a prevalência ou não da doença e os que determinam a coexistência ou não dos sorotipos de vírus.
2. Propor um modelo de redes complexas para verificar a influência das diferentes estruturas de relações presentes na comunidade na dinâmica da transmissão da doença. Queremos estudamos a sensibilidade do modelo aos parâmetros, como tamanho populacional e número médio de conexões. Finalmente vamos comparar as regiões de estabilidade obtidas em diferentes topologias da rede com as regiões apresentadas pelo modelo de equações diferenciais de Esteva & Vargas (2003).

## 4 MODELO MATEMÁTICO

Como dito na introdução deste trabalho, um indivíduo de uma população está suscetível a adquirir todos os sorotipos de vírus de dengue, apresentando múltiplas infecções. Quando um sorotipo de vírus invade uma população, a dinâmica da infecção muda, devido a interação entre os sorotipos.

Com o objetivo de estudar as infecções secundárias e a influência de um sorotipo de vírus sobre o outro, baseado no modelo de Esteva & Vargas (2003), construímos um modelo matemático que considera oito classes de indivíduos e três de vetores, sendo  $S$  os indivíduos suscetíveis,  $I_1$  os indivíduos infectados pelo primeiro sorotipo do vetor,  $I_2$  os infectados pelo segundo sorotipo do vetor,  $R_1$  os recuperados do primeiro tipo da doença,  $R_2$  os recuperados do segundo tipo da doença,  $I_{12}$  os indivíduos que se recuperaram do primeiro sorotipo de vírus e se infectaram com o segundo,  $I_{21}$  os indivíduos que se recuperaram do segundo sorotipo de vírus e se infectaram com o primeiro, e  $R$  são os indivíduos que se recuperaram dos dois sorotipos do vírus. Na população de vetores,  $V_S$ ,  $V_{I1}$  e  $V_{I2}$ , são os vetores suscetíveis, infectados pelo primeiro sorotipo e infectados pelo segundo sorotipo, respectivamente.

Quanto ao conjunto de parâmetros temos que os indivíduos suscetíveis são infectados a uma taxa  $\beta_1$  e  $\beta_2$  pelos sorotipos de vírus um e dois, respectivamente. Os infectados de cada sorotipo se recuperam às taxas  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$ , formando assim os compartimentos  $R_1$  e  $R_2$ . Estes podem ser infectados pelo outro sorotipo de vírus e os parâmetros  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$  representam a influência da infecção primária na infecção secundária, sendo que estes infectados secundários também se recuperam às taxas  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$ , formando assim o compartimento  $R$ .

A população humana tem uma taxa de natalidade e mortalidade  $\mu$ , com

exceção dos compartimentos  $I_{12}$  e  $I_{21}$  que têm uma taxa de mortalidade  $\mu + \mu_s$ , pois ao considerar a infecção secundária, vamos considerar também os sintomas graves já mencionados anteriormente, e portanto uma taxa de mortalidade adicional devido à doença.

Os parâmetros relacionados ao vetor são  $\phi$ , taxa de reposição,  $\delta_1$  e  $\delta_2$ , taxas de infecção dos mosquitos suscetíveis,  $\mu_m$ , mortalidade do vetor e  $\alpha$  que é o parâmetro relacionado às tentativas de controle da população de mosquitos, como por exemplo a fiscalização de residências e comércios. Na Figura 2 há o diagrama de blocos do modelo. A diferença entre o modelo proposto e o apresentado em Esteva & Vargas (2003) é que no último as populações de humanos e vetores foram consideradas constantes ( $\mu_s = 0 \text{ dias}^{-1}$  e  $\phi = \mu_m$ ) e não foi considerado o controle da população de mosquitos ( $\alpha = 0 \text{ dias}^{-1}$ ). O modelo de equações diferenciais ordinárias é dado por:

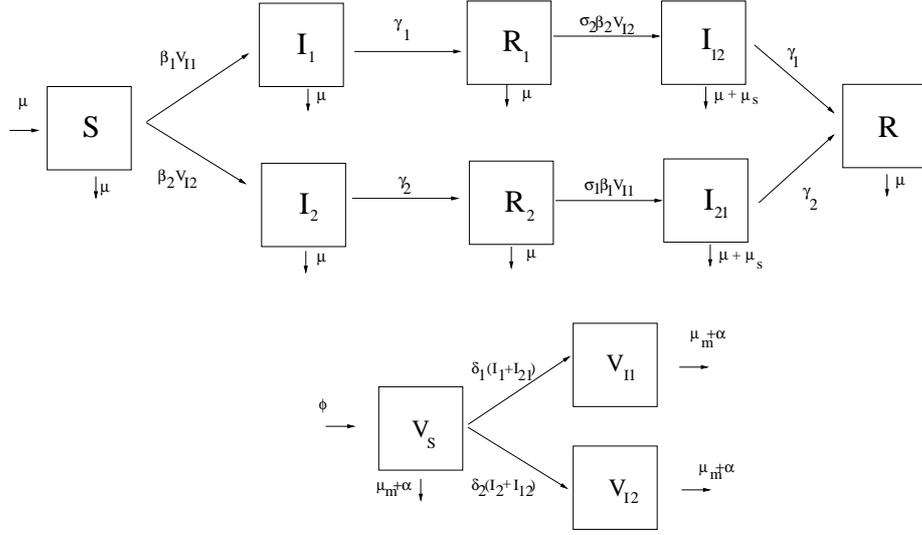


Figura 2: Diagrama de compartimentos para o modelo proposto.

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu - \beta_1 V_{I1} S - \beta_2 V_{I2} S - \mu S, \\
 \frac{dI_1}{dt} &= \beta_1 V_{I1} S - (\mu + \gamma_1) I_1, \\
 \frac{dI_2}{dt} &= \beta_2 V_{I2} S - (\mu + \gamma_2) I_2, \\
 \frac{dR_1}{dt} &= \gamma_1 I_1 - \sigma_2 \beta_2 V_{I2} R_1 - \mu R_1, \\
 \frac{dR_2}{dt} &= \gamma_2 I_2 - \sigma_1 \beta_1 V_{I1} R_2 - \mu R_2, \\
 \frac{dI_{12}}{dt} &= \sigma_2 \beta_2 V_{I2} R_1 - (\gamma_2 + \mu + \mu_s) I_{12}, \\
 \frac{dI_{21}}{dt} &= \sigma_1 \beta_1 V_{I1} R_2 - (\gamma_1 + \mu + \mu_s) I_{21}, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma_2 I_{12} + \gamma_1 I_{21} - \mu R, \\
 \frac{dV_S}{dt} &= \phi - \delta_1 (I_1 + I_{21}) V_S - \delta_2 (I_2 + I_{12}) V_S - (\mu_m + \alpha) V_S, \\
 \frac{dV_{I1}}{dt} &= \delta_1 (I_1 + I_{21}) V_S - (\mu_m + \alpha) V_{I1}, \\
 \frac{dV_{I2}}{dt} &= \delta_2 (I_2 + I_{12}) V_S - (\mu_m + \alpha) V_{I2}.
 \end{aligned} \tag{1}$$

## 4.1 Pontos de equilíbrio e análise de estabilidade

Nesta subseção, são apresentadas análises quanto aos pontos de equilíbrio do sistema e a estabilidade de cada um deles.

Inicialmente para o sistema de equações diferenciais (1) é possível encontrar os pontos de equilíbrio do sistema igualando as equações a zero (Boyce & DiPrima, 2007). Assim, os pontos de equilíbrio são:

$$E_0 = \left( 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, \frac{\phi}{\mu_m + \alpha}, 0, 0 \right),$$

$$E_1 = (S^*, I_1^*, 0, R_1^*, 0, 0, 0, 0, V_S^*, V_{I_1}^*, 0),$$

$$E_2 = (S^*, 0, I_2^*, 0, R_2^*, 0, 0, 0, V_S^*, 0, V_{I_2}^*) \quad e$$

$$E_3 = (S^{**}, I_1^{**}, I_2^{**}, R_1^{**}, R_2^{**}, I_{12}^{**}, I_{21}^{**}, R^{**}, V_S^{**}, V_{I_1}^{**}, V_{I_2}^{**}).$$

Definindo

$$M = \mu_m + \alpha, \quad K_i = \mu + \gamma_i, \quad R_{0i} = \frac{\phi \beta_i \delta_i}{M^2 K_i} \quad \text{para } i = 1, 2,$$

os pontos de equilíbrio  $E_i$ ,  $i = 1, 2$  assumem a forma

$$S^* = \frac{\frac{\delta_i}{M} + \frac{K_i}{\mu}}{\frac{K_i}{\mu} R_{0i} + \frac{\delta_i}{M}}, \quad I_i^* = \frac{(R_{0i} - 1)}{\frac{K_i}{\mu} R_{0i} + \frac{\delta_i}{M}}, \quad R_i^* = \frac{\gamma_i (R_{0i} - 1)}{\mu \left( \frac{K_i}{\mu} R_{0i} + \frac{\delta_i}{M} \right)},$$

$$V_S^* = \frac{\phi}{M} \left( 1 - \frac{\frac{\delta_i}{M} (R_{0i} - 1)}{R_{0i} \left( \frac{\delta_i}{M} + \frac{K_i}{\mu} \right)} \right), \quad V_{I_i}^* = \frac{\phi}{M} \frac{\frac{\delta_i}{M} (R_{0i} - 1)}{R_{0i} \left( \frac{\delta_i}{M} + \frac{K_i}{\mu} \right)}.$$

Portanto,  $E_0$  representa o equilíbrio livre da doença,  $E_i$  para  $i = 1, 2$  representam os equilíbrios em que há apenas um sorotipo circulante e  $E_3$  representa a coexistência dos dois sorotipos, e pode ser obtido numericamente dado um conjunto de parâmetros, visto a inviabilidade de sua obtenção analítica.

A análise de estabilidade de cada um dos pontos de equilíbrio pode ser feita através do cálculo dos autovalores da matriz jacobiana do sistema (1) (Keeling & Rohani, 2008). Se dada a matriz jacobiana calculada no ponto de equilíbrio, todos seus autovalores têm parte real negativa, então esse ponto é estável.

Para os pontos  $E_0$  e  $E_i$ ,  $i = 1, 2$ , é possível fazer as substituições

$$V_S^* = \frac{\phi}{\mu_m + \alpha} - V_{I_1}^* - V_{I_2}^*$$

e

$$R^* = 1 - S^* - I_1^* - I_2^* - R_1^* - R_2^* - I_{12}^* - I_{21}^*,$$

(se considerarmos que as populações são constantes) eliminando dessa maneira duas linhas e duas colunas da matriz jacobiana. Ressaltamos que para o ponto  $E_3$  essa substituição não é possível, já que o parâmetro  $\mu_s$  faz com que a população humana não seja constante. Rearranjando as equações na ordem das variáveis  $(S, I_1, R_1, V_{I_1}, I_2, R_2, V_{I_2}, I_{21}, I_{12})$ , temos as seguintes situações:

1. Substituindo o ponto  $E_0$  na matriz jacobiana do sistema (1), esta assume a forma

$$J = \begin{bmatrix} G_1 & G_2 \\ G_3 & G_4 \end{bmatrix},$$

na qual  $G_1$  é uma matriz  $4 \times 4$ ,  $G_2$  é uma matriz  $4 \times 5$ ,  $G_3$  é uma matriz de zeros  $5 \times 4$  e  $G_4$  é uma matriz  $5 \times 5$ . Podemos dizer, então, que os autovalores da matriz jacobiana calculada em  $E_0$  são os mesmos das matrizes  $G_1$  e  $G_4$ , sendo

$$G_1 = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & 0 & -\beta_1 \\ 0 & -(\mu + \gamma_1) & 0 & \beta_1 \\ 0 & \gamma_1 & -\mu & 0 \\ 0 & \frac{\delta_1 \phi}{\mu_m + \alpha} & 0 & -(\mu_m + \alpha) \end{bmatrix},$$

com autovalores dados por

$$\eta_1 = -\mu, \quad \eta_2 = -\mu$$

e as raízes do polinômio de segundo grau

$$\eta^2 + ((\mu_m + \alpha) + (\mu + \gamma_1))\eta + (\mu_m + \alpha)(\mu + \gamma_1) - \frac{\beta_1 \delta_1 \phi}{\mu_m + \alpha} = 0,$$

que são

$$\eta_3 = \frac{-(M + K_1) + \sqrt{(M + K_1)^2 - 4(MK_1 - \frac{\beta_1 \delta_1 \phi}{M})}}{2}$$

e

$$\eta_4 = \frac{-(M + K_1) - \sqrt{(M + K_1)^2 - 4(MK_1 - \frac{\beta_1 \delta_1 \phi}{M})}}{2}.$$

A condição de estabilidade obtida a partir de  $\eta_3$  é dada por:

$$R_{01} = \frac{\beta_1 \delta_1 \phi}{M^2 K_1} < 1.$$

Para

$$G_4 = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma_2) & 0 & \beta_2 & 0 & 0 \\ \gamma_2 & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\delta_2 \phi}{\mu_m + \alpha} & 0 & -(\mu_m + \alpha) & 0 & \frac{\delta_2 \phi}{\mu_m + \alpha} \\ 0 & 0 & 0 & -(\mu + \gamma_1 + \mu_s) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -(\mu + \gamma_2 + \mu_s) \end{bmatrix},$$

temos os autovalores

$$\eta_5 = -\mu, \quad \eta_6 = -(\mu + \gamma_1 + \mu_s), \quad \eta_7 = -(\mu + \gamma_2 + \mu_s)$$

e as raízes do polinômio de segundo grau

$$\eta^2 + ((\mu_m + \alpha) + (\mu + \gamma_2))\eta + (\mu_m + \alpha)(\mu + \gamma_2) - \frac{\beta_2 \delta_2 \phi}{\mu_m + \alpha} = 0,$$

com  $M = (\mu_m + \alpha)$ ,  $K_2 = (\mu + \gamma_2)$ , dadas por:

$$\eta_8 = \frac{-(M + K_2) + \sqrt{(M + K_2)^2 - 4(MK_2 - \frac{\beta_2 \delta_2 \phi}{M})}}{2}$$

e

$$\eta_9 = \frac{-(M + K_2) - \sqrt{(M + K_2)^2 - 4(MK_2 - \frac{\beta_2 \delta_2 \phi}{M})}}{2}.$$

A condição de estabilidade obtida a partir de  $\eta_8$  é:

$$R_{02} = \frac{\beta_2 \delta_2 \phi}{M^2 K_2} < 1.$$

Podemos dizer que para  $R_0 > 1$ , com  $R_0 = \max\{R_{01}, R_{02}\}$ , o ponto de equilíbrio  $E_1$  é instável.

2. Os pontos  $E_1$  e  $E_2$  têm os processos análogos para obtenção das condições de estabilidade. Assim sendo, as análises serão feitas para o primeiro caso, e de forma análoga encontra-se para o segundo.

A matriz jacobiana assume a mesma forma anterior, com  $G_1$  dada por:

$$G_1 = \begin{bmatrix} -\beta_1 V_{I1}^* - \mu & 0 & 0 & -\beta_1 S^* \\ \beta_1 V_{I1}^* & -(\mu + \gamma_1) & 0 & \beta_1 S^* \\ 0 & \gamma_1 & -\mu & 0 \\ 0 & \delta_1 \left( \frac{\phi}{\mu_m + \alpha} - V_{I1}^* \right) & 0 & \delta_1 I_1^* - (\mu_m + \alpha) \end{bmatrix}.$$

Os autovalores de  $G_1$  são  $\eta_{10} = -\mu$  e as raízes do polinômio de terceiro grau

$$\eta^3 + a_1 \eta^2 + b_1 \eta + c_1 = 0, \quad (2)$$

em que

$$a_1 = (K_1 + \beta_1 V_{I1}^* + \mu - \delta_1 I_1^* + M),$$

$$b_1 = K_1(\beta_1 V_{I1}^* + \mu) + (-\delta_1 I_1^* + M)(\beta_1 V_{I1}^* + \mu) + K_1(-\delta_1 I_1^* + M) - \beta_1 \delta_1 S^* \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right)$$

e

$$c_1 = K_1(\beta_1 V_{I1}^* + \mu)(-\delta_1 I_1^* + M) - \beta_1 \delta_1 S^* \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right) (\beta_1 V_{I1}^* + \mu) + \beta_1^2 \delta_1 \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right) S^* V_{I1}^*.$$

Esteve & Vargas (2003) mostram que esse polinômio tem raízes com parte real negativa sempre que  $R_{01} > 1$ . Portanto a condição de estabilidade depende de

$$G_4 = \begin{bmatrix} G_{41} & G_{42} \\ G_{43} & G_{44} \end{bmatrix},$$

em que

$$G_{41} = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma_2) & 0 & \beta_2 S^* \\ \gamma_2 & -(\sigma_1 \beta_1 V_{I1}^* + \mu) & 0 \\ \delta_2 \left( \frac{\phi}{\mu_m + \alpha} - V_{I1}^* \right) & 0 & -(\mu_m + \alpha) \end{bmatrix},$$

$$G_{42} = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \delta_2 \left( \frac{\phi}{\mu_m + \alpha} - V_{I1}^* \right) \end{bmatrix},$$

$$G_{43} = \begin{bmatrix} 0 & \sigma_1 \beta_1 V_{I1}^* & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_2 \beta_2 R_1^* \end{bmatrix},$$

e

$$G_{44} = \begin{bmatrix} -(\mu + \gamma_1 + \mu_s) & 0 \\ 0 & -(\mu + \gamma_2 + \mu_s) \end{bmatrix},$$

cujos autovalores são  $\eta_{11} = -(K_1 + \mu_s)$ ,  $\eta_{12} = -(\sigma_1 \beta_1 V_{I1}^* + \mu)$  e as raízes do polinômio de terceiro grau

$$\eta^3 + a_2 \eta^2 + b_2 \eta + c_2, \quad (3)$$

com

$$a_2 = 2K_2 + M + \mu_s,$$

$$b_2 = \left[ \frac{K_2}{K_2 + \mu_s} + \frac{K_2}{M} + 1 - \frac{K_2}{K_2 + \mu_s} (\sigma_2 R_1^* + S^*) \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right) \frac{M}{\phi} R_{02} \right] (K_2 + \mu_s) M \quad e$$

$$c_2 = K_2 (K + \mu_s) M \left[ 1 - \left( \frac{K_2}{K_2 + \mu_s} \sigma_2 R_1^* + S^* \right) \frac{R_{02} M}{\phi} \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right) \right].$$

Pelo critério de Routh-Hurwitz (de Souza, 2005), o polinômio dado em (3) tem todas as raízes com parte real negativa quando:

$$a_2 > 0, \quad b_2 > 0, \quad c_2 > 0 \quad e \quad a_2 b_2 > c_2.$$

Como  $a_2$  é sempre positivo, a condição de que  $b_2 > 0$  e  $c_2 > 0$  é dada por:

$$R_{02} < \frac{1}{\left( \frac{K_2}{K_2 + \mu_s} \sigma_2 R_1^* + S^* \right) \left( \frac{\phi}{M} - V_{I1}^* \right)}, \quad (4)$$

a qual também já garante que  $a_2 b_2 > c_2$ .

O resultado análogo para o outro sorotipo é:

$$R_{01} < \frac{1}{\left(\frac{K_1}{K_1 + \mu_s} \sigma_1 R_2^* + S^*\right) \left(\frac{\phi}{M} - V_{I2}^*\right)}. \quad (5)$$

Então em termos dos parâmetros, a desigualdade

$$R_{0j} < \frac{R_{0i}}{1 + \frac{K_j}{K_j + \mu_s} \frac{\sigma_j \gamma_i}{\mu \left(\frac{\delta_i}{M} + \frac{K_i}{\mu}\right)} (R_{0i} - 1)}, \quad i, j = 1, 2, i \neq j. \quad (6)$$

garante a estabilidade do ponto  $E_i$ ,  $i = 1, 2$ .

As desigualdades dadas em (5) e (4) não podem ser satisfeitas simultaneamente. E, a região em que (4) e (5) não são satisfeitas e  $R_{0i} > 1$  para  $i = 1, 2$ , representa a coexistência dos dois sorotipos.

## 4.2 Regiões de estabilidade

Utilizando as desigualdades (4) e (5), é possível construir diagramas que mostram as regiões de estabilidade de cada ponto de equilíbrio, em função do número reprodutivo de cada sorotipo.

Com o objetivo de estudar a influência das taxas de mortalidade adicional causada pela infecção secundária ( $\mu_s$ ), que pode resultar em Febre hemorrágica e síndrome de choque de dengue, e ( $\alpha$ ), devido ao controle da população de mosquito, nas regiões de estabilidade, apresentamos a seguir, diagramas de bifurcação, onde comparamos os resultados apresentados em Esteva & Vargas (2003) com os obtimos pelo modelo modificado. Escolheu-se  $\mu = 0,005$  dias<sup>-1</sup>,  $\delta_1 = 0,08$  dias<sup>-1</sup>,  $\delta_2 = 0,06$  dias<sup>-1</sup>,  $\mu_m = 0,02$  dias<sup>-1</sup>,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428$  dias<sup>-1</sup> e  $\phi = 0,02$  dias<sup>-1</sup> e diferentes valores de  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ ,  $\mu_s$  e  $\alpha$ .

Independentemente dos valores de  $\alpha$  e  $\mu_s$ , para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0$ , uma das inequações sempre será satisfeita, com exceção dos pontos pertencentes à reta  $R_{01} = R_{02}$ , ou seja, nesse caso o sorotipo de maior número reprodutivo básico se

torna endêmico e quando  $R_{01} = R_{02}$ , é possível a coexistência, como mostra a Figura 3. Esse caso representaria a situação em que a infecção por um sorotipo imuniza o indivíduo à infecção do outro sorotipo.

Nas Figuras de 3 a 7, a região discriminada como  $E0$  é a região de estabilidade do ponto  $E_0$ , a região  $E1$  é a região de estabilidade do ponto  $E_1$  quando o primeiro sorotipo permanece na população,  $E2$  é a região de estabilidade do ponto  $E_2$  quando o segundo sorotipo permanece na população e por último,  $E3$  é a região de estabilidade quanto há coexistência, ou seja, ponto  $E_3$ .

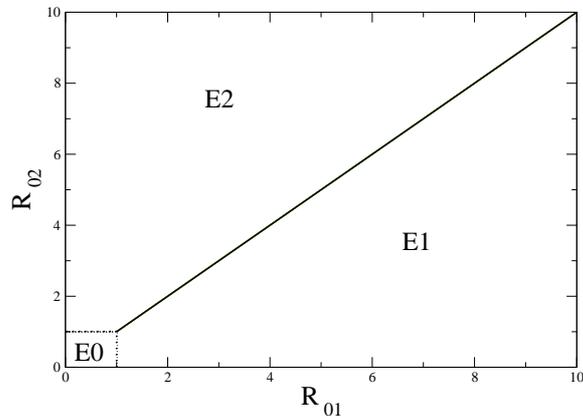


Figura 3: Regiões de estabilidade para os parâmetros  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0$ ,  $\mu = 0,005 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta_1 = 0,08 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta_2 = 0,06 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428 \text{ dias}^{-1}$  e  $\phi = 0,02 \text{ dias}^{-1}$ .

Para  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$  maiores que zero, temos que, quando  $0 < \sigma_i < 1$ , há uma imunidade cruzada parcial entre os sorotipo. Para esse caso, estudamos a influência dos parâmetros  $\mu_s$  e  $\alpha$  na região de coexistência. As Figuras 4 e 5 mostram, respectivamente, tal influência.

É possível verificar que o parâmetro  $\mu_s$  diminui a região de coexistência, já o parâmetro  $\alpha$  faz com que a região seja maior. Vale ressaltar que aumentar a região de coexistência, não significa tornar maior a densidade endêmica de infectados.

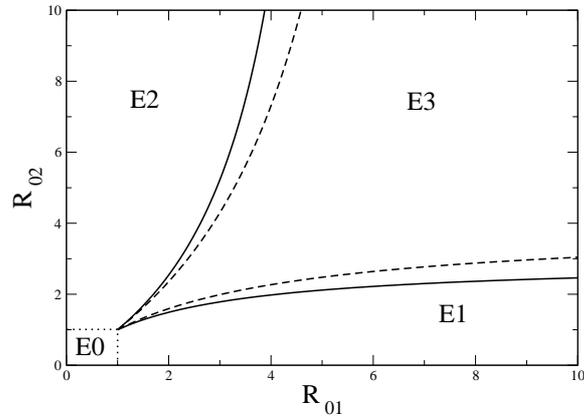


Figura 4: Regiões de estabilidade para os parâmetros  $\sigma_1 = 0,2$ ;  $\sigma_2 = 0,4$ ;  $\mu = 0,005$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_1 = 0,08$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_2 = 0,06$  dias $^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,02$  dias $^{-1}$ ,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428$  dias $^{-1}$  e  $\phi = 0,02$  dias $^{-1}$ . Em linha contínua temos  $\alpha = \mu_s = 0$  dias $^{-1}$  e em linha pontilhada temos  $\mu_s = 0,05$  dias $^{-1}$ .

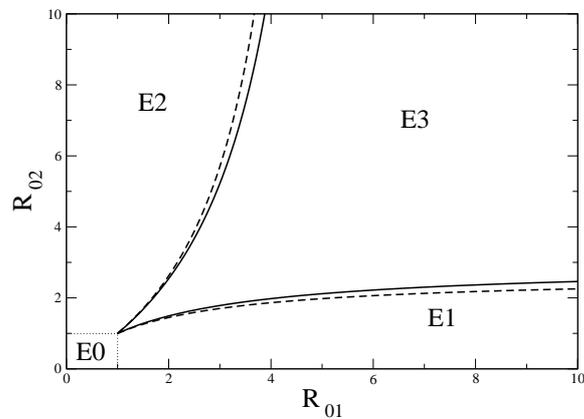


Figura 5: Regiões de estabilidade para os parâmetros  $\sigma_1 = 0,2$ ;  $\sigma_2 = 0,4$ ;  $\mu = 0,005$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_1 = 0,08$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_2 = 0,06$  dias $^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,02$  dias $^{-1}$ ,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428$  dias $^{-1}$  e  $\phi = 0,02$  dias $^{-1}$ . Em linha contínua temos  $\alpha = \mu_s = 0$  dias $^{-1}$  e em linha pontilhada temos  $\alpha = 0,2$  dias $^{-1}$ .

Os casos em que  $\sigma_1 > 1$  e  $\sigma_2 > 1$ , representam um aumento da força de infecção secundária devido a infecção primária. As Figuras 6 e 7 mostram as regiões de estabilidade de cada ponto. Para esse caso é possível notar que o efeito dos parâmetros  $\mu_s$  e  $\alpha$  nas regiões de estabilidade são similares aos descritos no caso anterior. No entanto, é importante ressaltar que, quando  $\sigma_1 > 1$  e  $\sigma_2 > 1$  notamos que é possível a coexistência dos sorotipos de vírus mesmo quando  $R_{01}$  ou  $R_{02}$  é menor do que um.

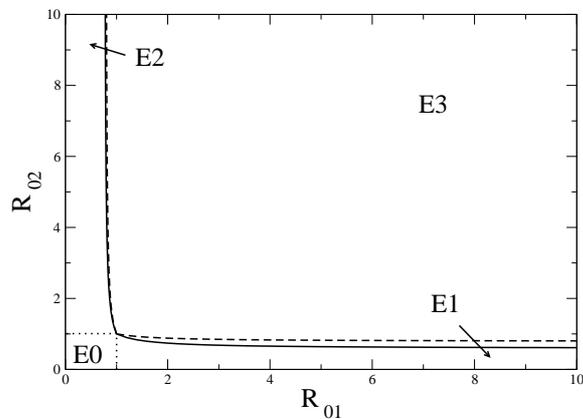


Figura 6: Regiões de estabilidade para os parâmetros  $\sigma_1 = 1,5$ ;  $\sigma_2 = 2$ ;  $\mu = 0,005$  dias<sup>-1</sup>,  $\delta_1 = 0,08$  dias<sup>-1</sup>,  $\delta_2 = 0,06$  dias<sup>-1</sup>,  $\mu_m = 0,02$  dias<sup>-1</sup>,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428$  dias<sup>-1</sup> e  $\phi = 0,02$  dias<sup>-1</sup>. Em linha contínua temos  $\mu_s = \alpha = 0$  dias<sup>-1</sup> e em linha pontilhada temos  $\mu_s = 0,05$  dias<sup>-1</sup>.

Figura 8 mostra a dinâmica temporal do número de infectados dado um conjunto de parâmetros e duas diferentes condições iniciais. Neste caso, os parâmetros escolhidos,  $R_{01} = 4$  e  $R_{02} = 3$ , são tais que o sistema evolui para o equilíbrio  $E_3$ .

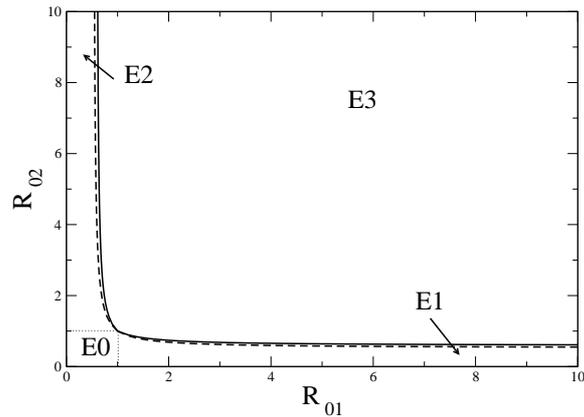


Figura 7: Regiões de estabilidade para os parâmetros  $\sigma_1 = 1,5$ ;  $\sigma_2 = 2$ ;  $\mu = 0,005$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_1 = 0,08$  dias $^{-1}$ ,  $\delta_2 = 0,06$  dias $^{-1}$ ,  $\mu_m = 0,02$  dias $^{-1}$ ,  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428$  dias $^{-1}$  e  $\phi = 0,02$  dias $^{-1}$ . Em linha contínua temos  $\alpha = \mu_s = 0$  dias $^{-1}$  e em linha pontilhada temos  $\alpha = 0,2$  dias $^{-1}$ .

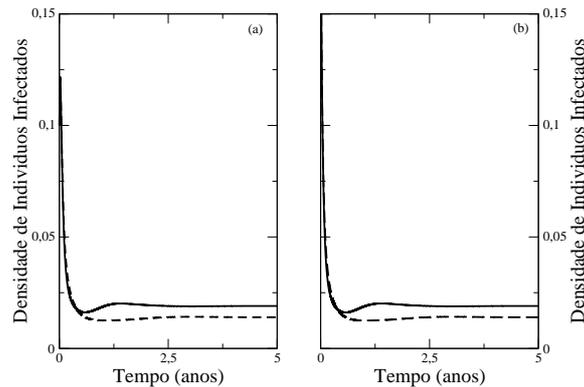


Figura 8: Dinâmica temporal de indivíduos infectados para  $R_{01} = 4$  e  $R_{02} = 3$ . Em (a) temos  $I_1(0) = 0,1$ ,  $I_2(0) = 0,1$  e  $I_{21}(0) = I_{12}(0) = 0$ . Em (b) temos  $I_1(0) = 0,2$ ,  $I_2(0) = 0,2$  e  $I_{21}(0) = I_{12}(0) = 0$ .

Neste capítulo, determinamos os pontos de equilíbrio do sistema de equações diferenciais ordinárias apresentado em (1) e suas respectivas condições de estabilidade. Verificamos a influência dos parâmetros  $\mu_s$  e  $\alpha$  nas regiões de estabilidade apresentadas em Esteva & Vargas (2003). Notamos que o aumento do valor

do parâmetro  $\mu_s$  diminui a região de estabilidade do ponto de coexistência entre os sorotipos de vírus, isso pode ser verificado, também, na desigualdade (6) em que o parâmetro  $\mu_s$  aparece dividindo o denominador do lado direito, ou seja, quanto maior  $\mu_s$ , menor o denominador e mais facilmente a desigualdade é satisfeita. Biologicamente podemos interpretar esse resultado através do fato que  $\mu_s$  representa um prejuízo no número de infectados de um sorotipo devido à presença do outro sorotipo circulante na população.

O parâmetro  $\alpha$ , de controle, aumenta a região de estabilidade, novamente isso pode ser verificado através da desigualdade 6, na qual quanto maior o valor de  $\alpha$ , presente no parâmetro  $M$ , maior o denominador da desigualdade, assim mais facilmente ela é satisfeita.

## 5 MODELO MATEMÁTICO EM REDES COMPLEXAS

O modelo de transmissão através de equações diferenciais ordinárias (EDO) é homogêneo e misturado, ou seja, considera que todos indivíduos interagem da mesma maneira (encontro aleatório), porém na prática isso não ocorre numa população, já que dificilmente, em uma cidade por exemplo, todos os habitantes se conhecem ou interagem.

Por isso, analisa-se neste trabalho, a transmissão de dois sorotipos de dengue numa população humana em que os indivíduos interagem de diferentes maneiras, as quais estão modeladas através de grafos. Tal modelo é estocástico e considera as diferentes interações sociais na população, já que considera que certos indivíduos estão conectados e outros não.

A seguir, apresentamos o modelo matemático homogêneo utilizado como base para a construção do modelo heterogêneo probabilístico utilizado no estudo da interação entre dois sorotipos de dengue e simulações das séries temporais, visando comparar os resultados apresentados pelo modelo de EDO e o modelo de redes.

### 5.1 Modelo matemático base para dinâmica e modelo modificado

O modelo utilizado é uma modificação do proposto por Esteva & Vargas (2003), o qual é considera a transmissão indireta de dois sorotipos de vírus circulando em uma população humana constante em interação com uma população

de mosquito também constante. Assim o modelo é análogo ao sistema (1), com  $\phi = \mu_m$ ,  $\alpha = 0$  e  $\mu_s = 0$ .

Fazemos a suposição de que a população de mosquitos atinge o equilíbrio populacional mais rapidamente que a população humana (Keeling & Rohani (2008)), a qual é chamada de estado quase-estacionário. Para isso, igualamos as equações que descrevem a dinâmica temporal do vetor a zero:

$$\begin{aligned}\mu_m - \delta_1(I_1 + I_{21})V_S - \delta_2(I_2 + I_{12})V_S - \mu_m V_S &= 0, \\ \delta_1(I_1 + I_{21})V_S - \mu_m V_{I1} &= 0, \\ \delta_2(I_2 + I_{12})V_S - \mu_m V_{I2} &= 0,\end{aligned}$$

resultando

$$\begin{aligned}V_S &= \frac{\mu_m}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m}, \\ V_{I_j} &= \frac{\delta_j(I_j + I_{kj})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m},\end{aligned}\tag{7}$$

com  $j, k = 1, 2$  e  $j \neq k$ . As variáveis  $V_{I_j}$  representam cada população de vetor infectado com um sorotipo diferente.

Substituindo essas equações nas equações que descrevem a dinâmica temporal da população humana, obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu(1 - S) - \frac{S[\beta_1\delta_1(I_1 + I_{21}) + \beta_2\delta_2(I_2 + I_{12})]}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m}, \\ \frac{dI_1}{dt} &= \beta_1 \frac{\delta_1(I_1 + I_{21})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} S - (\mu + \gamma_1)I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &= \beta_2 \frac{\delta_2(I_2 + I_{12})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} S - (\mu + \gamma_2)I_2, \\ \frac{dR_1}{dt} &= \gamma_1 I_1 - \sigma_2 \beta_2 \frac{\delta_2(I_2 + I_{12})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} R_1 - \mu R_1, \\ \frac{dR_2}{dt} &= \gamma_2 I_2 - \sigma_1 \beta_1 \frac{\delta_1(I_1 + I_{21})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} R_2 - \mu R_2, \\ \frac{dI_{12}}{dt} &= \sigma_2 \beta_2 \frac{\delta_2(I_2 + I_{12})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} R_1 - (\gamma_2 + \mu)I_{12},\end{aligned}\tag{8}$$

$$\frac{dI_{21}}{dt} = \sigma_1 \beta_1 \frac{\delta_1(I_1 + I_{21})}{\delta_1(I_1 + I_{21}) + \delta_2(I_2 + I_{12}) + \mu_m} R_2 - (\gamma_1 + \mu) I_{21}.$$

sendo  $S + I_1 + I_2 + R_1 + R_2 + I_{12} + I_{21} + R = 1$ .

Esta modificação tem como objetivo facilitar a implementação computacional do modelo heterogêneo cujos resultados serão posteriormente comparados com as soluções deste modelo homogêneo. O modelo obtido desta maneira pode ser visto como um modelo de transmissão direta, visto que a população de mosquito não aparece neste sistema. É importante ressaltar que essa modificação não altera os pontos de equilíbrio do sistema de equações diferenciais ordinárias com população constante, já que o processo feito, nada mais é que parte do processo para encontrá-los.

## 5.2 Dinâmica populacional na rede complexa

Utilizamos uma rede complexa com  $N$  nós, sendo que cada nó representa um indivíduo na população humana, com  $k$  vizinhos cada um. As diferentes topologias são geradas a partir de uma rede com topologia regular. Foi introduzida então, uma probabilidade  $p$  de quebra de uma ligação de um nó com seu vizinho e imediata ligação com um outro nó qualquer da rede (desde que este já não seja vizinho do nó selecionado). Assim é possível para diferentes valores de  $p$ , criar diferentes topologias na rede utilizada (Watts & Strogatz, 1998).

Com base no modelo (8), propomos um modelo de transmissão em redes complexas em que

$$\Lambda_j = \beta_j \frac{\delta_j}{\delta_1 \rho_1 + \delta_2 \rho_2 + \mu_m}, \quad j = 1, 2,$$

é a taxa de transmissão da dengue entre indivíduos infectados com o sorotipo  $j$  e suscetíveis. Logo, temos que  $\Lambda_j dt$  é a probabilidade de um indivíduo infectado transmitir o sorotipo  $j$  a um indivíduo suscetível, na qual  $\beta_j$ ,  $\gamma_j$ ,  $\delta_j$  e  $\sigma_j$  são parâmetros e  $\rho_i$  é a densidade de vizinhos infectados, na vizinhança de um indivíduo suscetível, com o sorotipo  $i$ .

Iniciamos as simulações introduzindo aleatoriamente uma proporção pré-determinada de indivíduos infectados do sorotipo I e do sorotipo II numa rede de susceptíveis. Criamos as seguintes regras de atualização de cada nó da rede:

1. Indivíduos susceptíveis tem probabilidade  $\Lambda_j/k$  de se infectar para cada vizinho infectado com o sorotipo  $j$  em sua vizinhança, a qual é determinada pela topologia da rede e probabilidade  $\mu$  de morrer (mortalidade natural)<sup>2</sup>.
2. Indivíduos primo-infectados têm probabilidade  $\gamma_1$  ou  $\gamma_2$  de se recuperar, respectivamente, se infectados pelo sorotipo I ou II e  $\mu$  de morrer (mortalidade natural).
3. Indivíduos recuperados da infecção primária podem se infectar pelo outro sorotipo com probabilidade  $\sigma_j\Lambda_j/k$  para cada vizinho infectado em sua vizinhança, a qual é determinada pela topologia da rede e  $\mu$  de morrer (mortalidade natural).
4. Indivíduos infectados pelo segundo sorotipo (infecção secundária) têm probabilidade  $\gamma_1$  ou  $\gamma_2$  de se recuperar, respectivamente, se infectados pelo sorotipo I ou II e  $\mu$  de morrer (mortalidade natural).
5. Indivíduos recuperados das duas infecções têm probabilidade  $\mu$  de morrer.

Cada passo de tempo corresponde a atualização dos  $N$  indivíduos selecionados aleatoriamente. A unidade de tempo é dias.

### 5.3 Dependência da dinâmica temporal com as condições iniciais e com o tamanho populacional

Verificamos a dependência da dinâmica temporal e das densidades de equilíbrio com as condições iniciais. A Figura 9 mostra a dinâmica temporal da den-

---

<sup>2</sup>o fator  $k$  é justificado no apêndice.

sidade de indivíduos infectados com cada um dos sorotipos, para diferentes condições iniciais,  $N = 10^3$ ,  $k = 10$  e uma rede completamente aleatória,  $p = 1$ .

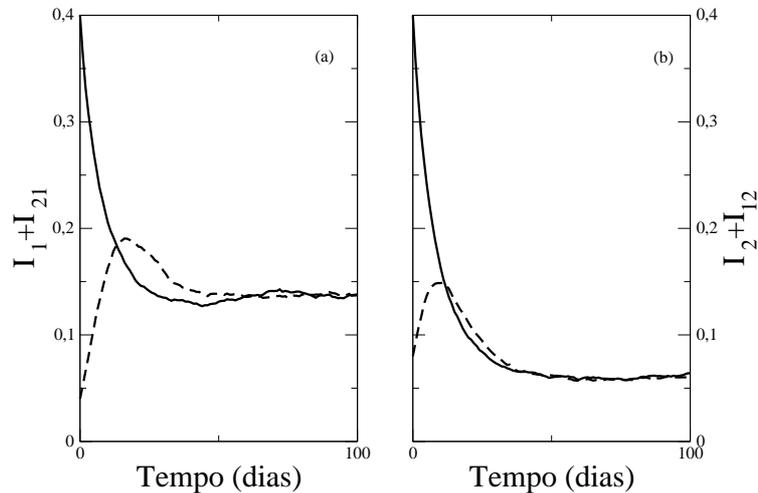


Figura 9: Série temporal para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ ,  $p = 1$  e diferentes condições iniciais para  $R_{01} = 3$  e  $R_{02} = 2,3$ . A linha contínua representa a dinâmica temporal dada a condição inicial do sorotipo I e II igual a  $0,4N$ , e a linha tracejada a dinâmica temporal dada a condição inicial do sorotipo I igual a  $0,04N$  e o sorotipo II igual a  $0,08N$ . Em (a) e (b) temos respectivamente, a evolução temporal da densidade de infectados no tipo I e II.

As simulações mostram que o ponto de equilíbrio é determinado pelo conjunto de parâmetros, sendo que as condições iniciais alteram as densidades de infectados no período de transiente e o tempo de transiente, influenciando portanto o pico epidêmico.

Agora apresentamos a influência do tamanho populacional na dinâmica temporal e na densidade de equilíbrio. Para isso, variando apenas o tamanho populacional, comparamos as dinâmicas temporais para diferentes conjuntos de parâmetros. A Figura 10 apresenta alguns resultados, os quais são a média de 60 simulações. Podemos observar que para  $N \geq 2000$  os resultados coincidem, e este é o tamanho da

rede que utilizaremos nas próximas simulações.

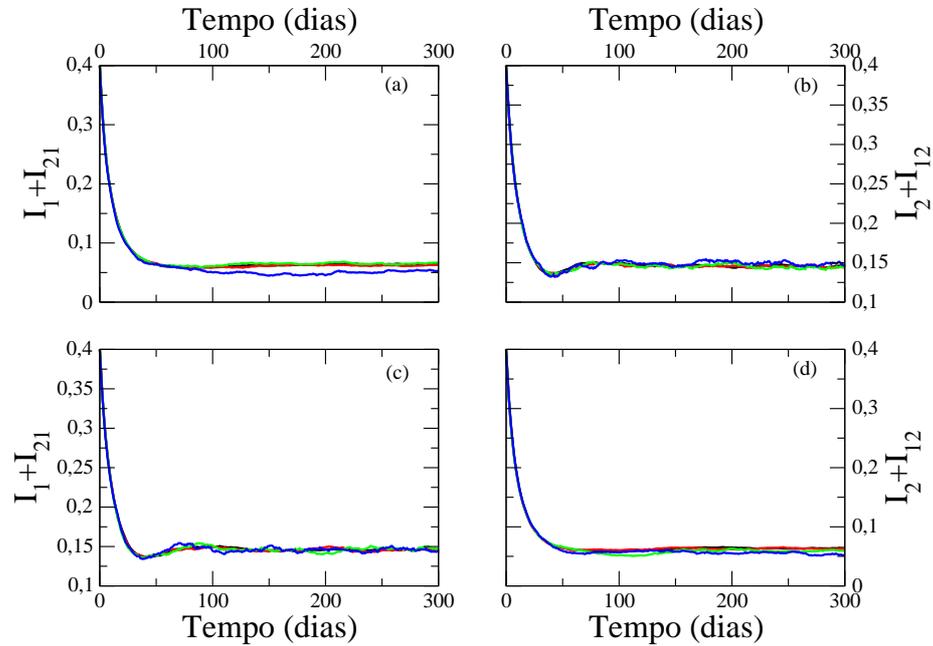


Figura 10: Série temporal para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ ,  $p = 0,1$ . A linha preta representa  $N = 10^4$ , a vermelha representa  $N = 5000$ , a verde representa  $N = 2000$  e a azul representa  $N = 1000$ . Em (a) estão representados os indivíduos do sorotipo I e em (b) temos os indivíduos do sorotipo II para  $R_{01} = 3$  e  $R_{02} = 4$ . Em (c) estão representados os indivíduos do sorotipo I e em (d) temos os indivíduos do sorotipo II para  $R_{01} = 4$  e  $R_{02} = 3$ .

#### 5.4 Dependência da dinâmica temporal com a média da quantidade de conexões

Nesta subseção apresentamos a relação entre a dinâmica e a média da quantidade de conexões. Para um conjunto de parâmetros, topologia e tamanho populacional fixos, variamos o valor de  $k$  e comparamos os resultados. A Figura 11 a variação da densidade de equilíbrio dos infectados com cada um dos sorotipos em

função de  $k$  para os parâmetros:  $p = 0,1$ ,  $R_{01} = 3,4$ ,  $R_{02} = 3,6$ ,  $N = 2 \times 10^3$ ,  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ .

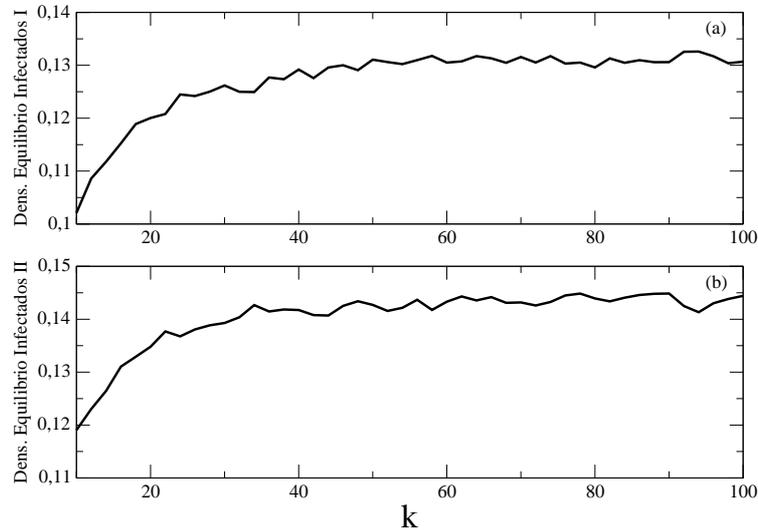


Figura 11: Densidade de equilíbrio de indivíduos infectados em função de  $k$  para  $p = 0,1$ ,  $R_{01} = 3,4$ ,  $R_{02} = 3,6$ ,  $N = 2 \times 10^3$ ,  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ . Em (a) está representado o sorotipo I e em (b) está representado o sorotipo II.

A princípio, a medida que  $k$  cresce, ou seja, quanto maior for o número de conexões (interações) entre os indivíduos, maior é o valor da densidade de equilíbrio de infectados, mostrando a importância das relações sociais na prevalência da doença na população. No entanto, a partir de um valor, a densidade de indivíduos infectados se mantém constante.

## 5.5 Comparação entre as diferentes topologias

Considerando que diferentes estruturas sociais devem gerar diferentes dinâmicas temporais da transmissão da dengue na população, vamos testar a influência de diferentes topologias na dinâmica temporal da transmissão. Para isso, utilizamos os mesmos conjuntos de parâmetros e variamos apenas a topologia entre

aleatória ( $p = 1$ ), mundo-pequeno ( $p = 0, 1$ ) e regular ( $p = 0$ ). A Figura 12 mostra a influência da topologia nas densidades de indivíduos infectados pelos diferentes sorotipos levando em conta os parâmetros  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ ;  $R_{01} = 3$ ;  $R_{02} = 2,3$ ;  $N = 10^3$ ,  $k = 10$  e os diferentes valores de  $p$  citados anteriormente.

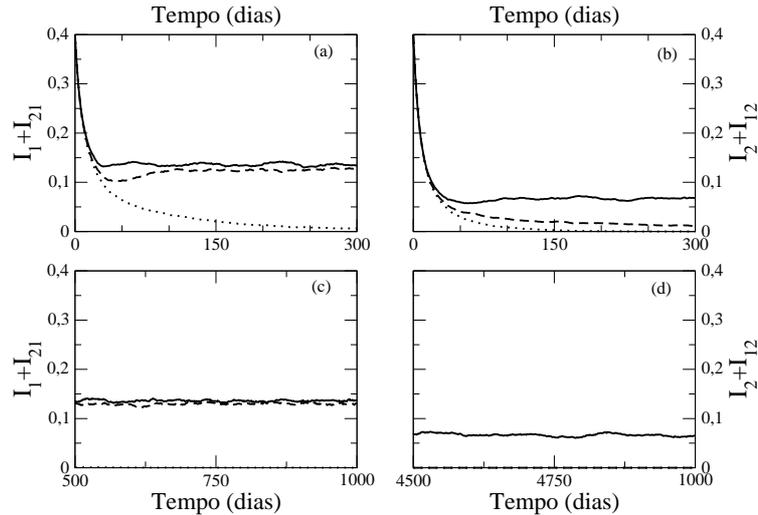


Figura 12: Série temporal da densidade de indivíduos infectados para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ ;  $R_{01} = 3$ ;  $R_{02} = 2,3$ ;  $N = 10^3$ ,  $k = 10$ . Em (a) e (c) estão representadas as densidades de indivíduos infectados do primeiro sorotipo e em (b) e (d) estão representadas as densidades de indivíduos infectados do segundo sorotipo. Em linha contínua temos  $p = 1$ , em linha tracejada temos  $p = 0, 1$  e em linha pontilhada  $p = 0$ . Em (c) e (d) mostram as densidades de equilíbrio, respectivamente, para os casos (a) e (b).

As simulações mostram que a topologia tem grande influência no equilíbrio. Por exemplo, para o conjunto de parâmetros da Figura 12, a mudança da topologia aleatória para a topologia regular fez com que o equilíbrio antes endêmico (topologia aleatória) passa-se ao equilíbrio trivial (ausência da doença).

## 5.6 Comparação entre as regiões de estabilidade

Os resultados anteriores mostram que a dinâmica da transmissão de dengue através da rede complexa pode ser alterada acentuadamente devido a topologia, o que motiva o estudo da influência das diferentes topologias nas regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio.

Sabemos que a aproximação do estado quase-estacionário não altera os pontos críticos do sistema, portanto podemos comparar as regiões de estabilidade do sistema de equações diferenciais com as regiões de estabilidade de cada ponto de equilíbrio na rede complexa. Para isso, usamos um diagrama análogo à Figura 4. As regiões de estabilidade dos pontos de equilíbrio foram determinadas utilizando o conjunto de parâmetros:  $\mu = 0,05 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta_1 = 0,08 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\delta_2 = 0,06 \text{ dias}^{-1}$ ,  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$ ,  $\mu_m = 0,02 \text{ dias}^{-1}$  e  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0,1428 \text{ dias}^{-1}$ . Os diferentes valores de  $R_{01}$  e  $R_{02}$  foram obtidos variando-se  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$ .

Nas simulações foi utilizada uma população de 2000 indivíduos e foram calculados os valores médios obtidos em 60 simulações. Variamos  $R_{01}$  e  $R_{02}$  no intervalo  $[0, 3; 3, 9]$  com passo de 0,1 utilizando para isso o conjunto de parâmetros descrito anteriormente. Verificamos a que região de equilíbrio cada um dos pontos testados pertencia. Para isso, a cada 150 passos de tempo do Runge-Kutta, ajustamos uma reta ao conjunto de dados  $(I, t)$ , i.e., densidade de infectatos versus tempo. Calculamos o coeficiente angular desta reta e verificamos se este era menor que  $10^{-6}$ . Se sim, considerávamos que o sistema tinha chegado ao equilíbrio e parávamos a simulação, senão todo o processo era feito novamente. Escolheu-se como tempo máximo de simulação 5000 dias.

Na Figura 13 podemos notar que a dinâmica de transmissão na rede complexa com topologia aleatória respeita quase que em sua totalidade as regiões de estabilidade determinada pelo modelo de equações diferenciais ordinárias. As simulações mostram que as diferenças basicamente se encontram nas densidades de equilíbrio de cada conjunto de parâmetros.

A Figura 14 mostra que para a topologia de mundo-pequeno, há uma

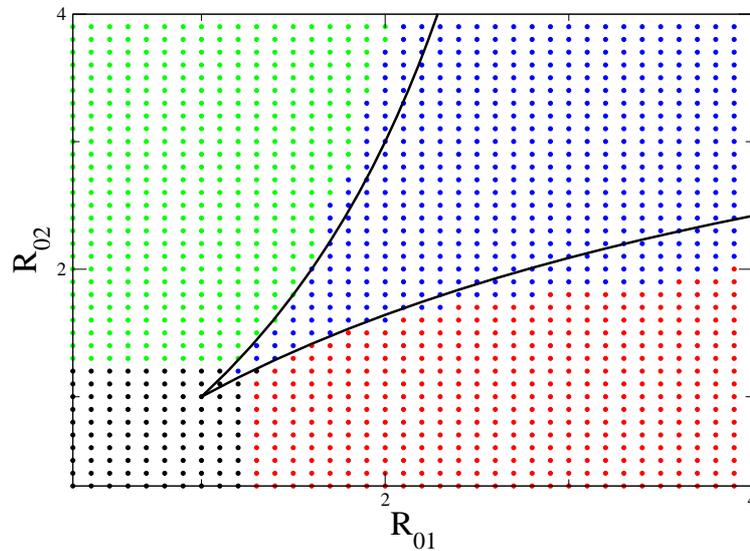


Figura 13: Comparação entre as regiões de estabilidade em função dos valores dos números reprodutivos de cada sorotipo para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$  e topologia aleatória ( $p = 1$ ). Em preto temos a região  $E0$ , em vermelho  $E1$ , em verde temos a região  $E2$  e em azul temos a região  $E3$ . As curvas da figura representam as regiões para o modelo de equações diferenciais de Esteva & Vargas (2003).

diminuição das regiões de estabilidade relacionadas com a presença da doença na população, tanto quando apenas um sorotipo está presente no equilíbrio, quanto quando há a coexistência dos dois. Isso demonstra que topologias com alto coeficiente de agrupamento tendem a dificultar a transmissão da doença.

Por fim, a Figura 15 mostra os resultados para a topologia regular, na qual notamos que as regiões em que há presença de algum dos sorotipos é inexistente para os conjuntos de parâmetros escolhidos. Novamente tal efeito pode ser explicado devido ao alto coeficiente de agrupamento e ao alto “menor caminho médio”.

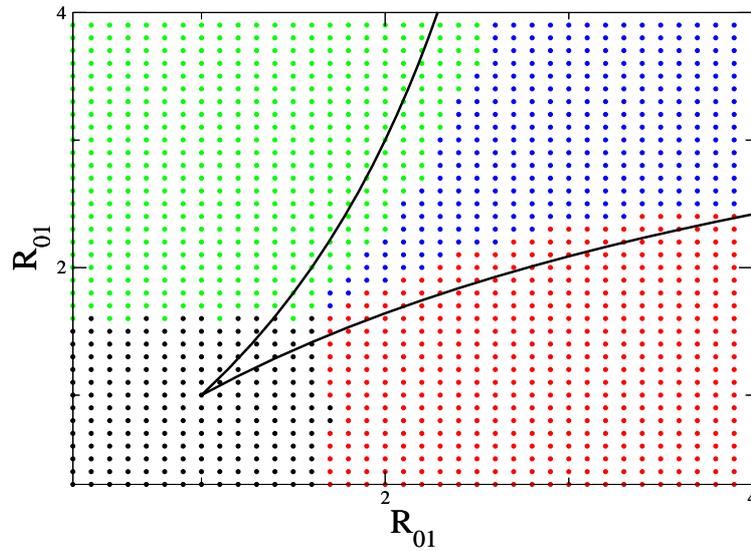


Figura 14: Comparação entre as regiões de estabilidade em função dos valores dos números reprodutivos de cada sorotipo para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$  e topologia de mundo-pequeno ( $p = 0,1$ ). Em preto temos a região  $E0$ , em vermelho a região  $E1$ , em verde temos a região  $E2$  e em azul temos a região  $E3$ . As curvas da figura representam as regiões para o modelo de equações diferenciais de Esteva & Vargas (2003).

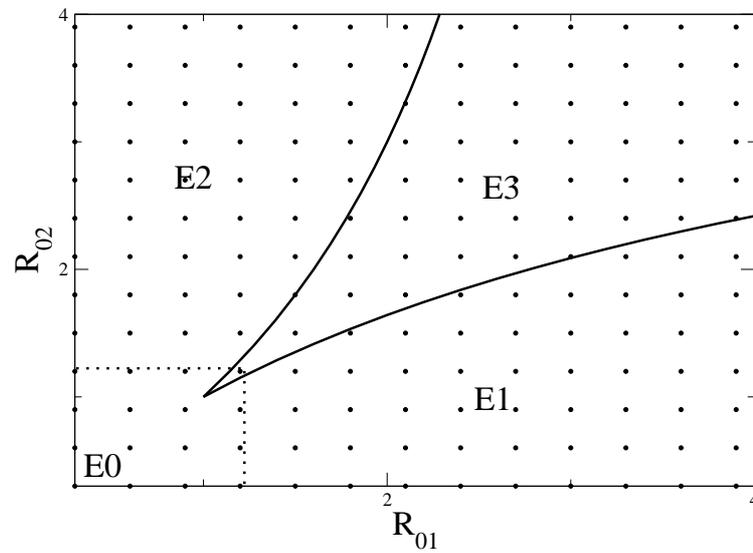


Figura 15: Comparação entre as regiões de estabilidade em função dos valores dos números reprodutivos de cada sorotipo para  $\sigma_1 = \sigma_2 = 0,6$  e topologia regular ( $p = 0$ ). Em preto temos a região  $E0$ . As curvas da figura representam as regiões para o modelo de equações diferenciais de Esteva & Vargas (2003).

## 6 DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No presente trabalho apresentamos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para a transmissão de dois sorotipos de dengue em duas diferentes populações, uma de humanos e uma de vetores de transmissão. Tais equações consideram oito diferentes classes de indivíduos dentro da população humana e três diferentes classes dentro a população de vetores.

Os pontos de equilíbrio obtidos para o sistema de equações diferenciais proposto são: o equilíbrio livre da doença, o equilíbrio em que cada sorotipo permanece nas populações e o equilíbrio endêmico, em que há coexistência de todas as classes de indivíduos. Tal informação, apesar de importante, só é completa quando verificadas as condições para que cada um destes pontos sejam estáveis, ou seja, atratores neste sistema. Através da análise dos autovalores da matriz jacobiana do sistema calculada em cada ponto de equilíbrio, encontramos primeiramente a condição que determina a estabilidade do equilíbrio trivial. Tal condição está baseada no número reprodutivo da doença, o qual determina a prevalência ou não da doença nas populações.

Também determinamos as condições de estabilidade para que haja coexistência, e através das mesmas verificamos que para diferentes suposições quanto à influência da infecção primária na infecção secundária, existem diferenças acentuadas nas regiões de estabilidade, como visto nas Figuras de 3 a 7.

O parâmetro  $\mu_s$  de mortalidade adicional devido a infecção secundária faz com que a região de coexistência diminua, o que faz sentido já que esse parâmetro apenas retira infectados da população quando esses infectados já tiveram uma infecção primária.

Um resultado com relação ao parâmetro  $\alpha$ , que representa o controle da população de mosquitos, é que quando aumentamos o valor do parâmetro, a região de coexistência aumenta. Tal resultado é importante porque mostra que o controle do vetor parece diminuir a competição entre os sorotipos.

Propusemos também um modelo de transmissão de dois sorotipos de vírus através de uma rede complexa com  $N$  indivíduos e uma média de  $k$  vizinhos cada um. Este modelo foi baseado no modelo de Esteva & Vargas (2003), sendo que foi feita uma aproximação de estado quase-estacionário para a população de mosquito. A influência das relações sociais dos indivíduos (interações) foram comparadas e estudadas variando-se a topologia da rede de interações.

A quantidade de conexões mostrou ter relação direta com o valor do ponto de equilíbrio que o sistema atinge. Quanto maior o valor de  $k$ , maior o valor da densidade de infectados no equilíbrio, reforçando novamente a ideia de que o controle vetorial e a quarentena são uma das medidas mais efetivas de controle da dengue, no entanto vemos também um comportamento de saturação, como visto na Figura ??, o que indica que diminuir as conexões de maneira arbitrária pode não ter efeito na densidade de infectados no equilíbrio.

Como mostra a Figura 12, as diferentes topologias das conexões alteram significativamente as densidades de indivíduos infectados, quanto mais próxima da topologia regular, mais difícil é para a enfermidade se espalhar. Isso pode ser explicado pelo alto coeficiente de agrupamento e o alto “menor caminho médio” relacionados com a topologia regular.

Imaginemos uma rede regular com apenas 10 indivíduos, como mostra a Figura 16, se inicialmente o indivíduo 1 está infectado ele pode transmitir a doença para os indivíduos 2 e 3. Se isto ocorre, no próximo passo de tempo apenas o indivíduo 4 pode ser infectado. Agora vamos supor que houve uma quebra na ligação entre os indivíduos 2 e 4, e que esta conexão foi refeita com outro indivíduo, chamado de 7, que está do outro lado da rede, portanto não é vizinho dos indivíduos 1, 3 e 4, como mostra a Figura 17. Nesse caso, no segundo passo de tempo, o indivíduo 4

e o indivíduo 7 podem ser infectados. O indivíduo 7 tem mais vizinhos suscetíveis que o indivíduo 4 tinha no primeiro caso, fazendo com que a dengue se espalhe mais facilmente.

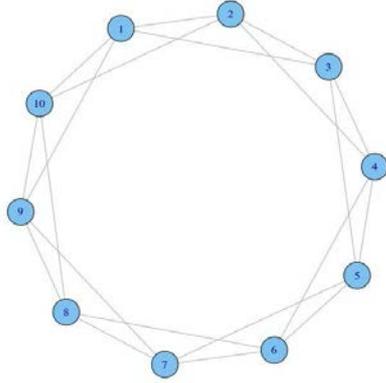


Figura 16: Rede regular

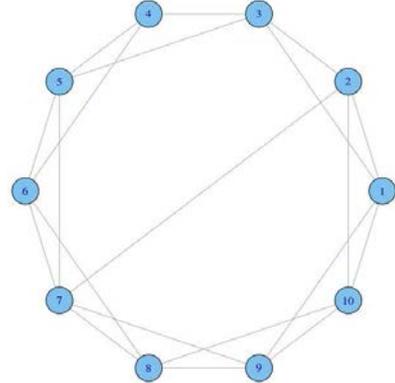


Figura 17: Rede não regular.

Através de simulações, pudemos obter as regiões de estabilidade de cada ponto de equilíbrio para o modelo de redes complexas e comparar os resultados com o modelo de equações diferenciais ordinárias. Mostrando suas diferenças e a influência das diferentes estruturas de relações sociais na transmissão da dengue, bem como a interação dos sorotipos e sua competição por indivíduos suscetíveis na população.

A Figura 13 mostra que a topologia aleatória tem, em geral, suas regiões de estabilidade próximas dos limiares do modelo de equações diferenciais ordinárias, algumas diferenças são dadas à estocasticidade no sistema. Já a topologia de mundo-pequeno mostra, na Figura 14, menor região de coexistência, mas mantém o formato da curva traçada para o modelo de equações diferenciais ordinárias. Por fim, a rede regular, Figura 15, mostrou-se pouco propícia para a transmissão da dengue.

Os resultados até aqui obtidos geraram perguntas como: qual o comportamento da dinâmica da transmissão da doença em outras topologias? como

modelar a dinâmica temporal da população de vetores na rede complexa de maneira a possibilitar a inclusão da sazonalidade nesta? para o modelo de redes, como modelar o controle do vetor?

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTIZER, S.; DOBSON, A.; HOSSEINI, P.; HUDSON, P.; PASCUAL, M.; ROHANI, P. Seasonality and Dynamics of Infectious Diseases. **Ecology Letters**, v.9, p.467–484, 2006.
- BAILEY, N. **The Mathematical Theory of Infectious Diseases**. London: Griffin, 1975. 413p.
- BARRAT, A.; BARTHÉLEMY, M.; VESPIGNANI, A. **Dynamical Processes on Complex Networks**. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 347p.
- BOYCE, W. E.; DIPRIMA, R. C. **Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno**. Teresópolis: LTC Editora, 2007. 624p.
- CHOWELL, G.; D., P. D.; MILLER, J.; ALCAZAR-VELAZCO, A.; HYMAN, J.; FENIMORE, P.; CASTILLO-CHAVEZ, C. Estimation of the Reproduction Number of Dengue Fever from Spatial Epidemic Data. **Mathematical Bioscience**, v.208, p.571–589, 2007.
- COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 1132p.
- COUTINHO, F.; BURATTINI, M.; LOPEZ, L.; MASSAD, E. Threshold Conditions for a Non-Autonomous Epidemics System Describing the Population Dynamics of Dengue. **Bulletin of Mathematical Biology**, v.68, p.2263–2282, 2006.
- ESTEVA, L.; VARGAS, C. Analysis of a Dengue Disease Transmission Model. **Mathematical Bioscience**, v.150, p.131–151, 1998.

- ESTEVA, L.; VARGAS, C. A Model for Dengue with Variable Human Population. **Journal of Mathematical Biology**, v.38, n.3, p.220–240, 1999.
- ESTEVA, L.; VARGAS, C. Influence of Vertical and Mechanical Transmission on the Dynamics of Dengue Disease. **Mathematical Bioscience**, v.167, n.1, p.51–64, 2000.
- ESTEVA, L.; VARGAS, C. Coexistence of Different Serotypes of Dengue Virus. **Journal of Mathematical Biology**, v.46, n.1, p.31–47, 2003.
- GREENMAN, J.; KAMO, M.; BOOTS, M. External forcing of ecological and epidemiological systems: a resonance approach. **Physica D**, v.190, p.136–151, 2004.
- HAMMON, W. M.; RUDNICK, A.; SATHER, G. E. Virus associated with Epidemic Hemorrhagic Fevers of the Philippines and Thailand. **Science**, v.131, 1960.
- KEELING, M. J.; ROHANI, P. **Modeling infectious diseases in humans and animals**. Princeton: Princeton University Press, 2008. 408p.
- MAIDARA, N.; YANG, H. Describing the Geographic Spread of Dengue Disease by Traveling Waves. **Mathematical Bioscience**, v.215, p.64–77, 2008.
- MASUDA, N.; KONNO, N. Multi-State Epidemic Processes on Complex Networks. **Journal of Theoretical Biology**, v.243, p.64–75, 2006.
- MOLLY, M.; REED, B. A Critical Point for a Random Graphs with Given Degree Sequence. **Random Structural Algorithms**, v.6, p.161–179, 1995.
- NEWMAN, M. E. J. Spread of Epidemic Disease on Networks. **Physical Review E**, v.66, 2002.
- NEWMAN, M. E. J. The Structure and Function of Complex Networks. **Society for Industrial and Applied Mathematics**, v.45, n.2, p.167–256, 2003.

PINHO, S. T. R.; FERREIRA, C. P.; ESTEVA, L.; BARRETO, F. R.; SILVA, V. C. M.; TEIXEIRA, M. G. L. Modelling the Dynamics of Dengue Real Epidemics. **Philosophical Transactions - Royal Society. Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v.368, p.1–15, 2010.

RECKER, M.; BLYUSS, K.; SIMMONS, C.; HIEN, T.; WILLS, B.; FARRAR, J. Immunological Serotype Interactions and Their Effect on the Epidemiological Pattern of Dengue. **Proceeding of the Royal Society B**, v.276, p.2541–2548, 2009.

DA SAÚDE, M. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Brasília: Série B - Textos Básicos de Saúde, 2004. 332p.

SILVA, S.; FERREIRA, J.; MARTINS, M. Epidemic Spreading in a Scale-Free Network of Regular Lattices. **Physica A**, v.377, p.689–697, 2007.

DE SOUZA, G. R. Critério de Hurwitz e Estabilidade de Equilíbrios, 2005.

TORRES, J.; CASTRO, J. The Health and Economic Impact of Dengue in Latin America. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n.1, p.23–31, 2007.

VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1972. 1096p.

WATTS, D.; STROGATZ, S. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. **Letters to Nature**, v.393, p.440–442, 1998.

YANG, R.; WANG, B.; REN, J.; BAI, W.; SHI, Z.; WANG, W.; ZHOU, T. Epidemic Spreading on Heterogeneous Networks with Identical Infectivity. **Physics Letters A**, v.364, p.189–193, 2007.

## APÊNDICE

Neste apêndice mostraremos que ao fazer as considerações da transmissão na rede, a quantidade  $k$  aparece multiplicando os termos de transmissão e portanto, no modelo de redes complexas devemos reescalar a taxa de transmissão por  $\frac{1}{k}$  para efeitos de comparação do modelo de redes e o modelo de EDO.

Com base no modelo (8), propomos um modelo de transmissão em redes complexas em que

$$\Lambda_j = \beta_j \frac{\delta_j}{\delta_1 \rho_1 + \delta_2 \rho_2 + \mu_m},$$

é a taxa de transmissão da dengue entre indivíduos infectados com o sorotipo  $j$  e suscetíveis. Logo, temos que  $\Lambda_j dt$  é a probabilidade de um indivíduo infectado transmitir o sorotipo  $j$  a um indivíduo suscetível, na qual  $\beta_j$  e  $\delta_j$  são parâmetros e  $\rho_i$  é a densidade de vizinhos infectados, na vizinhança de um indivíduo suscetível, com o sorotipo  $i$ .

Seja  $\theta_i$ ,  $i = 1, 2$ , a densidade de indivíduos infectados de cada sorotipo. Dado um indivíduo suscetível com uma conexão, a probabilidade de que essa conexão seja com um indivíduo infectado com o sorotipo  $i$  é  $\theta_i$ . Logo, espera-se que para  $k$  conexões, o número de vizinhos infectados com o sorotipo  $i$  seja  $k\theta_i$ . A probabilidade de que esse indivíduo suscetível se infecte com algum sorotipo é dada por (Yang et al., 2007):

$$P[S \rightarrow I] = 1 - (1 - \Lambda_1 dt)^{k\theta_1} (1 - \Lambda_2 dt)^{k\theta_2}.$$

Assumindo que os valores  $\Lambda_j$ ,  $j = 1, 2$ , são próximos de zero (processo

de invasão), podemos fazer uma expansão em série de Taylor para a expressão acima em torno de  $\Lambda_j dt = 0$ . Assim, temos que:

$$P[S \rightarrow I] = k\theta_1\Lambda_1 dt + k\theta_2\Lambda_2 dt,$$

e a proporção de suscetíveis ( $d\theta_{S \rightarrow I}$ ) que se infectam com qualquer um dos sorotipos de um passo de tempo ao outro, ignorando a mortalidade, é dada por

$$d\theta_{S \rightarrow I} = k(\theta_1\Lambda_1 + \theta_2\Lambda_2)\theta_s dt,$$

em que  $\theta_s$  é a densidade de indivíduos suscetíveis. Analogamente, a proporção de indivíduos recuperados da infecção primária pelo sorotipo  $i$  ( $d\theta_{Ri \rightarrow Iij}$ ) que se infectam com o sorotipo  $j$  em um passo de tempo, ignorando a mortalidade, é dada por:

$$d\theta_{Ri \rightarrow Iij} = k\sigma_j\theta_j\Lambda_j\theta_{Ri} dt, \quad i = 1, 2 \quad \text{e} \quad j = 1, 2 \quad \text{para} \quad j \neq i,$$

em que  $\theta_{Ri}$  é a densidade de indivíduos recuperados da infecção pelo sorotipo  $i$ .

Como dito, podemos notar que os termos de transmissão são multiplicados pela quantidade  $k$ . Assim, para efeitos de comparação entre os modelos, considerando que a média de conexões por nó é  $k$ , vamos reescalar a probabilidade de transmissão  $\Lambda_j dt$  por  $\frac{1}{k}$ .

O valor  $\frac{1}{k}$  também pode ser interpretado como um ajuste no passo de tempo que multiplica a taxa de transmissão, pois na transmissão é necessário verificar cada uma das  $k$  conexões que um indivíduo tem em média.