

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

**Dinâmica de Epidemias: Efeitos do Atraso e das Interações
entre Agentes***

Marcelo Ferreira da Costa Gomes

Tese realizada sob orientação do Prof. Dr. Sebastián Gonçalves e apresentada ao Instituto de Física da UFRGS, em preenchimento parcial dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Porto Alegre – 2011

*Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes, Marcelo Ferreira da Costa
Dinâmica de epidemias: efeitos do atraso e das
interações entre agentes / Marcelo Ferreira da Costa
Gomes. -- 2011.
97 f.

Orientador: Sebastián Gonçalves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Instituto de Física, Programa de Pós-
Graduação em Física, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Epidemiologia. 2. Biologia matemática. 3.
Sistemas de equações diferenciais com atraso. 4.
Modelo de agentes. 5. Estabilidade linear. I.
Gonçalves, Sebastián, orient. II. Título.

Resumo

O estudo de propagação de epidemias tem gerado uma série de trabalhos propondo distintos modelos que buscam representar possíveis cenários para que se possa ter um maior controle sobre a propagação. O grande objetivo destes estudos é a capacidade de não somente reproduzir a evolução de epidemias passadas mas poder prever e, na medida do possível, evitar o surgimento de novos surtos epidêmicos ou erradicar um estado endêmico. Boa parte destes trabalhos utilizam como base o modelo Suscetível-Infectante-Removido, ou modelo SIR, de Kermack e McKendrick. No entanto, abordagens semelhantes porém via modelos matemáticos e simulações computacionais têm apresentado distintos comportamentos devido ao fato de que o primeiro assume uma taxa de remoção constante, o que representa uma distribuição exponencial do período de infecção na população, enquanto as simulações em geral utilizam um período de infecção fixo e idêntico para todos os indivíduos da população. Em função disto, utilizamos um modelo matemático que vem a ser uma generalização do modelo SIR utilizando equações com atraso, de forma que podemos inserir explicitamente o tipo de distribuição nas equações. Desta forma, vimos que o modelo matemático consegue reproduzir tanto o comportamento temporal médio das simulações para diversas distribuições como também reproduz o resultado do modelo SIR original quando é utilizada uma distribuição exponencial. Fizemos estas comparações tanto para os modelos sem dinâmica vital como para os modelos em que tal dinâmica está presente e vimos que o modelo com atraso sempre consegue reproduzir o comportamento médio das simulações para as distribuições testadas. Além disto, vimos que a evolução temporal da epidemia depende fortemente da distribuição do período de infecção, e que no caso em que a dinâmica vital está presente esta dependência também aparece no limiar epidêmico e no estado endêmico. Como este modelo permite inserir a distribuição populacional do período de infecção, o aplicamos para estudar políticas de tratamento em que o efeito deste leva à redução do período de infecção e vimos que é possível determinar a fração mínima da população que deve receber tratamento para que uma situação de epidemia iminente seja contida. Embora o modelo SIR seja muito útil para modelar uma grande variedade de doenças, ele se aplica somente àquelas em que os indivíduos infectados adquirem imunidade permanente ou morrem com a enfermidade. No entanto, existe uma classe de doenças na qual esta imunidade adquirida é apenas temporária, onde os indivíduos voltam a ser suscetíveis após transcorrido um certo período de tempo. Tais doenças possuem uma evolução típica representada pelo modelo Suscetível-Infectante-Recuperado-Suscetível, ou modelo SIRS. Estas doenças normalmente apresentam um quadro endêmico com surtos epidêmicos cíclicos. A existência de tais oscilações em

epidemias é, há muito tempo, um desafio para a formulação de modelos epidemiológicos. Se elas são resultado de agentes externos e sazonais, ou se surgem da dinâmica intrínseca da doença é uma questão em aberto. É sabido que termos de atraso temporal fixos desestabilizam o estado estacionário do modelo SIRS padrão, dando origem a oscilações sustentadas para certos valores dos parâmetros epidemiológicos. Neste trabalho, partindo do modelo SIRS padrão, estudamos uma generalização dos termos relativos ao tempo em que os agentes permanecem infectantes ou imunes. Apresentamos diagramas de oscilação (para as amplitudes e períodos de oscilação) em termos dos parâmetros do modelo, que mostram como a forma das distribuições destes tempos característicos (de infectividade e imunidade) influencia as oscilações. A formulação é feita em termos de equações diferenciais com atraso analisadas através de integração numérica e linearização. Também apresentamos uma simulação deste modelo ressaltando onde ela reforça os resultados do modelo determinístico e, onde isto não ocorre, o porque das divergências. Além destes modelos de campo médio, construímos um modelo de agentes para estudarmos a influência da mobilidade dos agentes na propagação de uma doença com dinâmica Suscetível-Infectante-Suscetível (SIS). Neste modelo, ao definirmos a taxa reprodutiva básica da doença com base nos parâmetros relevantes, vimos que a dependência do estado endêmico segue a mesma regra dos modelos de campo médio, porém o limiar epidêmico é o mesmo que se obtém para a aplicação do modelo SIS em uma rede bidimensional. Outro resultado importante desta abordagem é o fato de que, dependendo da densidade de agentes, é possível obter estados endêmicos oscilatórios, que é o que em geral se vê na realidade mas que não é reproduzido nos modelos de campo médio, apenas em modelos em que os contatos entre os agentes é definido através de uma rede.

Abstract

The study of epidemic propagation has generated a series of researches proposing different models that tries to represent possible scenarios so that we could have more control over the propagation process. The aim of these studies is the ability not only of reproducing past epidemic evolutions but to forecast and, if possible, avoid new epidemic bursts or eradicate endemic states. Most of the research in this area are based on the Susceptible-Infective-Removed model, or SIR model, proposed by Kermack and McKendrick. Nevertheless, similar approaches using mathematical models or computational simulations have presented distinct behavior due to the fact that the first assumes a constant removal rate, which represents an exponential distribution of the infectious period in the population, while simulations in general uses a fixed infectious period identical to each individual in the population. In view of that, we have used a mathematical model which is a generalization of the SIR model using delayed equations, so that we can insert those time distributions explicitly into the equations. With this model, we show that the mathematical model can reproduce the average behavior of the time evolution given by simulations for several distributions and also the standard SIR model when we use an exponential distribution. We have done comparisons for model with and without vital dynamics and we show that the model with time delay can always reproduce the mean behavior of the simulations for all distributions tested. In addition, we can see that the time evolution of the epidemic spread is highly dependent on the infectious period distribution. When adding vital dynamics this dependence is also present in the epidemic threshold and endemic state. Given that this model allows us to use the population distribution of the infectious period, we applied it to study treatment policies where the effect of such treatment reduces this period and we show that is possible to determine the minimum fraction of the population that must be treated in order to prevent an epidemic burst or an endemic state. Although the SIR model is very useful to model a great variety of diseases, it can only be applied to those where the infected individuals acquire permanent immunity or die with the disease. Nevertheless, there is a huge class of diseases where the acquired immunity is only temporary, so that the individuals become susceptible again after a given period. Such diseases have a typical evolution represented by the Susceptible-Infective-Removed-Susceptible model, or SIRS model. They usually have an endemic state with cyclic epidemic bursts. The existence of such oscillations in epidemics has been, since a very long time, a challenge for the formulation of epidemiological models. If they result from external and seasonal forces or if they emerge from the intrinsic dynamics of the disease is an open question. It is known that fixed time delays destabilize the stationary states of the standard SIRS model, given rise to sustained oscillations for certain values of the epidemiological parameters of the model. In this work, starting from

the standard SIRS model, we study a generalization of the terms relative to the infectious and immunity periods. We present oscillation diagrams (for the amplitude and period of oscillations) in terms of the parameters of the model, which shows how the shape of those characteristic time distributions (infectious and immunity) influence the oscillations. The model formulation is made with integro-differential equations with delay analyzed by numerical integration and linearization of the system. We also present a simulation of this model highlighting where it agrees with the results of the deterministic model and, when it diverges, explaining why it diverges. Along with those mean field models, we have also built an agent based model to study the impact of agent mobility in the disease propagation of a Susceptible-Infective-Susceptible (SIS) dynamic. In this model, by defining the basic reproduction rate in terms of the relevant parameters, we show that the endemic state has the same dependency on it as the mean field models, but the epidemic threshold is the same as the one obtained by the implementation of the SIS model in a bidimensional lattice. Another important result of this approach is the fact that, given the agents density, it is possible to obtain oscillatory endemic states, a common result in real diseases but absent in the mean field models, being present only when the contact between agents is defined by a network.

Agradecimentos

Agradeço, acima de tudo, meu orientador Sebastián Gonçalves. Tenho a imensa satisfação de dizer que, mais do que meu orientador, foi – e é – um grande companheiro e grande amigo. Comecei a trabalhar com ele ainda na graduação, ao final do terceiro semestre do Bacharelado em Física desta Universidade, quando me apresentou este assunto que, desde então, se tornou uma paixão para mim, tanto que segui nesta linha de pesquisa até hoje e pretendo seguir nela pelo tempo que me for permitido. Não poderia deixar de agradecer minha família, minha esposa Renata e meu filho Dudu, que me proporcionaram e me proporcionam alegrias que eu sequer imaginava, que me apoiaram mesmo tendo que conviver com as viagens para congressos e estágios de pesquisa longe de casa; meus pais que me incentivaram não apenas financeiramente, mas principalmente me deram todo o incentivo e apoio emocional para seguir esta carreira; e meu irmão, que é um caso a parte. Certa vez uma grande amiga me disse que achava fantástica a amizade que eu e meu irmão temos, achava muito legal ver que meu irmão mais velho até hoje era ”meu herói“. Herói este que é muito melhor do que qualquer herói das histórias pois, como as divindades das religiões Afro e demais religiões que não contam com um único Deus, possui não apenas qualidades mas também seus vícios e defeitos, o que torna suas qualidades ainda mais destacáveis pois, não sendo incapaz de errar e de ser imoral, *escolhe* ser uma pessoa justa e correta. Virtudes estas que são tão presentes em nossas vidas por ”culpa“ de nossos pais, que nunca cansaram de enfatizar a importância destes valores. Valores estes que certamente me ajudaram a estar numa situação de não poder agradecer meus amigos pelo nome de cada um que merece ser agradecido, pois são tantos que esta seção que deve ser breve ficaria imensa, e mencionar apenas um ou dois seria injusto. É com muita alegria que olho para eles e reconheço amigos de infância, gente que foi meu colega no 1º grau, outros que foram meus colegas no 2º grau, na graduação, na pós-graduação e inclusive alguns com quem convivi por dois meses em 2006 e 2009 quando em estágio doutoral na Argentina e pelo mesmo período nos EUA, em 2008. Enfim, gente que me conheceu em fases completamente distintas e continuam presentes como grandes amigos até hoje. Pra finalizar, agradeço os pesquisadores Marcelo Kuperman e Guillermo Abramson, com quem tive o imenso prazer de trabalhar e conviver na Argentina e V. M. Kenkre, que me convidou para o estágio nos EUA. Rua Ivan Iglesias, sala M202 e Pabellón 6, muito obrigado!

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Modelos SIR	7
2.1	Modelo SIR padrão	7
2.2	Simulação numérica do modelo SIR	10
2.3	Modelo SIR com período de infecção distribuído	11
2.4	Modelos com dinâmica vital	15
2.4.1	Modelo SIR padrão	15
2.4.2	Modelo SIR com período de infecção distribuído	17
3	Estudos de tratamento no modelo SIR	23
3.1	Modelos sem dinâmica vital	23
3.2	Modelos com dinâmica vital	24
3.2.1	Modelo SIR padrão	24
3.2.2	Modelo SIR com período de infecção distribuído	26
3.2.3	Comparação entre os dois modelos	28
4	Modelos SIRS	31
4.1	Modelo SIRS padrão	31
4.2	SIRS com períodos de infecção e imunidade fixos	32
4.3	SIRS com períodos de infecção e imunidade distribuídos	34
4.4	Oscilações no modelo SIRS com atraso	36
4.4.1	Tempos fixos	36
4.4.2	Tempos distribuídos: distribuições gamma	38
4.5	Simulação numéricas do modelo SIRS	43
5	Modelo de agentes	47
5.1	Modelo SIS com agentes móveis	47
6	Conclusões	55
A	Análise de estabilidade	59
A.1	Modelo SIR padrão sem dinâmica vital	59

A.2	Modelo SIR com período de infecção distribuído sem dinâmica vital	60
A.2.1	Distribuição exponencial	61
A.2.2	Distribuição homogênea	61
A.2.3	Distribuição arbitrária	62
A.3	Modelo SIR padrão com dinâmica vital	63
A.4	Modelo SIR com período de infecção distribuído e dinâmica vital	64
A.5	Modelo SIRS padrão	65
A.6	Modelo SIRS com tempos de remoção e infecção distribuídos	66
A.6.1	Pontos fixos do modelo generalizado	67
A.6.2	Estabilidade do estado endêmico	69
A.7	Modelo SIS	74
B	Integração numérica	77
B.1	Modelo SIR	77
B.2	Modelo SIRS	79
C	Artigos publicados ao longo do curso	83
	Bibliografia	85

Capítulo 1

Introdução

O objetivo principal do estudo de propagação de epidemias é tentar entender a maneira como diferentes doenças se propagam em uma população para que seja possível desenvolver técnicas que possam, dentro de certos limites, prever e, com isto, evitar o surgimento de novas epidemias¹ e pandemias² ou reverter um quadro endêmico³ estabelecido em uma determinada população. Para tanto, busca-se entendimento acerca de três pilares fundamentais que envolvem a evolução de uma doença em um meio. Um deles é o estudo dos mecanismos que governam a transmissão da enfermidade entre os diferentes agentes desta população, estudando a taxa de propagação por contato entre um indivíduo sadio e outro infectante (aquele que possui a doença e é capaz de transmiti-la).

Outro pilar é a natureza desta interação entre os agentes, i.e., de que maneira os indivíduos de uma dada população interagem entre si: se há grupos de contatos preferenciais, se a interação é homogênea, frequência típica de interação, etc... Estes dois pilares irão definir quão rápida será a propagação da doença no meio, sendo mais rápida quanto maior for a interação entre os agentes e a taxa de transmissão por interação.

Finalmente, o terceiro fator são os tempos característicos de evolução da doença em um indivíduo e como estes estão distribuídos na população. Tais tempos podem envolver o período de latência, que é aquele durante o qual um indivíduo infectado não possui sintomas e/ou não é capaz de transmitir a doença (em geral, nos modelos de propagação vincula-se a latência ao período em que não há transmissão); o período de infecção, que é quando o

¹Epidemia – aumento brusco, significativo e transitório da ocorrência de uma determinada doença numa população. Quando a área geográfica é restrita e o número de pessoas atingidas é pequeno, costuma-se usar o termo surto [1].

²Pandemia – epidemia de grandes proporções e que atinge grande número de pessoas em uma vasta área geográfica (um ou mais continentes) [1].

³Endemia – ocorrência habitual de uma doença ou de um agente infeccioso em determinada área geográfica. Pode significar, também, a prevalência usual de determinada doença nessa área. [1] Neste trabalho utilizaremos esta última definição.

agente infectado é capaz de transmitir a doença; e o período de imunidade, no qual um agente não é capaz de transmitir nem de ser contagiado pela doença. Novamente, quanto maior for o tempo de infecção, por exemplo, mais fácil será a transmissão da mesma, porém se este período de infecção for baixo, mais difícil será a sua propagação. É interessante notar que as hipotéticas doenças extremamente letais dos filmes de terror, que matam seus hospedeiros em poucas horas, na realidade dificilmente conseguiriam contaminar uma população inteira, como nos filmes, uma vez que o tempo de infecção seria baixíssimo justamente devido à rapidez com que a doença leva à morte.

Um quarto fator indireto, que se faz presente nestes três pontos e também possui papel de extrema relevância, é a natureza aleatória deste problema. A taxa de infecção por interação, por exemplo, retrata apenas a probabilidade de infecção em um contato sadio-infectante. Na construção de uma rede de contatos, por mais que se faça um esforço para levar em conta o maior número de informações sobre hábitos, círculo social e rede de trabalho para montarmos o conjunto de agentes com os quais um indivíduo pode interagir, sempre haverá interações aleatórias. Assim como a duração de cada interação possui uma natureza aleatória. O mesmo vale para as distribuições dos tempos característicos. Esta natureza intrinsecamente aleatória que envolve a propagação de doenças aumenta ainda mais a dificuldade de se construir modelos capazes de não apenas reproduzir casos relatados mas, principalmente, capazes de prever novos surtos. No entanto, o estudo sobre o comportamento médio é capaz de auxiliar na busca por tais modelos.

Este trabalho está focado, nos Capítulos 2 à 4, no terceiro pilar, analisando o papel das heterogeneidades nos períodos de infecção e de imunidade no estado estacionário, estudando inclusive uma maneira de utilizar a heterogeneidade para evitar ou conter um surto epidêmico (Cap.3). No Capítulo 5 analisamos a influência da mobilidade dos agentes na propagação da doença, buscando entender como isto afeta o estado estacionário. Com isto, acreditamos termos ajudado a construir mais um degrau na longa escada rumo ao objetivo central do estudo de propagação de doenças infecciosas.

Há muito tempo o estudo de epidemias tem atraído a atenção de cientistas de diversas áreas do conhecimento, sendo abordado não apenas por epidemiólogos, médicos e biólogos mas também por matemáticos, estatísticos e físicos. Estes últimos buscam informações relativas aos mecanismos fundamentais para a propagação de doenças, na tentativa de construir modelos teóricos capazes de nos dar maior conhecimento sobre a dinâmica, a dependência dos estados endêmicos em relação aos parâmetros utilizados, as condições necessárias para a ocorrência de surtos epidêmicos e, principalmente, como evitá-los. No entanto, embora a maioria dos trabalhos teóricos tenha permitido um grande conhecimento sobre aspectos básicos, ainda não podem ser aplicados a casos reais devido a simplicidade dos mesmos. Apenas recentemente foram feitos esforços para construir modelos realistas. Colizza

et al., por exemplo, levaram em consideração a heterogeneidade do processo de contágio utilizando dados da malha aérea internacional [2] para estudar cenários hipotéticos para uma pandemia de gripe.

Em geral os modelos de propagação dividem a população em grupos de acordo com os possíveis estados que os agentes podem assumir, como suscetível, latente, infectante, removido (ou recuperado). Suscetíveis são aqueles agentes que não possuem a doença mas que podem ser contagiados através de interação com os agentes infectantes. Os latentes são aqueles que contraíram a doença mas a mesma encontra-se em estágio latente no organismo do hospedeiro, de forma que ela não é transmitida por este. Infectantes são os que contraíram a doença e são capazes de transmiti-la para agentes suscetíveis. Finalmente, os removidos ou recuperados são aqueles que não podem nem transmitir nem contrair a doença, seja por imunidade adquirida, morte devido à doença ou outros fatores. Cada modelo pode utilizar um subconjunto destas classes, incluir outras subcategorias dentro destas – como separação por idade e/ou sexo, por exemplo –, sendo fundamental apenas a presença dos suscetíveis e infectantes. O tipo de doença a ser estudada e a escala temporal de interesse é que definem quais classes serão ou não utilizadas na construção de um modelo, sendo usual nomeá-lo utilizando uma sigla dada pela inicial de cada classe, na ordem do fluxo dos agentes. Por exemplo, um modelo que possua apenas as classes suscetível, infectante e removido, no qual os suscetíveis podem passar para a classe dos infectantes e estes podem tornar-se removidos após transcorrido um certo período de infecção, é chamado de modelo SIR (Suscetível-Infectante-Removido). Já um modelo em que não há possibilidade de imunidade e no qual os indivíduos infectantes, após terem se livrado da doença voltam a ser suscetíveis, é chamado de modelo SIS (Suscetível-Infectante-Suscetível).

Além das classes a serem utilizadas, é necessário também definir a forma com que os agentes interagem entre si. Problemas epidemiológicos vêm sendo abordados por diversos autores com diferentes formas de estruturar o processo de contágio entre os agentes. Alguns autores consideram que os contatos podem ser representados por uma rede fixa [3–5], relacionando o surto epidêmico com o limiar de percolação da rede em questão. Outros consideram a população como sendo completamente misturada, sem uma estrutura básica [6–10], onde cada agente possui igual probabilidade de interagir com qualquer outro da população.

O sistema de equações do modelo SIR, como apresentado por Kermack e McKendrick [6], é o principal modelo matemático utilizado como base para a construção de modelos mais complexos das mais variadas formas. A grande maioria dos modelos matemáticos que o utilizam como base preservam a representação do processo de remoção ou recuperação dos indivíduos infectantes através de uma taxa constante relacionada com o tempo médio de infecção, enquanto boa parte dos estudos com simulações numéricas definem um período de infecção fixo e idêntico para todos os indivíduos. Tais

abordagens, embora facilitem os cálculos de análise de estados assintóticos e estabilidade, equivalem a duas considerações extremas a respeito da distribuição do período de infecção. A primeira equivale a considerar que o período de infecção está distribuído na população de forma exponencial e a segunda que ele é descrito por uma distribuição homogênea, o que em geral pode não ser verdade e levar a resultados inconsistentes. Portanto, é de extrema importância adotar um modelo que permita a utilização da distribuição real [11]. De fato, estas duas abordagens já levam a resultados inconsistentes entre si como vimos em trabalhos em que utilizamos tanto simulações quanto integração numérica de equações diferenciais [10, 12, 13].

No Capítulo 2 deste trabalho empregamos equações com atraso para o modelo SIR [7, 14–16], comparando os resultados para diferentes cenários com as simulações equivalentes e com o modelo SIR padrão. Mostramos que se as equações do modelo padrão, que utiliza uma taxa de remoção constante, forem construídas com termos de atraso onde cada indivíduo infectante é removido após permanecer um tempo específico com a doença, a dinâmica entra em acordo com o que se vê nas simulações. Com isto concluímos que as equações do modelo SIR com termos de atraso deveriam ser a maneira mais apropriada para implementar tal modelo. Trabalhos anteriores [15, 17, 18] mostraram que este modelo altera a taxa reprodutiva básica apenas quando há dinâmica vital, i. e., quando levamos em conta a taxa de natalidade e morte na população. Como o estado endêmico está diretamente relacionado a esta taxa, este também só possui valor distinto do modelo padrão quando há dinâmica vital. Neste trabalho mostramos que, embora o estado endêmico e sua estabilidade não se alterem em função de termos distintas distribuições para o tempo de infecção, a dinâmica temporal possui extrema dependência em relação a estas distribuições. Aplicamos esta metodologia para diferentes distribuições do período de infecção, passando pelas clássicas distribuições homogêneas e exponencial, entre outras. Mesmos nestes casos vemos que a concordância entre os resultados obtidos pelo modelo SIR com atraso e as simulações é excelente. Este formalismo é estendido para o modelo SIR com dinâmica vital, onde leva-se em conta o tempo de vida médio da população. Novamente obtém-se ótima concordância entre modelo matemático e simulação numérica.

Já no Capítulo 3, apresento como cada um destes modelos pode ser utilizado para auxiliar no desenvolvimento de políticas de intervenções sanitárias capazes de reduzir o período de infecção dos agentes, e determinar a fração mínima da população que necessita receber tal tratamento para evitar um surto epidêmico ou um estado endêmico. Neste capítulo mostro como as distribuições do tempo de infecção influenciam na fração mínima a ser tratada para evitar ou conter um surto epidêmico, destacando como a utilização da distribuição inadequada pode levar a estimativas que são insuficientes para atingir este objetivo.

No Capítulo 4 estudamos o modelo Suscetível-Infectante-Recuperado-

Suscetível (SIRS), no qual a imunidade adquirida após livrar-se da enfermidade é apenas temporária. Ou seja, uma vez que um agente ingressa no estado recuperado, ele permanece imune à doença por um período característico τ_r , após o qual o agente volta ao estado suscetível. Este modelo possui a estrutura fundamental que nos permite estudar, teoricamente, a evolução temporal de doenças como febre tifoide, cólera, e demais doenças que possuam esta dinâmica cíclica em que os indivíduos podem ir de infectantes para recuperados e de recuperados para suscetíveis novamente. Buscamos entender como a natureza destas doenças pode levar a surtos epidêmicos periódicos na população, uma vez que a simples natureza cíclica de sua evolução individual não garante estados endêmicos oscilatórios como é o caso da gonorreia, por exemplo [19, 20]. Até mesmo surtos de gripe podem ser analisados com este formalismo. De fato, uma mutação do vírus que seja suficiente para driblar a imunidade adquirida por um agente infectado em um determinado ano ocorre com tal rapidez que, na prática, podemos representar como se os surtos sazonais fossem causados por uma única variante cuja imunidade conferida àqueles indivíduos que forem infectados é apenas temporária. Aplicamos ao modelo SIRS a mesma técnica aplicada ao modelo SIR para introduzirmos as distribuições dos períodos de infecção e de imunidade para podermos estudar a influência destas na dinâmica. Ao afinal do capítulo apresentamos resultados da aplicação deste modelo com parâmetros referentes a gripe e o resultado obtido é consistente com o que vemos no caso real. A grande questão por trás destas doenças cíclicas, que é saber qual ou quais são os ingredientes que levam a este comportamento periódico, encontra-se em aberto. Esta dinâmica é fruto de causas externas, como por exemplo as estações do ano? Ou é possível obter tal dinâmica apenas através das características naturais da doença? Sabe-se que diversos fatores podem levar a este estado em modelos epidemiológicos como forçadores sazonais [21], dinâmicas estocásticas, rede de contatos complexa [22], etc. Neste trabalho procuramos por este comportamento sem colocar heterogeneidades no meio em que a doença se propaga, mas sim diretamente em seus parâmetros temporais, a exemplo do que foi feito com o modelo SIR. Diversos autores [23–25] já haviam demonstrado que a introdução de distribuições não exponenciais podem gerar estados endêmicos oscilatórios no modelo SIRS. Aqui fizemos uma análise detalhada do papel destas distribuições no surgimento deste efeito, apresentando a dependência da região oscilatória no espaço de parâmetros e do período das oscilações em relação à largura destas distribuições.

Nestes capítulos mostramos o papel fundamental exercido pela forma da distribuição dos tempos característicos da evolução de uma doença, papel este que é muitas vezes negligenciado em favor de heterogeneidades em outros fatores. É importante ressaltar que estes tempos característicos podem ser alterados via intervenção humana, seja através de melhorias na saúde pública, desenvolvimento de drogas para redução do tempo em que um in-

divíduo permanece infectante ou imune ou até mesmo via campanhas de conscientização da necessidade de isolar indivíduos infectados. Como apresentado no Cap. 3, saber a forma da distribuição é fundamental para determinar a fração da população que deve ser atingida por tais medidas para que elas tenham o efeito desejado. Vale lembrar que em 2009, quando o mundo se viu novamente atacado por uma variação da gripe tipo A, batizada H1N1 e popularmente rotulada de “gripe suína”, diversos países adotaram como principal medida justamente a veiculação massiva de pedidos para que qualquer pessoa que apresentasse sintomas relacionados a esta enfermidade evitasse o contato com pessoas saudáveis. Assim, por exemplo, as escolas solicitaram que os alunos com tais sintomas não fossem levados à classe, procurando fazer repouso em casa ou em hospitais a fim de tentar controlar a propagação. Do ponto de vista de modelagem epidemiológica, tal medida nada mais é do que a passagem destes indivíduos do grupo dos infectantes para o grupo dos removidos, uma vez que eles deixam de transmitir a doença. O resultado prático é, então, uma redução no tempo em que uma pessoa permanece no grupo dos infectantes. Tal medida, juntamente com a proibição temporária de eventos que gerassem grandes aglomerações como partidas de futebol e o fechamento temporário de escolas, reduzindo a probabilidade de transmissão, provou-se muito eficaz no México, por exemplo.

Finalmente, no Capítulo 5 apresentamos um estudo do impacto da mobilidade dos agentes na transmissão. Buscamos entender como a velocidade com a qual os agentes movem-se e o raio de interação de cada agente influenciam no estado estacionário. Neste modelo, diferentemente daqueles estudados nos capítulos anteriores, a população está distribuída em uma área bidimensional e, a cada instante, cada agente pode interagir somente com aqueles que estejam na sua vizinhança, que é definida através da distância entre os agentes. Desta forma, não é possível que qualquer indivíduo possa interagir com qualquer outro em todos os instantes. Por outro lado, os indivíduos se movem nesta superfície de maneira determinística, com uma dada velocidade, de maneira que a sua vizinhança está constantemente sujeita à alteração. Deste modo, o que temos é um modelo que, do ponto de vista da interação, apresenta uma estrutura intermediária entre os modelos de campo médio (como os apresentados nos capítulos anteriores) e os modelos que utilizam uma rede de interação fixa.

No Apêndice A apresento o cálculo analítico dos estados estacionários de cada um dos modelos matemáticos apresentados e a estabilidade linear dos mesmos. A discretização dos sistemas de equações destes modelos, utilizadas para o cálculo numérico dos mesmos é apresentada no Apêndice B.

Capítulo 2

Modelos SIR

Neste capítulo serão apresentados os modelos matemáticos com os quais trabalhamos, o modelo SIR padrão e o modelo SIR com período de infecção distribuído, com e sem dinâmica vital, estudando suas evoluções temporais, estados de equilíbrio e estabilidade dos mesmos, a implementação de uma simulação numérica do modelo SIR feita em linguagem FORTRAN, traçando comparações entre os resultados apresentados por cada uma destas abordagens.

2.1 Modelo SIR padrão

O modelo SIR originalmente proposto por Kermack e McKendrick [6] considera uma população de N indivíduos dividida em três classes distintas:

- *Suscetíveis* (S): aqueles que podem contrair a doença;
- *Infectantes* (I): os que contraíram a doença e têm capacidade de transmití-la;
- *Removidos* (R): aqueles que possuem imunidade ou foram de alguma forma isolados da população de maneira que não podem nem contrair nem transmitir a enfermidade.

Cada indivíduo possui a mesma probabilidade de interagir com qualquer outro, sendo que a população é tida como constante $N = S + I + R$. A dinâmica é esquematicamente representada por:

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

Um agente suscetível, em contato com um infectante, possui uma probabilidade β por unidade de tempo de contrair a doença, enquanto os infectantes permanecem com a doença por um período médio τ até adquirirem imunidade, passando então para o grupo dos removidos. Como a probabilidade de

interação é idêntica para todos os indivíduos, a probabilidade de um agente suscetível contrair a doença, por unidade de tempo, é dada por $\beta I/N$. Com estas premissas, Kermack e McKendrick construíram o seguinte sistema de equações diferenciais para modelar a dinâmica de propagação de uma doença infecciosa:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I \frac{S}{N} \quad (2.1a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta I \frac{S}{N} - \frac{I}{\tau} \quad (2.1b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \frac{I}{\tau} \quad (2.1c)$$

De fato, a dinâmica depende apenas do produto $\rho = \beta\tau$ que governa a evolução do sistema e o pico de infecção. Qualquer combinação entre os parâmetros do modelo que apresentem o mesmo valor de ρ representa o mesmo problema num sistema de equações adimensional. Definindo o conjunto de variáveis intensivas:

$$s \equiv \frac{S}{N}, \quad i \equiv \frac{I}{N}, \quad r \equiv \frac{R}{N}, \quad t' \equiv \frac{t}{\tau} \quad (2.2)$$

podemos reescrever o modelo SIR padrão em forma adimensional

$$\frac{ds}{dt'} = -\rho si \quad (2.3a)$$

$$\frac{di}{dt'} = \rho si - i \quad (2.3b)$$

$$\frac{dr}{dt'} = i \quad (2.3c)$$

A grande questão por trás dos modelos matemáticos para o estudo de epidemias é saber se, tendo uma certa população de indivíduos sadios, o aparecimento de uma fração de infectantes irá ou não propagar a doença. Ou seja, dados $s(0), i(0)$, quais as condições para termos $\frac{di}{dt} \gtrless 0$? Pelas Eqs.(2.3) vemos que

$$\left. \frac{di}{dt} \right|_{t=0} \gtrless 0 \Leftrightarrow \rho s(0) \gtrless 1 \quad (2.4)$$

ρ é definido pelos epidemiólogos como a taxa reprodutiva básica ¹ R_0 , que representa o número médio de casos secundários de uma infecção quando um único infectante é introduzido numa população de suscetíveis. Para $s(0) \approx 1, i(0) \approx 0$ temos que o limiar epidêmico, definido como o valor a partir do qual a doença irá se propagar, é:

$$R_0 = \rho > 1 \quad (2.5)$$

¹basic reproductive number

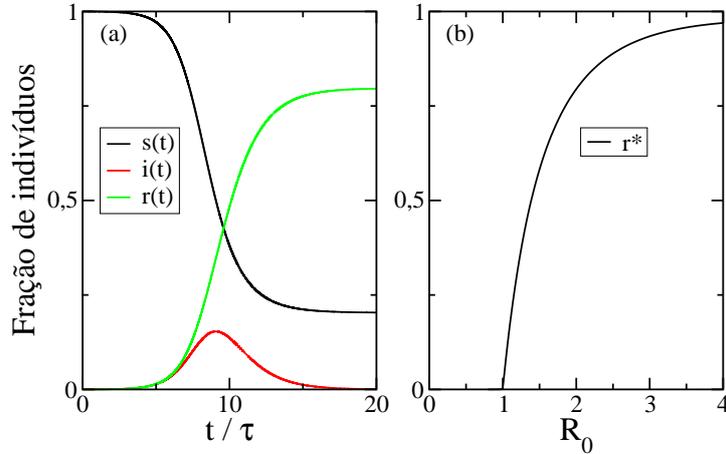


Figura 2.1: Evolução temporal do modelo SIR padrão com $\rho = 2$, $i(0) = 10^{-4}$, $r(0) = 0$ (a) e fração assintótica de removidos em função da taxa reprodutiva básica $R_0 = \rho$ (b).

Quando esta condição é satisfeita, o estado de equilíbrio é dado por

$$\left(s^* = 1 - r^*, i^* = 0, r^* + e^{-r^*\rho} = 1 \right) \quad (2.6)$$

(ver A.1), sendo r^*, i^* os valores assintóticos da fração de indivíduos removidos e infectantes, respectivamente. A Fig.2.1 mostra uma evolução típica para $\rho > 1$ e a prevalência em função de ρ , *i.e.*, o número assintótico de removidos. Fazendo uma analogia, o modelo SIR está para a teoria de propagação de doenças como o oscilador harmônico está para a mecânica, servindo de base fundamental para a construção de modelos matemáticos. Este modelo, como apresentado nas Eqs.(2.1), foi, e continua sendo, muito utilizado para fitar curvas de infecção, como os famosos exemplos citados no livro do Murray [26], como a *Epidemia de Peste em Bombaim*², estudada por Kermack-McKendrick, a *Epidemia de Influenza em um Internato Inglês*³, ou a *Epidemia de Peste no Vilarejo Eyam*⁴, estudada por Raggett. Porém, como todo modelo simplificado, embora forneça um excelente marco de referência teórico (permitindo definir quantidades como a taxa reprodutiva básica, por exemplo), o modelo SIR apresenta varias limitações quando se pretende aplica-lo a situações do mundo real. Dentre essas limitações abordaremos aqui a referente a representação das distribuições de tempos de infecção.

²Bombay Plague Epidemic

³Influenza Epidemic in an English Boarding School

⁴Eyam Village Plague Epidemic

2.2 Simulação numérica do modelo SIR

De modo geral, simulações numéricas podem ser vistas como experimentos virtuais. Para estudos de epidemias esta ferramenta se torna ainda mais importante, uma vez que não seria correto conduzir experimentos reais para estudar a propagação de uma doença, e encontrar casos reais com ambientes suficientemente controlados não é uma tarefa simples. Com a utilização de simulações computacionais podemos criar casos específicos de epidemias nos quais, diferentemente dos casos reais, temos total conhecimento sobre os parâmetros que regem o processo de contágio. Portanto, simulações são ferramentas preciosas para testar modelos teóricos e será utilizada aqui com este objetivo. A simulação é montada da seguinte forma: toma-se N agentes, todos suscetíveis com exceção de alguns poucos indivíduos que são tidos como infectantes, ou seja, em $t = 0$ temos $S(0) = N - I(0)$. Daí em diante, a cada passo de tempo e para cada indivíduo escolhemos um outro de maneira aleatória para formar pares de interação temporários. Nos pares em que tivermos um agente infectante e um suscetível a doença é transmitida com probabilidade β . Uma vez infectante, o agente permanecerá neste estado por um período específico τ_i , onde i é o índice individual. Este procedimento é repetido até um certo tempo pré-determinado ou até que não haja mais nenhum agente infectante. Os valores τ_i são atribuídos para cada indivíduo com base em uma distribuição de probabilidades $P(\tau)$ pré-definida. O exemplo mais simples é uma distribuição delta $P(\tau) = \delta(\tau - \tau_0)$, onde temos uma população homogênea, i.e., todos os indivíduos permanecem exatamente o mesmo tempo τ_0 com a doença. A Fig.2.2 mostra a evolução temporal do número de infectantes comparando as equações do modelo SIR padrão e as simulações utilizando uma distribuição delta e o mesmo valor de τ e β nos dois casos. Como se pode ver, a diferença entre as duas curvas é gritante. Esta diferença é de se esperar uma vez que o termo de remoção do sistema de equações apresentado é equivalente a uma distribuição exponencial do período de infecção na população, enquanto que nas simulações com população homogênea todos os indivíduos permanecem o mesmo tempo τ com a infecção, nem mais, nem menos. Mas como podemos ver pelo gráfico, esta diferença não pode ser desprezada se estivermos interessados não apenas no limiar epidêmico mas também na evolução temporal da propagação de uma doença. Portanto, se quisermos ter um quadro representativo da evolução temporal, devemos utilizar um modelo que permita especificar a distribuição populacional do período de infecção e não utilize apenas uma distribuição específica, como a exponencial no caso do modelo padrão. É aí que entra o modelo que será apresentado na próxima seção.

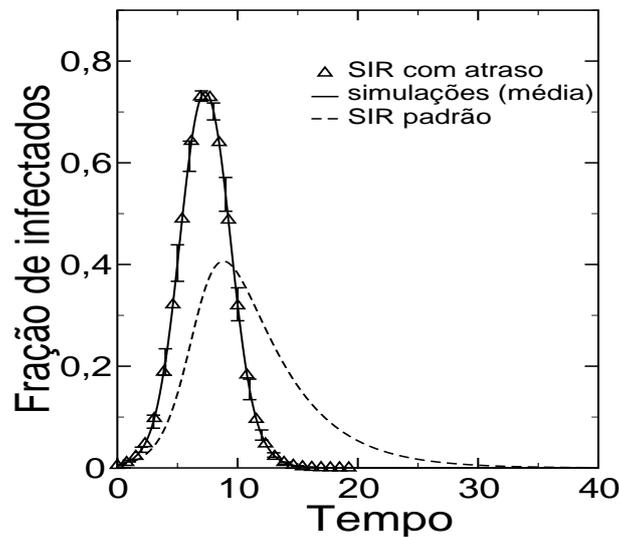


Figura 2.2: Evolução temporal de uma infecção pelo modelo SIR padrão e por simulação com $\tau = 4$, em uma população com $N = 10000$, $I(0) = 50$, $\rho = 4$

2.3 Modelo SIR com período de infecção distribuído

Esta versão do modelo SIR foi apresentada em vários trabalhos anteriores ([7], [14], [15]), principalmente na sua representação integro-diferencial. No entanto, as discussões em torno deste modelo foram apenas teóricas sem haver comparação sistemática com o modelo padrão (com taxa de remoção constante) ou aplicado a casos reais. Comumente se crê que os resultados obtidos com este modelo em geral não apresentam diferenças significativas em relação ao modelo padrão sem dinâmica vital. Anderson e May [9] definem a abordagem com taxa de remoção constante (aqui chamado SIR padrão) como *recuperação Tipo A* e a utilização de um intervalo específico para a remoção (aqui chamado SIR com atraso), de *recuperação Tipo B*. Citando-os : “Hoppensteadt, Grossman and others have shown that—with exceptions in a few situations—there is not much difference between results obtained using what henceforth call *Type A recovery* and those with *Type B recovery*”⁵. Após apresentar a formulação do modelo, mostrarei que em muitas situações os resultados obtidos com estes modelos apresentam diferenças significativas no que diz respeito à evolução temporal da epidemia. Nesta versão do modelo SIR, atribui-se de maneira aleatória valores específicos para o período de infecção para cada membro da população, de acordo

⁵Tradução livre: Hoppensteadt, Grossman e outros mostraram que—exceto em algumas situações—não há grande diferença entre os resultados obtidos usando a daqui em diante chamada recuperação Tipo A e aqueles com a recuperação Tipo B.

com uma dada função distribuição $P(\tau)$. Sendo assim, em média, temos que o número de indivíduos N_j cujo período de infecção é τ_j é dado por:

$$N_j = P(\tau_j)N, j = 1, \dots, n_g \quad (2.7)$$

onde n_g é o número de grupos em que a população se subdivide, podendo variar de 1 (população homogênea) até N (população completamente heterogênea). O índice j nas classes s e i indicam os indivíduos destas classes com $\tau = \tau_j$. Note que, como estamos distribuindo estes valores de maneira aleatória, para uma dada função distribuição pré-definida, a cada realização deste modelo estaremos construindo uma distribuição populacional distinta, semelhante àquela pré-definida. A média destas distribuições, sobre um conjunto suficientemente grande de realizações, será idêntica à função escolhida. O conjunto de equações para este modelo é

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si \quad (2.8a)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \sum_{j=1}^{n_g} [\Theta(t - \tau_j)\beta s_j(t - \tau_j)i(t - \tau_j) + \delta(t - \tau_j)i_j(0)] \quad (2.8b)$$

$$\frac{dr}{dt} = \sum_{j=1}^{n_g} [\Theta(t - \tau_j)\beta s_j(t - \tau_j)i(t - \tau_j) + \delta(t - \tau_j)i_j(0)] \quad (2.8c)$$

$$\sum_{j=1}^{n_g} (s_j + i_j) + r = 1$$

O termo $\delta(t - \tau_j)i_j(0)$ ($\delta(t)$ é a delta de Dirac) é necessário para levar em conta os indivíduos infectantes que foram introduzidos na população em $t = 0$ que possuem período de infecção τ_j . É necessário removê-los do grupo dos infectantes ao transcorrer exatamente este período, i.e., em $t = \tau_j$. Da mesma forma precisamos inserir as funções degrau $\Theta(t - \tau_j)$ porque não há remoção antes de haver transcorrido o período de infecção de cada um dos subgrupos. Neste modelo, a taxa reprodutiva básica é definida por $R_0 = \rho \equiv \beta\tau_m$, onde τ_m é o valor médio de τ . Este modelo possui o mesmo atrator do modelo SIR padrão e o valor assintótico r^* possui a mesma dependência em ρ . Independentemente do tipo de distribuição do período de infecção, o número total de indivíduos removidos é determinado pelo valor médio desta distribuição, como mostrado em [18]. Na Fig.2.3 temos a evolução temporal do número de infectantes através das equações com atraso considerando três cenários com populações homogêneas com $\tau = 1, 2, 4$ dias e β escolhido de tal forma que todas elas tenham o mesmo valor de ρ . No detalhe vê-se que este modelo também preserva a invariância apresentada pelo modelo padrão quando dividimos a escala temporal por τ . No entanto, a dinâmica temporal depende fortemente da distribuição utilizada, sendo igual

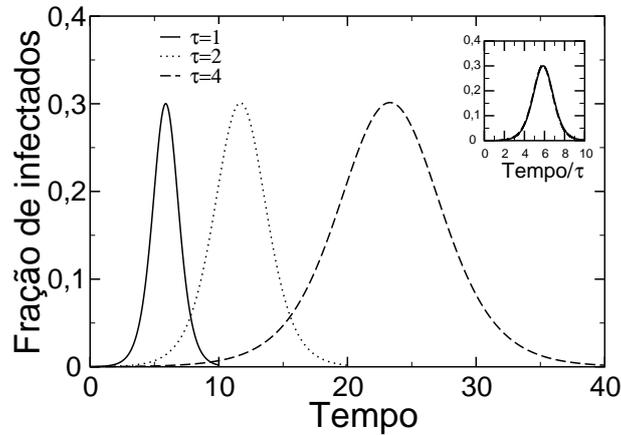


Figura 2.3: Evolução temporal do modelo SIR com atraso, $\rho = 2$, $i(0) = 10^{-4}$, $r(0) = 0$ e $\tau = 1$ (linha cheia), 2 (linha pontilhada) e 4 (linha tracejada). No detalhe, escala temporal dividida por τ

ao resultado apresentado no modelo padrão apenas quando a distribuição for exponencial. Neste caso, a média sobre várias integrações da equação com atraso possui uma evolução praticamente idêntica ao que se vê no modelo padrão (Fig.2.4). Mas, mesmo neste caso, com a utilização explícita da distribuição temos diversos possíveis cenários para um mesmo valor de ρ , pois cada realização pode gerar uma evolução temporal distinta tendo apenas a média delas um valor bem determinado, diferentemente do modelo padrão em que, uma vez definido ρ , existe apenas uma solução possível. Isto é muito importante do ponto de vista de predição e captura de dados reais, pois podemos gerar uma distribuição de probabilidades da prevalência de um surto epidêmico para cada valor de ρ , i.e., a probabilidade de obter um determinado valor r^* em função de ρ (Fig.2.5).

Exemplos

Aqui apresento alguns exemplos aplicados à populações heterogêneas, onde cada indivíduo j possui um período de infecção específico τ_j obtido a partir de uma distribuição de probabilidades $P(\tau)$. Para podermos comparar os resultados com os do modelo padrão, iremos construir estas distribuições de modo que a média de cada uma delas seja igual à taxa de remoção do modelo padrão, i.e. $\tau_m = \tau$. Buscando apresentar diferentes cenários, veremos aqui exemplos de aplicação com as seguintes distribuições: duas deltas, uniforme, Gaussiana e exponencial.

Nas Figs.2.6(a-d) temos a comparação destes quatro casos com as simulações utilizando as mesmas distribuições e com o modelo padrão. Vê-se que a concordância entre o modelo com atraso e as simulações é excelente. Aqui fica clara a influência da distribuição na evolução temporal da epide-

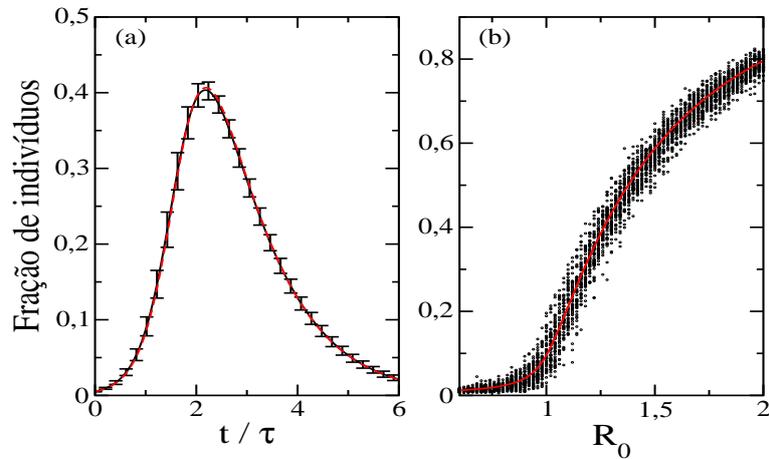


Figura 2.4: (a) Evolução temporal de uma infecção em uma população com $\rho = 4$, $i(0) = 5 \times 10^{-3}$, $r(0) = 0$. Comparação entre o modelo SIR padrão com $\tau = 3$ (linha vermelha) e a média sobre 50 realizações do modelo SIR com atraso utilizando uma distribuição exponencial com média $\tau_m = 3$ (linha preta). (b) Número assintótico de removidos no modelo SIR padrão (linha vermelha) e em 50 realizações do modelo SIR com atraso com distribuição exponencial (círculos)

mia, pois mesmo tendo o mesmo valor médio cada uma das curvas apresenta uma evolução distinta. Enquanto na distribuição homogênea (delta), cujo desvio padrão é $\sigma = 0$, temos um pico de infecção alto seguido de um rápido declínio (Fig.2.3), com uma distribuição exponencial ($\sigma = \tau_m = 2$) vemos um pico menor com uma cauda longa. Entre elas temos a Gaussiana ($\sigma = 1$) e a uniforme ($\sigma \approx 2.3$) com a Gaussiana tendo um pico mais elevado (0.7 contra 0.6) e uma cauda levemente mais curta. O caso dos dois grupos bem definidos (Fig.2.6a), descrito por duas deltas, mostra que é possível encontrar uma evolução completamente distinta, onde um declínio inicial é seguido por um platô devido ao fato de termos uma distribuição bimodal para o período de infecção. Esta situação, que não é irreal, é impossível de ser obtida através do modelo padrão, pois uma distribuição exponencial não consegue gerar este tipo de comportamento. Este resultado é extremamente relevante pois, como já dito, existe uma crença de que a única quantidade de interesse é a média da distribuição; tanto que muitos modelos mais avançados, com diferentes classes e heterogeneidades, partem deste princípio. Sendo assim, concluímos que a utilização do modelo com atraso se justifica, pois podemos não somente utilizar a distribuição conhecida como podemos também tentar encontrar esta distribuição, quando não a conhecemos, comparando com dados reais da evolução.

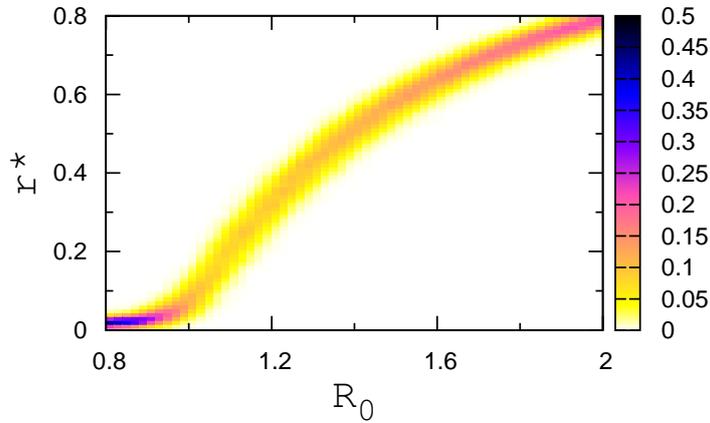


Figura 2.5: Probabilidade de prevalência em função da taxa reprodutiva básica $R_0 = \rho$, calculada com base em 1000 realizações do modelo SIR com atraso, utilizando uma distribuição exponencial com $\tau_m = 5$, e valores iniciais $i(0) = 5 \times 10^{-3}$, $r(0) = 0$, $N = 1000$. Escala de cores representa a probabilidade.

2.4 Modelos com dinâmica vital

Quando se estuda doenças em que a evolução temporal escala com a expectativa de vida do hospedeiro, o ciclo vital deste deve ser levado em conta na construção do modelo. Kermack e McKendrick também construíram um modelo para este caso, modificando as Eqs.2.1 [27]. Definindo $1/\tau_v$ como a taxa de mortalidade, sendo τ_v a expectativa de vida média, μ como a taxa de nascimento e considerando $\mu = 1/\tau_v$ por simplicidade e para fins de estudos de estabilidade, veremos como podemos reescrever as equações apresentadas nas Seções 2.1 e 2.3 para incorporar a dinâmica vital, supondo que todos os indivíduos nascem imunes e que a taxa de mortalidade não se altera em função da doença.

2.4.1 Modelo SIR padrão

Com as considerações acima, o conjunto de equações do modelo SIR padrão com dinâmica vital é:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(1 - s) \quad (2.9a)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \frac{i}{\tau} - \mu i \quad (2.9b)$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{i}{\tau} - \mu r \quad (2.9c)$$

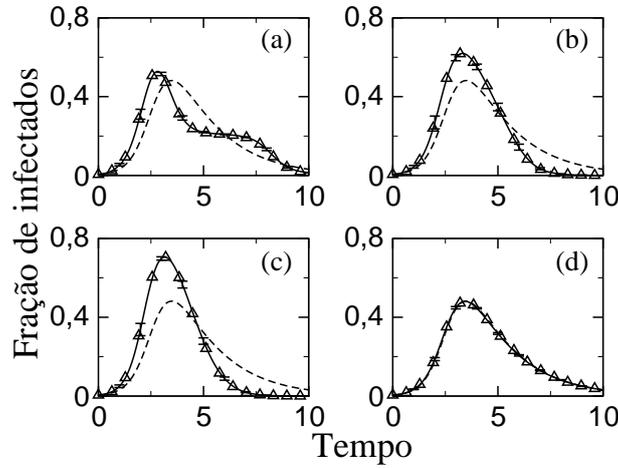


Figura 2.6: Evolução temporal de uma epidemia em uma população com $N = 10000$, $I(0) = 50$, $\rho = 5$. Comparação entre modelo SIR padrão (linha tracejada), média entre 100 realizações do modelo SIR com atraso (triângulo) e simulações (linha cheia) utilizando as distribuições (a): duas deltas ($\tau_1 = 1$, $\tau_2 = 6$, sendo 80% da população com τ_1), (b): uniforme $0 < \tau < 4$, (c): Gaussiana com desvio $\sigma = 1$, e (d): exponencial. Todas com a mesma média $\tau_m = 2$. As barras de erro, quando apreciáveis, são das simulações. Para o modelo SIR com atraso elas são ainda menores e por isso omitidas.

O ponto fixo endêmico, i.e. com $i^* > 0$, é dado por:

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\rho^{-1}, \frac{1}{\beta\tau_v}(\rho - 1), \frac{1}{\beta\tau}(\rho - 1) \right) \quad (2.10)$$

que é biologicamente aceitável e estável $\Leftrightarrow \rho \geq 1$ (ver A.3), onde $\rho \equiv \frac{\beta}{\mu+1/\tau}$ é a taxa reprodutiva básica R_0 para este sistema. Diferentemente do caso sem dinâmica vital, neste modelo existe um estado endêmico em função da constante renovação dos indivíduos suscetíveis, o que permite a manutenção de uma fração de suscetíveis capaz de manter a ocorrência da doença. No modelo sem dinâmica vital, como não há esta renovação nos indivíduos suscetíveis, o que ocorre é um esgotamento desta fração mínima após um certo tempo. Como resultado, uma vez que a derivada da fração de infectantes for negativa ela só será nula quando $i(t) = 0$. Note que, para um valor de t qualquer, teremos $di/dt = 0$ se, e somente se:

$$\beta i(t) \left(s(t) - \frac{1}{\rho} \right) = 0 \quad (2.11)$$

Portanto, se $s(t) = 1/\rho$ esta derivada se anula para qualquer valor de $i(t)$. No modelo sem dinâmica vital (equivale a tomar $\mu = 0$), a derivada de $s(t)$ é sempre negativa para $i(t) > 0$, e portanto este não é um ponto fixo pois não

há como manter esta fração mínima de suscetíveis. Tendo dinâmica vital, o fato de haver renovação na fração de suscetíveis faz com que este equilíbrio não apenas seja possível como também estável para $\rho > 1$. Podemos ver também que quando $\mu = 0$ recuperamos o limiar do modelo sem dinâmica vital, pois

$$\rho = \beta\tau \frac{1}{1 + \tau/\tau_v} \quad (2.12)$$

e, como $\tau_v \gg \tau$ ($\mu \rightarrow 0$), teremos

$$\Rightarrow \rho \rightarrow \beta\tau \quad (2.13)$$

2.4.2 Modelo SIR com período de infecção distribuído

Já no modelo com atraso, primeiramente temos que reescrever o termo correspondente à remoção para passem da classe dos infectantes para a classe dos removidos apenas aqueles indivíduos que tenham sobrevivido durante o período de infecção. Isto é, temos que descontar do termo original aqueles indivíduos que morreram enquanto infectantes.

A probabilidade de sobreviver um período t , sabendo que a taxa de mortalidade é μ , pode ser escrita como

$$(1 - \mu dt)^{t/dt} . \quad (2.14)$$

Tomando o limite $dt \rightarrow 0$, temos então que esta probabilidade é dada pela exponencial

$$e^{-\mu t} . \quad (2.15)$$

Multiplicando o termo de remoção por esta exponencial, calculada em $t = \tau$, estaremos passando do grupo dos infectantes para o grupo dos removidos apenas aqueles indivíduos que permaneceram vivos durante todo o seu período de infecção. Se a distribuição populacional deste período puder ser escrita através de uma função $p(\tau)$, as equações do modelo podem ser escritas da seguinte forma integro-diferencial:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(1 - s) \quad (2.16a)$$

$$\begin{aligned} \frac{di}{dt} &= \beta si - \int_0^t [\Theta(t - \tau)\beta s(t - \tau)i(t - \tau) + \delta(t - \tau)i(0)] \\ &\times e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau - \mu i \end{aligned} \quad (2.16b)$$

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \int_0^t [\Theta(t - \tau)\beta s(t - \tau)i(t - \tau) + \delta(t - \tau)i(0)] \\ &\times e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau - \mu r \end{aligned} \quad (2.16c)$$

O estado endêmico correspondente é dado por:

$$s^* = \frac{1}{\beta\tau_v} \left(1 - \int_0^\infty e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau \right)^{-1} \quad (2.17a)$$

$$i^* = \frac{1}{\beta\tau_v} \left(\frac{1}{s^*} - 1 \right) \quad (2.17b)$$

$$r^* = (1 - s^*) \int_0^\infty e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau \quad (2.17c)$$

Definindo

$$\rho_d \equiv \beta\tau_v \left(1 - \int_0^\infty e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau \right) \quad (2.18)$$

podemos reescrever o estado endêmico de forma muito similar ao modelo padrão:

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\rho_d^{-1}, \frac{1}{\beta\tau_v} (\rho_d - 1), (1 - \rho_d^{-1}) \left(1 - \frac{\rho_d}{\beta\tau_v} \right) \right) \quad (2.19)$$

Novamente, o estado endêmico é válido e estável para $\rho_d > 1$ (A.4)

Olhando para a definição de ρ_d (Eq.2.18) vemos como a condição acima se relaciona com os parâmetros do modelo e que ela representa a taxa reprodutiva básica R_0 , deixando explícito que o limiar epidêmico depende da distribuição do período de infecção, pois:

$$\rho_d > 1 \Leftrightarrow \beta\tau_v \left(1 - \int_0^\infty e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau \right) > 1 \quad (2.20)$$

De fato, a taxa reprodutiva básica depende do número médio de indivíduos que podem ser infectados por um único agente durante o tempo de vida médio, $\beta\tau_v$, multiplicado pela fração média de indivíduos que podem sobreviver por um tempo maior do que o seu período de infecção $1 - \int_0^\infty e^{-\mu\tau} p(\tau) d\tau$, i.e., aqueles que podem passar a doença adiante. Em geral este valor é distinto do limiar das Eqs.(2.9). A seguir veremos dois casos como exemplo. Podemos notar também que, assim como o modelo padrão, quando temos $\tau_v \gg \langle \tau \rangle$ ou $\mu = 0$, $R_0 = \rho_d$ tende ao valor do modelo sem dinâmica vital:

$$\begin{aligned} \rho_d &= \beta\tau_v \left(1 - \int_0^\infty e^{-\tau/\tau_v} p(\tau) d\tau \right) \\ \rho_d &\approx \beta\tau_v \left[1 - \int_0^\infty \left(1 - \frac{\tau}{\tau_v} \right) p(\tau) d\tau \right] \\ \rho_d &\rightarrow \beta\tau_m, \tau_m \equiv \langle \tau \rangle \end{aligned} \quad (2.21)$$

Além disto, podemos ver também que para $\mu\tau \rightarrow \infty$ o limiar é $\beta\tau_v$. O que é de se esperar pois $\tau \gg \tau_v$ é equivalente a um modelo SIS onde a expectativa de vida acaba fazendo o papel do período de infecção, pois os

agentes infectantes morrem antes de se tornarem imunes. Como todos os indivíduos nascem suscetíveis, $dN/dt = 0$ e os indivíduos infectantes não passam pelo grupo dos removidos, o que temos é a passagem direta de I para S com tempo médio dado por τ_v .

Distribuição homogênea

Se todos os indivíduos da população, quando infectantes, permanecem com a doença por um período exatamente igual a τ , a distribuição do período de infecção é dado por uma função delta, $p(\tau') = \delta(\tau' - \tau)$, e a taxa de reprodução crítica é dada pela expressão:

$$\rho_d = \beta\tau_v (1 - e^{-\mu\tau}) = 1, \quad (2.22)$$

onde $1 - e^{-\mu\tau}$ representa justamente o número de indivíduos que permanecem vivos por um período maior do que o período de infecção. Tomando, por ex., $\tau_v = 2\tau$, teríamos como limiar:

$$\begin{aligned} \rho_d &= 1 \\ 2\beta\tau(1 - e^{-1/2}) &= 1 \\ \beta\tau &\approx 1,27 \end{aligned} \quad (2.23)$$

Distribuição exponencial

Foi mostrado na Seção 2.3 que o modelo SIR com atraso é equivalente ao modelo de Kermack-McKendrick com período de infecção médio τ quando a distribuição é dada por uma exponencial:

$$p(\tau') = \frac{1}{\tau} e^{-\tau'/\tau} \quad (2.24)$$

O mesmo ocorre com a versão com dinâmica vital. O parâmetro ρ_d para a distribuição acima fica:

$$\rho_d = \beta\tau_v \left(1 - \frac{1}{\tau} \int_0^\infty e^{-(\mu+1/\tau)\tau'} d\tau' \right) = \beta\tau_v \left(\frac{\tau}{\tau + \tau_v} \right) \quad (2.25)$$

que é exatamente o limiar para o modelo SIR padrão com dinâmica vital apresentado logo após as Eqs.(2.9). Portanto, embora no caso de distribuições $p(\tau)$ arbitrárias tanto o estado endêmico como o limiar epidêmico sejam distintos daqueles apresentados no modelo SIR padrão com dinâmica vital, eles coincidem quando a distribuição for exponencial, como esperado. Afim de comparar com a distribuição homogênea para termos uma ideia do impacto da distribuição no limiar, tomamos o mesmo exemplo $\tau_v = 2\tau$:

$$\beta\tau = 1,5 \quad (2.26)$$

De fato, a distribuição exponencial sempre irá apresentar uma taxa reprodutiva básica ρ_d menor do que a distribuição homogênea, pois a razão entre elas é:

$$\frac{\rho_{d-\text{delta}}}{\rho_{d-\text{exp}}} = (1 - e^{-\mu\tau}) \left(1 + \frac{1}{\mu\tau}\right) \quad (2.27)$$

Esta fração é idêntica a 1 quando $\mu = 0$ e tende à unidade para $\tau_v \gg \tau$ (ambas situações que equivalem ao modelo sem dinâmica vital) e para $\mu\tau \rightarrow \infty$, quando ambas distribuições levam à um limiar dado por $\beta\tau_v$. Fora destes extremos, esta razão é sempre maior do que um, pois:

$$\begin{aligned} (1 - e^{-\mu\tau}) \left(1 + \frac{1}{\mu\tau}\right) &> 1 \Leftrightarrow \\ 1 + \frac{1}{\mu\tau} &> \frac{e^{\mu\tau}}{e^{\mu\tau} - 1} \Leftrightarrow \\ e^{\mu\tau} - 1 + \frac{e^{\mu\tau}}{\mu\tau} - \frac{1}{\mu\tau} &> e^{\mu\tau} \Leftrightarrow \\ \frac{e^{\mu\tau}}{\mu\tau} &> 1 + \frac{1}{\mu\tau} \Leftrightarrow \\ e^{\mu\tau} &> \mu\tau + 1 \end{aligned} \quad (2.28)$$

como esta relação é satisfeita para quaisquer valores de μ , τ fora dos extremos citados, então a taxa reprodutiva básica com distribuição homogênea será sempre maior do que com distribuição exponencial e, portanto, o estado endêmico também será pois $i^* \propto \rho_d$ (Eq.2.19). Isto implica que, quanto mais estreita for a distribuição do período de infecção de uma dada doença, mais propícia a atingir um estado endêmico ela será. Por outro lado, isto mostra que o alargamento da distribuição, mesmo não alterando o valor médio, já leva a uma diminuição no estado endêmico. Outra maneira de analisar este resultado é notar que, tendo os mesmos valores τ e τ_v , quanto mais larga for a distribuição, maior deverá ser a probabilidade de transmissão β para que tenhamos um surto que leve a um estado endêmico. Estes resultados são de extrema importância para políticas de saúde pública. Na Fig.(2.7) vê-se a distinção entre o estado endêmico para estes dois casos e que novamente os resultados apresentados pelo modelo com atraso coincidem com as simulações nos dois casos.

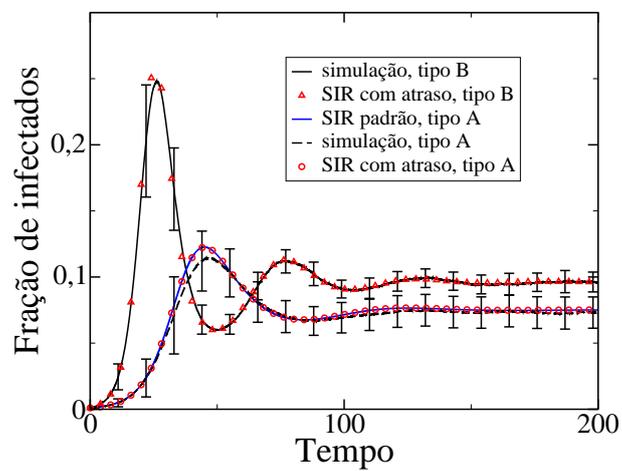


Figura 2.7: Evolução temporal de uma epidemia tipo SIR com dinâmica vital. Comparação entre distribuição do período de infecção dado por uma delta (*tipo B*) e por uma exponencial (*tipo A*). Parâmetros utilizados: $\beta = 0.4$, $\tau_m = 5$, $\tau_v = 20$ e $i(0) = 10^{-3}$.

Capítulo 3

Estudos de tratamento sanitário nos modelos SIR

Um dos principais interesses – se não o principal – em utilizar modelos matemáticos para estudar a propagação de epidemias é saber não apenas qual é o limiar epidêmico, mas saber como diferentes políticas de saúde podem afetar este limiar de forma que uma população que se encontre em uma situação de surto epidêmico ou de endemia possa erradicar a doença e/ou prevenir um novo surto. Nos modelos apresentados aqui, mostrarei como uma política de intervenção que leve a uma diminuição no tempo médio de infecção pode auxiliar nesta questão e como isto se apresenta em cada um dos modelos. A ideia é saber, dada uma população que esteja em uma situação em que $\rho = \beta\tau_{m_1} > 1$, qual a fração mínima ν da população que deve receber tratamento para que não haja um surto epidêmico. Teríamos, então, uma subdivisão da população em dois grupos:

- $(1 - \nu)N$ indivíduos não tratados: $\langle\tau\rangle = \tau_1$
- νN indivíduos tratados: $\langle\tau\rangle = \tau_2$

A questão então seria encontrar o valor mínimo de ν tal que ρ passe a ser menor do que 1.

3.1 Modelos sem dinâmica vital

No modelo SIR padrão o valor de τ que aparece no termo de remoção dos indivíduos infectantes é tido como o período de infecção médio. Portanto teríamos:

$$\tau = \tau_m = (1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2 \quad (3.1)$$

Já no modelo com atraso, o que muda é a distribuição $p(\tau)$. Definindo $p_1(\tau)$ como a distribuição original, sem tratamento, e $p_2(\tau)$ a distribuição

do período de infecção dos indivíduos submetidos ao tratamento, teríamos então

$$p(\tau) = (1 - \nu)p_1(\tau) + \nu p_2(\tau) \quad (3.2)$$

Em ambos modelos, não havendo dinâmica vital, o limiar ρ é definido em função do valor médio de τ , independente da distribuição. Como $\langle \tau \rangle_i = \tau_i$, $i = 1, 2$, onde $\langle . \rangle_i$ denota média sobre a distribuição $p_i(\tau)$, então a média da nova distribuição populacional do período de infecção é:

$$\langle \tau \rangle = (1 - \nu)\langle \tau \rangle_1 + \nu\langle \tau \rangle_2, \quad (3.3)$$

e, portanto, nos dois modelos o limiar epidêmico é o mesmo (Eq.2.5):

$$\rho = \beta [(1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2] = 1 \quad (3.4)$$

Como a prevenção de um surto epidêmico depende da condição $\rho < 1$, utilizando a igualdade acima podemos determinar a fração ν que garante tal condição:

$$\begin{aligned} \rho &< 1 \Leftrightarrow \\ (1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2 &< \beta^{-1} \\ \nu &> \frac{\tau_1 - \beta^{-1}}{(\tau_1 - \tau_2)} \\ \nu &> \frac{\rho_1 - 1}{\rho_1 - \rho_2} \\ \rho_1 &\equiv \beta\tau_1 \quad , \quad \rho_2 \equiv \beta\tau_2 \end{aligned} \quad (3.5)$$

Logicamente, vemos que a condição que garante $\nu < 1$ é que o período de infecção médio entre os indivíduos sob tratamento seja tal que $\rho_2 < 1$ pois, do contrário, mesmo que toda a população recebesse tratamento, de tal forma que o período de infecção médio de toda a população passaria a ser τ_2 , ainda assim estaríamos acima do limiar epidêmico. Podemos ver também que no caso em que temos $\rho_2 = 0$, que significa que os indivíduos tratados não passam pelo grupo i pois teríamos $\tau_2 = 0$, a fração mínima é

$$\nu = 1 - 1/\rho_1 \quad (3.6)$$

que é justamente o resultado que se obtém para o estudo de aplicação de vacinação no modelo SIR.

3.2 Modelos com dinâmica vital

3.2.1 Modelo SIR padrão

Assim como citado na seção anterior, no modelo padrão o fato de haver uma fração ν da população com período de infecção médio τ_2 é incorporado

no modelo através da mudança no termo de remoção para a nova média populacional, i.e, $\tau \equiv \tau_m = (1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2$. Assim sendo, a estabilidade do estado endêmico dependerá de (ver A.3):

$$\rho \equiv \frac{\beta}{1/\tau_v + 1/\tau} = \frac{\beta}{1/\tau_v + [(1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2]^{-1}}. \quad (3.7)$$

Como já demonstrado, o estado endêmico é instável para $\rho < 1$, o que nos permite calcular a fração ν que garante tal condição:

$$\begin{aligned} \frac{\beta}{1/\tau_v + [(1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2]^{-1}} &< 1 \\ \beta[(1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2] &< \frac{1}{\tau_v}[(1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2] + 1 \\ \nu \left(\beta\tau_2 - \beta\tau_1 - \frac{\tau_2}{\tau_v} + \frac{\tau_1}{\tau_v} \right) &< \frac{\tau_1}{\tau_v} - \beta\tau_1 + \\ \nu(\tau_1 - \tau_2) \left(\frac{1}{\tau_v} - \beta \right) &< \tau_1 \left(\frac{1}{\tau_v} - \beta \right) + 1. \end{aligned} \quad (3.8)$$

Note que, como supomos

$$\rho_1 = \frac{\beta}{1/\tau_v + 1/\tau_1} > 1,$$

então vale que

$$\beta > \frac{1}{\tau_v} + \frac{1}{\tau_1} \quad (3.9)$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{\tau_v} - \beta < -\frac{1}{\tau_1}. \quad (3.10)$$

Sabendo que, por definição, $\tau_1 > 0$, conclui-se que

$$\frac{1}{\tau_v} - \beta < 0. \quad (3.11)$$

Portanto, a equação para a fração mínima de indivíduos sob tratamento pode ser escrita como

$$\nu > \frac{(\beta - 1/\tau_v)\tau_1 - 1}{(\tau_1 - \tau_2)(\beta - 1/\tau_v)}. \quad (3.12)$$

Ou, em termos de ρ_1 :

$$\nu > \frac{(\rho_1 - 1)(\tau_1/\tau_v + 1)}{(\tau_1 - \tau_2)(\beta - 1/\tau_v)}. \quad (3.13)$$

Pela Eq.3.12 vemos que, para que ν seja menor do que 1, é necessário que tenhamos $(\beta - 1/\tau_v)\tau_2 < 1$, o que implica na condição

$$\begin{aligned} \beta - \frac{1}{\tau_v} &< \frac{1}{\tau_2} \\ \frac{\beta}{1/\tau_v + 1/\tau_2} &< 1 \\ \Leftrightarrow \rho_2 &< 1 \end{aligned} \quad (3.14)$$

No caso de programas de vacinação, onde então $\tau_2 = 0$ (o que implica $\rho_2 = 0$) a fração da população a receber a vacina deve ser

$$\nu > 1 - \frac{1}{(\beta - 1/\tau_v)\tau_1} \quad (3.15)$$

Note que para $\tau_v \gg \tau_1$ recuperamos o resultado do modelo sem dinâmica vital.

3.2.2 Modelo SIR com período de infecção distribuído

No modelo com período de infecção distribuído e dinâmica vital, o limiar epidêmico era dado por (Eq.2.18):

$$\rho \equiv \beta\tau_v \left(1 - \int_0^\infty e^{-\tau/\tau_v} p(\tau) d\tau \right) = 1 \quad (3.16)$$

Como citado na Seção 3.1, ao introduzirmos um tratamento na população que leve a uma redução no período de infecção, de fato o que estamos fazendo é modificar a distribuição $p(\tau)$, que passará a ser uma distribuição bimodal

$$p(\tau) = (1 - \nu)p_1(\tau) + \nu p_2(\tau) \quad (3.17)$$

onde $\langle \tau \rangle_1 = \tau_1$ e $\langle \tau \rangle_2 = \tau_2$. Definindo:

$$\langle f(\tau) \rangle_1 \equiv \int_0^\infty f(\tau) p_1(\tau) d\tau \quad (3.18a)$$

$$\langle f(\tau) \rangle_2 \equiv \int_0^\infty f(\tau) p_2(\tau) d\tau \quad (3.18b)$$

podemos escrever o limiar epidêmico como

$$\begin{aligned} \beta\tau_v \left[1 - (1 - \nu)\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1 - \nu\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_2 \right] &= 1 \\ \beta\tau_v \left(1 - \langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1 \right) + \beta\tau_v\nu \left(\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1 - \langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_2 \right) &= 1 \\ \rho_1 - \nu(\rho_1 - \rho_2) &= 1 \end{aligned} \quad (3.19)$$

Como a ideia é diminuir o valor de ρ , podemos ver que necessitamos uma distribuição $p_2(\tau)$ que possua $\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_2 > \langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1$, o que garante $\rho_2 <$

ρ_1 . Com a Eq. 3.19 podemos encontrar então a fração ν que quebra a estabilidade do estado endêmico, tornando estável o estado não-endêmico. Para isto necessitamos $\rho < 1$, o que implica em:

$$\nu > \frac{\rho_1 - 1}{\rho_1 - \rho_2} \quad (3.20)$$

Para que esta fração seja menor do que 1, a segunda condição necessária sobre $p_2(\tau)$ é, logicamente, $\rho_2 < 1$. Note que a expressão para ν (Eq. 3.20) depende de ambas distribuições e que, inclusive, as distribuições original $p_1(\tau)$ e a da população sob tratamento $p_2(\tau)$ sequer necessitam possuir a mesma forma. Podemos ver também que a dependência em relação à taxa de reprodutividade básica da doença é exatamente a mesma que temos para o modelo sem dinâmica vital, o que muda é apenas a forma funcional desta taxa. Veremos a seguir a expressão para esta fração mínima quando as duas distribuições são homogêneas e quando são exponenciais.

No caso de vacinação, teríamos $\rho_2 = 0$. Sendo assim, a fração mínima da população que necessitaria vacinação seria:

$$\nu > 1 - \frac{1}{\rho_1} \quad (3.21)$$

Como nos limites $\mu = 0$ e $\tau_v \gg \tau$ o limiar tende ao valor dado pelo modelo sem dinâmica vital, teremos o mesmo valor para a fração mínima de indivíduos a serem vacinados.

Distribuição homogênea

Supondo que tanto a distribuição original $p_1(\tau)$ quanto a distribuição gerada pelo tratamento $p_2(\tau)$ sejam homogêneas com $\tau_m = \tau_1$ e τ_2 , respectivamente, a nova distribuição populacional do período de infecção seria dada então por

$$p(\tau) = (1 - \nu)\delta(\tau - \tau_1) + \nu\delta(\tau - \tau_2) \quad (3.22)$$

Utilizando a expressão de ρ para a distribuição homogênea (Eq. 2.22), ficamos com:

$$\rho_1 = \beta\tau_v \left(1 - e^{-\tau_1/\tau_v}\right), \quad (3.23)$$

$$\rho_2 = \beta\tau_v \left(1 - e^{-\tau_2/\tau_v}\right). \quad (3.24)$$

Ao aplicarmos na Eq. 3.20, temos:

$$\nu > \frac{1 - e^{-\tau_1/\tau_v} - (\beta\tau_v)^{-1}}{e^{-\tau_2/\tau_v} - e^{-\tau_1/\tau_v}} \quad (3.25)$$

Distribuição exponencial

No caso em que tivermos as duas distribuições descritas por exponenciais, a distribuição populacional passa a ser definida como

$$p(\tau) = (1 - \nu) \frac{e^{-\tau/\tau_1}}{\tau_1} + \nu \frac{e^{-\tau/\tau_2}}{\tau_2} \quad (3.26)$$

Utilizando a expressão para ρ encontrada em Eq. 2.25, ficamos com:

$$\rho_1 = \beta \tau_v \frac{\tau_1}{\tau_1 + \tau_v}, \quad (3.27)$$

$$\rho_2 = \beta \tau_v \frac{\tau_2}{\tau_2 + \tau_v}. \quad (3.28)$$

Substituindo então na Eq. 3.20:

$$\nu > \frac{\tau_1(\tau_1 + \tau_v)^{-1} - (\beta \tau_v)^{-1}}{\frac{\tau_1}{\tau_1 + \tau_v} + \frac{\tau_2}{\tau_2 + \tau_v}}, \quad (3.29)$$

ou seja,

$$\nu > \frac{\tau_1(\tau_1/\tau_v + 1)^{-1} - \beta^{-1}}{\tau_1(\tau_1/\tau_v + 1)^{-1} - \tau_2(\tau_2/\tau_v + 1)^{-1}} \quad (3.30)$$

Note que esta expressão é distinta daquela que obtivemos no modelo padrão (Eq 3.12). Embora este resultado possa parecer conflitante com a ideia de que ao utilizarmos uma distribuição exponencial no modelo com atraso deveríamos obter o mesmo resultado que no modelo padrão, note que neste caso o que temos não é **uma** distribuição exponencial com $\tau_m = (1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2$ mas sim uma distribuição dada pela soma de **duas** distribuições exponenciais cuja média é $\tau_m = (1 - \nu)\tau_1 + \nu\tau_2$. Como visto, no modelo com atraso e dinâmica vital o que determina o limiar epidêmico – e, conseqüentemente, a fração mínima de indivíduos que devem receber tratamento – não depende somente do tempo médio de infecção, mas da forma específica da distribuição, por isso a diferença entre os resultados apresentados.

3.2.3 Comparação entre os dois modelos

As Eqs.3.12 e 3.20 apresentam a fração mínima que deve ser submetida a tratamento para que nos modelos padrão e com tempos distribuídos, respectivamente, um surto epidêmico seja evitado ou um estado endêmico seja revertido em um estado livre de epidemia. Pelas equações fica evidente a diferença entre o valor predito em cada um destes modelos. Tal discrepância pode levar a política adotada a ser fadada ao fracasso quando aplicarmos a fórmula equivocada. Para termos uma ideia da relação entre as duas predições, convém estudarmos a razão $\nu_{distribuído}/\nu_{padrão}$, onde o numerador denota a fração mínima predita pelo modelo com tempos de infecção

distribuídos e o denominador a fração calculada com o modelo padrão. Primeiramente, vamos reescrever a fração $\nu_{distribuído}$, expandindo os termos $\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_{1,2}$ em primeira ordem:

$$\begin{aligned}\nu_{distribuído} &= \frac{\beta\tau_v (1 - \langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1) - 1}{\langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_2 - \langle e^{-\tau/\tau_v} \rangle_1} \\ \nu_{distribuído} &= \frac{\beta\tau_1 - 1}{(\tau_1 - \tau_2)/\tau_v}.\end{aligned}\quad (3.31)$$

Dividindo então pela expressão de $\nu_{padrão}$, temos então:

$$\begin{aligned}\frac{\nu_{distribuído}}{\nu_{padrão}} &= \frac{\beta\tau_1 - 1}{(\tau_1 - \tau_2)/\tau_v} \frac{(\beta - 1/\tau_v)(\tau_1 - \tau_2)}{(\beta - 1/\tau_v)\tau_1 - 1} \\ \frac{\nu_{distribuído}}{\nu_{padrão}} &= (\beta\tau_v - 1) \left(\frac{\beta\tau_1 - 1}{\beta\tau_1 - 1 - \tau_1/\tau_v} \right)\end{aligned}\quad (3.32)$$

$$\Rightarrow \frac{\nu_{distribuído}}{\nu_{padrão}} > \beta\tau_v - 1.\quad (3.33)$$

Por outro lado, sabemos que $\rho_{padrão} > 1$ e que podemos escrever este termo da seguinte forma:

$$\rho_{padrão} = \frac{\beta}{1/\tau_v + 1/\tau_1} = \frac{\beta\tau_v}{1 + \tau_v/\tau_1},\quad (3.34)$$

portanto

$$\begin{aligned}\frac{\beta\tau_v}{1 + \tau_v/\tau_1} &> 1 \\ \Rightarrow \beta\tau_v - 1 &> \frac{\tau_v}{\tau_1}.\end{aligned}\quad (3.35)$$

Por construção, $\tau_v/\tau_1 \geq 1$, donde conclui-se que:

$$\frac{\nu_{distribuído}}{\nu_{padrão}} > \frac{\tau_v}{\tau_1} \geq 1.\quad (3.36)$$

Assim sendo, ao adotarmos o valor predito pelo modelo padrão estaríamos subestimando a fração de indivíduos a serem tratados e, portanto, a adoção de tal medida iria apenas diminuir a fração de infectantes sem conseguir remover o sistema de seu estado endêmico. O erro desta estimativa, em primeira ordem, seria maior quanto maior for a razão entre o tempo de vida médio (τ_v) e o tempo médio de infeciosidade da população sem tratamento (τ_1), independentemente do período de infecção reduzido em função do tratamento (τ_2).

Capítulo 4

Modelos SIRS

Como visto no Capítulo 2, o modelo SIR trata de doenças em que a imunidade adquirida é permanente. No entanto, existem diversas doenças em que isto não ocorre, sendo a imunidade apenas temporária. Alguns exemplos são a dengue (na qual há imunidade permanente em relação ao sorotipo infectante e temporária em relação aos demais), malária, difteria, entre outras. A própria gripe sazonal pode ser pensada como uma doença que confere imunidade temporária pois embora o agente infectante adquira imunidade à cepa específica que o infectou, o alto grau de mutação do vírus faz com que o surto de gripe sazonal do hemisfério oposto seja dominado por cepas distintas de tal maneira que este indivíduo não possui imunidade frente ao novo surto. No caso destas doenças que possuem imunidade temporária, o fluxo da doença passa a ser então Suscetível-Infectante-Removido-Suscetível, e o modelo matemático que lida com este cenário é conhecido como modelo SIRS.

4.1 Modelo SIRS padrão

Como no caso do modelo SIR padrão (Cap.2.1), a formulação matemática do modelo SIRS considera que a taxa de transição do grupo dos infectantes para o grupo dos removidos, $I \rightarrow R$, é independente do tempo, da mesma forma que a transição do grupo dos removidos para os suscetíveis, $R \rightarrow S$. Desta forma, o sistema de equações que descrevem este modelo é basicamente a mesma que temos para o modelo SIR padrão (Eq.2.1) com a introdução de um período de imunidade característico τ_r :

$$\frac{ds(t)}{dt} = -\beta s(t) i(t) + \frac{r(t)}{\tau_r}, \quad (4.1a)$$

$$\frac{di(t)}{dt} = \beta s(t) i(t) - \frac{i(t)}{\tau_i}, \quad (4.1b)$$

$$\frac{dr(t)}{dt} = \frac{i(t)}{\tau_i} - \frac{r(t)}{\tau_r}, \quad (4.1c)$$

onde $s(t)$, $i(t)$ e $r(t)$ são as frações de indivíduos suscetíveis, infectantes e removidos, respectivamente, e τ_i e τ_r são os períodos de infecção e imunidade. O limiar epidêmico é o mesmo do modelo SIR - $\rho = \beta\tau_i = 1$ -, porém neste caso temos uma solução endêmica estável para $\rho > 1$, dada por (ver A.6.2):

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\frac{1}{\rho}, \frac{\rho - 1}{\rho + \rho_r}, \frac{\tau_r(\rho - 1)}{\tau_i(\rho + \rho_r)} \right). \quad (4.2)$$

Note que, novamente, a taxa reprodutiva básica $R_0 = \rho = \beta\tau_i$ é o parâmetro relevante para a transição, como é de se esperar. Ainda que este modelo apresente solução endêmica, como esperado em vista dos casos reais de doenças que possuem imunidade temporária, esta solução não apresenta oscilações autossustentadas, apenas oscilações amortecidas. Porém, quando consideramos que existe um tempo exato para a transição $I \rightarrow R$ e de $R \rightarrow S$, vemos que é possível obter soluções endêmicas oscilatórias condizentes com a realidade. Com base neste resultado, estudamos de maneira detalhada a influência da distribuição destes dois tempos característicos nestas oscilações, utilizando então um modelo matemático análogo àquele utilizado para o modelo SIR com período de infecção distribuído (Cap.2.3).

4.2 SIRS com períodos de infecção e imunidade fixos

Como nos capítulos anteriores, ao invés de considerarmos que existe uma taxa de transição independente do tempo, iremos assumir que existe um período de infecção τ_i e um tempo de imunidade τ_r específicos, de forma que um indivíduo que se torna infectante num instante t será recuperado *exatamente* no instante $t + \tau_i$, se tornando então imune, e perderá esta imunidade no instante $t + \tau_i + \tau_r \equiv t + \tau_0$, tornando-se novamente suscetível.

O sistema de equações que descreve esta dinâmica pode ser escrito da seguinte forma:

$$\frac{ds(t)}{dt} = -\beta s(t) i(t) + \beta s(t - \tau_0) i(t - \tau_0), \quad (4.3a)$$

$$\frac{di(t)}{dt} = \beta s(t) i(t) - \beta s(t - \tau_i) i(t - \tau_i), \quad (4.3b)$$

$$\frac{dr(t)}{dt} = \beta s(t - \tau_i) i(t - \tau_i) - \beta s(t - \tau_0) i(t - \tau_0), \quad (4.3c)$$

Novamente, esta alteração na modelagem dos tempos característicos gera mudanças drásticas na evolução temporal da epidemia, como pode ser visto na Fig. 4.1 onde apresentamos uma comparação entre o modelo padrão e o modelo com tempos fixos. No primeiro vemos o resultado típico de uma oscilação amortecida levando ao estado endêmico, enquanto que no segundo, com os mesmos parâmetros $\beta = 0.4$, $\tau_i = 5$ e $\tau_r = 50$, vemos claramente que

a oscilação em torno do ponto fixo se mantém sem qualquer amortecimento.

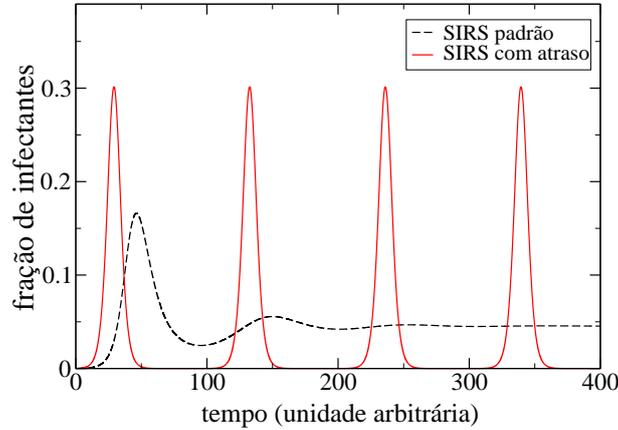


Figura 4.1: Evolução temporal da fração de infectados no modelo SIRS. Comparação entre solução numérica do modelo padrão e da formulação com os dois tempos característicos fixos. Valores dos parâmetros: $\beta = 0.4$, $\tau_i = 5$, $\tau_r = 50$.

Nas equações (4.3), o primeiro termo de ambas equações representam o contágio de indivíduos suscetíveis pelos infectantes, o que ocorre localmente no tempo a uma taxa β . O segundo termo representam a perda de infectividade (Eq. (4.3b)) e perda de imunidade (Eq. (4.3a)). Ambos correspondem a indivíduos infectados em tempos anteriores $t - \tau_i$ e $t - \tau_r$, respectivamente. A escolha usual das condições iniciais, e que adotamos neste trabalho, é a inserção de uma fração de infectantes em uma população de suscetíveis:

$$s(0) = 1 - i_0, \quad i(0) = i_0 \quad (\text{e } r(0) = 0). \quad (4.4)$$

O sistema (4.3) tem o ponto negativo de que qualquer par de constantes (s_0, i_0) é solução, aparentemente indicando que qualquer par é um equilíbrio. A origem deste problema está no fato de que este sistema, com as condições iniciais apresentadas, não constitui um problema diferencial fechado. Em função da não localidade temporal, são necessárias condições iniciais estendidas. Matematicamente, é usual prover funções arbitrárias $s(t)$ e $i(t)$ no intervalo $[-\tau_0, 0)$. No entanto, do ponto de vista epidemiológico é mais razoável fornecer apenas as condições em $t = 0$, uma vez que estes dados teoricamente podem ser obtidos através de um levantamento populacional, e dinâmicas complementares nos intervalos $[0, \tau_i)$: apenas contágio, sem perda de infectividade dos infectantes nem perda de imunidade; e $[\tau_i, \tau_0)$: inserção do termo relativo à transição $I \rightarrow R$, ainda sem a transição $R \rightarrow S$, utilizando as funções $s(t)$ e $i(t)$ obtidas com a dinâmica inicial. Desta forma, a partir de $t > \tau_r$ podemos utilizar o sistema completo.

De fato, esta é a escolha mais razoável para a solução numérica deste sistema, e foi a opção adotada nos resultados numéricos apresentados a seguir. Para a análise dos pontos de equilíbrio, no entanto, uma representação integral do sistema é mais adequada pois não apresenta os problemas com as condições iniciais, facilitando os cálculos.

Uma equação integral equivalente à Eq. (4.3b) é:

$$i(t) = c_1 + \beta \int_{t-\tau_i}^t s(u) i(u) du, \quad (4.5)$$

cuja interpretação é imediata: a integral soma sobre todos os indivíduos infectados desde o instante $t - \tau_i$ até t , já que aqueles que foram infectados em tempos anteriores à $t - \tau_i$ já estão recuperados. A constante de integração c_1 é, em princípio, arbitrária, porém é fácil ver que ela necessariamente tem que ser nula já que não existe nenhuma outra fonte de infectantes além daquela considerada no termo da integral.

Complementando a Eq. (4.5) convém escrever a equação para $1-r = s+i$, que cancela os primeiros termos das equações em (4.3):

$$s(t) + i(t) = c_2 - \beta \int_{t-\tau_0}^{t-\tau_i} s(u) i(u) du, \quad (4.6)$$

onde, novamente, c_2 é uma constante de integração. Neste caso temos $c_2 = 1$ já que não existe outra fonte de R .

Procurando o equilíbrio, s^* e i^* , do sistema (4.5,4.6) obtemos:

$$s^* = \frac{1}{\rho} \quad , \quad i^* = \frac{\rho - 1}{\rho + \rho_r} \quad (4.7)$$

$$\rho = \beta\tau_i \quad , \quad \rho_r = \beta\tau_r \quad (4.8)$$

que coincide com o equilíbrio obtido numericamente integrando (4.3), e é também o mesmo resultado obtido através do modelo SIRS com taxas constantes (Eq. 4.1), onde as taxas de recuperação e perda de imunidade são $1/\tau_i$ e $1/\tau_r$, respectivamente (ver A.6.2). Note que a taxa reprodutiva básica é a mesma do modelo SIR sem dinâmica vital:

$$R_0 = \rho = \beta\tau_i \quad (4.9)$$

4.3 SIRS com períodos de infecção e imunidade distribuídos

A ideia utilizada na seção anterior, com períodos de infecção e imunidade fixos, pode ser generalizada para descrever dinâmicas mais complexas, de forma análoga ao apresentado no Cap. 2.3. Partindo do grupo dos infectantes, considere uma função de distribuição de probabilidades $G(t)$ que

represente a probabilidade, por unidade de tempo, de um indivíduo perder a infecciosidade num instante t , tendo ingressado na classe dos infectantes no tempo 0. Como discutido no Cap. 2.3, utilizando uma distribuição delta recuperamos o exemplo de tempos fixos ilustrado acima (Cap. 4.2). A distribuição $G(t)$ pode ser utilizado então como um núcleo, ou *kernel*, de integração em uma equação com atraso para os infectantes, uma vez que os indivíduos que adquirem infecciosidade num instante $u < t$ e deixam de ser infectantes no instante t é:

$$\beta \int_0^t s(u)i(u) G(t-u)du, \quad (4.10)$$

de modo que a DDE para $i(t)$ pode ser escrita como:

$$\frac{di(t)}{dt} = \beta s(t)i(t) - \beta \int_0^t s(u)i(u) G(t-u)du, \quad (4.11)$$

análoga à Eq. (4.3b).

Um segundo núcleo $H(t)$ deve ser construído para o processo de perda de imunidade. Desta forma, a DDE para s indivíduos suscetíveis fica sendo então:

$$\begin{aligned} \frac{ds(t)}{dt} = & -\beta s(t)i(t) + \\ & + \beta \int_0^t \left[\int_0^v s(u)i(u) G(v-u)du \right] H(t-v)dv, \end{aligned} \quad (4.12)$$

onde o segundo termo corresponde àqueles indivíduos que eram infectantes num tempo anterior, se tornaram imunes com probabilidade G , e finalmente voltaram à classe suscetível no tempo t com probabilidade H .

As dificuldades com as condições iniciais encontradas no sistema com tempos fixos também aparece neste sistema, e pode ser contornado da mesma forma. As equações integrais para $i(t)$ e $s(t) + i(t)$ resultam:

$$\begin{aligned} i(t) = & c_1 + \beta \int_0^t s(u)i(u)du - \\ & - \beta \int_0^t \left[\int_0^v s(u)i(u) G(v-u)du \right] dv, \end{aligned} \quad (4.13a)$$

$$\begin{aligned} s(t) + i(t) = & c_2 + \beta \int_0^t \int_0^x \left[\int_0^v s(u)i(u)G(v-u)du \times \right. \\ & \left. \times H(x-v) - s(v)i(v)G(x-v) \right] dv dx. \end{aligned} \quad (4.13b)$$

Quando resolvido para o estado de equilíbrio, este sistema apresenta duas soluções, o estado livre de epidemia: $s^* = 1$, $i^* = 0$, e um estado endêmico bifurcando daquele, dado por:

$$s^* = \frac{1}{\beta \Sigma_1}, \quad i^* = \frac{\beta \Sigma_1 - 1}{\beta(\Sigma_1 - \Sigma_2)}, \quad (4.14)$$

onde:

$$\Sigma_1 = \int_0^\infty \left[1 - \int_0^v G(v-u) du \right] dv, \quad (4.15)$$

$$\Sigma_2 = \int_0^\infty \int_0^x \left[H(x-v) \int_0^v G(v-u) du - G(x-v) \right] dv dx. \quad (4.16)$$

Estas equações podem ser resolvidas de forma analítica para quaisquer G e H normalizadas (ver A.6.1), resultando no mesmo valor obtido no modelo de taxas constantes (Eq.4.2).

Embora o ponto de equilíbrio referente ao estado endêmico seja exatamente o mesmo para o modelo generalizado (Eq.4.13) e para o modelo padrão (Eq.4.1), vimos que a natureza deste equilíbrio pode ser muito distinta, tendo um foco estável no modelo padrão e um ciclo limite quando utilizamos distribuições delta no modelo generalizado, como exemplificado na Fig.(4.1).

Porém, como já citado, é esperado que sistemas realistas apresentem distribuições de probabilidades para os tempos de infecciosidade e imunidade entre estes dois extremos de taxas constantes e tempos fixos. Uma interpolação conveniente entre distribuições exponenciais e deltas que caracterizam estes regimes pode ser obtida através da distribuição gamma:

$$G_{p_i}(t) = \frac{p_i^{p_i} t^{p_i-1} e^{-p_i t/\tau_i}}{\tau_i^{p_i} (p_i - 1)!}, \quad (4.17a)$$

$$H_{p_r}(t) = \frac{p_r^{p_r} t^{p_r-1} e^{-p_r t/\tau_r}}{\tau_r^{p_r} (p_r - 1)!}. \quad (4.17b)$$

4.4 Oscilações no modelo SIRS com atraso

4.4.1 Tempos fixos

O modelo SIRS padrão, sem termos de atraso (ou, equivalentemente, com $G_1(t)$ e $H_1(t)$ como núcleos) possuem ou nós ou espirais estáveis como equilíbrios. Ou seja, oscilações aparecem apenas como regimes transientes que levam ao ponto fixo. Já o modelo SIRS com atraso pode apresentar oscilações sustentadas, que surgem como bifurcações de Hopf das espirais, controladas pelos parâmetros τ_i , τ_r e β . A análise de estabilidade linear do caso das distribuições delta ilustra como isto ocorre.

Assumindo que o sistema (4.3) está perto do equilíbrio, tomamos $s(t) = s^* + x(t)$, $i(t) = i^* + y(t)$, obtendo, em aproximação linear, um sistema de DDEs linear:

$$\dot{x}(t)/\beta = -i^*x(t) - s^*y(t) + i^*x(t - \tau_0) + s^*y(t - \tau_0), \quad (4.18a)$$

$$\dot{y}(t)/\beta = i^*x(t) + s^*y(t) - i^*x(t - \tau_i) - s^*y(t - \tau_i). \quad (4.18b)$$

A partir deste sistema, obtemos uma equação característica transcendental:

$$\lambda^2 + \lambda\beta \left[s^*(e^{-\lambda\tau_i} - 1) - i^*(e^{-\lambda\tau_0} - 1) \right] = 0. \quad (4.19)$$

A Eq. (4.19) pode ser resolvida numericamente para os valores complexos de λ , obtendo a linha de bifurcação das espirais estáveis através da parte real deste autovalor (ver A.6.2). Esta linha é apresentada na Fig. 4.2 junto com a amplitude de oscilação, representada por um mapa de cores. A amplitude é calculada através do resultado da integração numérica do sistema não linear (4.3). A Fig. 4.2 apresenta esta bifurcação como função dos parâmetros fundamentais τ_r/τ_i e $R_0 = \rho$. A região em preto representa a solução endêmica não oscilatória. Pode-se ver que a análise linear, representada pela linha em branco, define perfeitamente a transição.

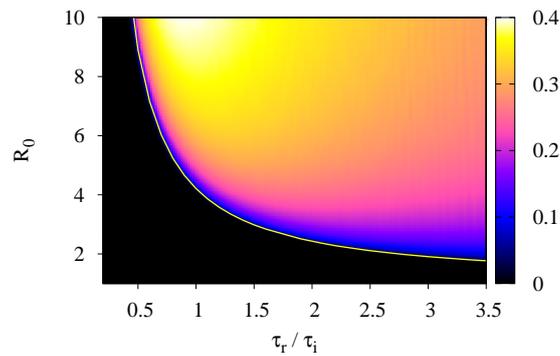


Figura 4.2: Diagrama de bifurcação do modelo SIRS com tempos fixos no espaço de parâmetros definido por τ_r/τ_i e R_0 . A linha amarela representa o resultado da análise linear. A raiz quadrada da amplitude da oscilação dos infectantes é apresentada pelo código de cores acima da linha de transição. A região em preto significa amplitude nula, representando a região de soluções não oscilatórias.

No diagrama de fases da figura 4.2 vemos que a região de oscilação é limitada inferiormente pela taxa reprodutiva básica R_0 como uma função do período de imunidade reescalado τ_r/τ_i . A medida que τ_r tende a zero, o valor mínimo de R_0 para que tenhamos oscilações diverge, resultado que está de acordo com o fato de que no modelo SIS ($\equiv \tau_r = 0$) não há oscilações não amortecidas em modelos de campo médio. Por outro lado, a amplitude das oscilações aumenta tanto com R_0 quanto com τ_r/τ_i , o que pode ser extremamente relevante para a análise de casos reais onde os valores deste parâmetros podem vir a ser alterados via intervenções, avanços em tratamentos ou até mesmo por força de causas naturais. Por exemplo, em uma

situação em que temos um estado endêmico não oscilatório (região escura do diagrama) na qual é feita uma intervenção sanitária tal que o período de imunidade é aumentado mantendo a taxa reprodutiva básica inalterada teríamos como resultado, por um lado, a desejada redução no valor médio da fração de infectantes porém, por outro lado, podemos ter também o ingresso deste sistema em um regime oscilatório. Ingressando neste regime oscilatório, é natural que em algum momento a fração de infectantes seja *maior* do que aquela do estado endêmico original, o que levaria a uma falsa conclusão de que a intervenção foi fracassada. Este seria o aspecto negativo de tal intervenção, porém há um lado extremamente positivo: da mesma forma que o sistema atingirá um pico maior do que o estado endêmico original, haverá um momento em que o sistema se encontrará no vale da oscilação, onde a fração de infectantes será *menor*, situação na qual poderá ser mais fácil tomar alguma medida que possa erradicar a doença. Portanto, o conhecimento prévio da possibilidade de uma intervenção levar a um estado oscilatório é de extrema importância para que um eventual aumento momentâneo na fração de infectantes seja compreendido de maneira correta.

4.4.2 Tempos distribuídos: distribuições gamma

O fato de termos resultados qualitativamente distintos em relação à natureza do estado endêmico para distribuições delta ou exponenciais leva a uma questão fundamental. A existência de estado endêmico oscilatório é particular às distribuições delta? Ou existe uma forma crítica das distribuições G e H necessária à emergência de oscilações? Utilizando as distribuições Gamma definidas em (4.17) podemos checar a existência destas soluções para diferentes formas controlando os parâmetros $p_{i,r}$. Desta maneira, podemos verificar se existe uma forma crítica $p_{i,r} = p_c(\beta, \tau_i, \tau_r)$ a partir da qual o sistema apresenta oscilações sustentadas no estado endêmico. Linearizando o sistema geral (4.11,4.12) da mesma maneira apresentada na seção anterior, temos a seguinte equação característica integral (ver A.6.2):

$$\lambda^2 + \lambda\beta i^* \left[1 - \int_0^t \int_0^{t-v} H(v)G(u)e^{-\lambda(u+v)} dudv \right] - \lambda\beta s^* \left[\int_0^t G(u)e^{-\lambda u} du \right] = 0. \quad (4.20)$$

Usando as distribuições (4.17) na equação acima e tomando o limite $t \rightarrow \infty$, temos:

$$\lambda^2 + \lambda\beta i^* \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i} \right)^{-p_i} \left(1 + \frac{\lambda\tau_r}{p_r} \right)^{-p_r} \right] - \lambda\beta s^* \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i} \right)^{-p_i} \right] = 0. \quad (4.21)$$

Como esperado, para $p_{i,r} = 1$ e $p_{i,r} \rightarrow \infty$ recuperamos a equação característica dos modelos de taxa constante e tempos fixos, respectivamente. Resolvendo a Eq. (4.21) numericamente para λ complexo (ver A.6.2), encontra-se que, para quaisquer valores dos parâmetros (desde que $R_0 = \beta\tau_i > 1$), com $p_r > 1$, sempre existirá um valor crítico $p_i = p_c$ acima do qual o estado endêmico é oscilatório. Reciprocamente, qualquer $p_r > 1$ pode apresentar oscilações sustentadas em alguma região do espaço de parâmetros. De fato, o modelo de taxa constante $p_r = 1$ é um caso particular no qual não existe tal solução para quaisquer valores dos parâmetros, como demonstrado por Hethcote et al. ([25]).

A Fig. 4.3 apresenta a parte real da solução da Eq. (4.21) como função da forma das duas distribuições de tempo ($p_{i,r} = p$), para valores fixos dos parâmetros β , τ_i e τ_r . Nela podemos ver, para aqueles parâmetros, o valor crítico de p , para termos oscilações na dinâmica SIRS, i.e. o valor para qual $Re\{\lambda\} = 0$. Este valor crítico, p_c , obtido numericamente através da Eq. (4.21)

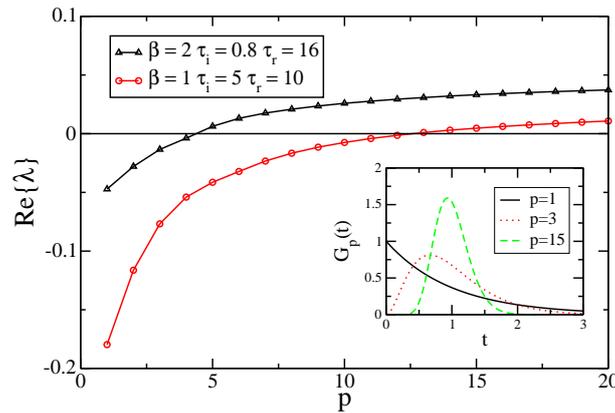


Figura 4.3: Parte real do autovalor de λ como função do parâmetro $p_r = p_i = p$. No detalhe, exemplos da distribuição G_p com $\tau_i = 1$.

apresenta de maneira precisa o surgimento das oscilações no sistema não linear (4.11,4.12), como pode ser visto na Fig. 4.4. O significado desta forma crítica é simples: as distribuições de tempo devem ser mais finas (p maior) do que aquela representada por p_c para que haja oscilações sustentadas. As distribuições dos tempos de infecção e imunidade apresentadas até aqui compartilham a mesma forma dada por p , o que faz com que a análise, restrita a um único parâmetro, seja mais simples. No entanto, em situações realistas é de se imaginar que estes núcleos não sejam correlacionados e tenham formas distintas, sem apresentar a mesma largura relativa. Nós exploramos este cenário mais geral, apresentando um diagrama de oscilações em termos de p_i e p_r na Fig. 4.5, para dois conjuntos dos parâmetros da dinâmica SIRS. Algumas conclusões interessantes podem ser extraídas deste diagrama:

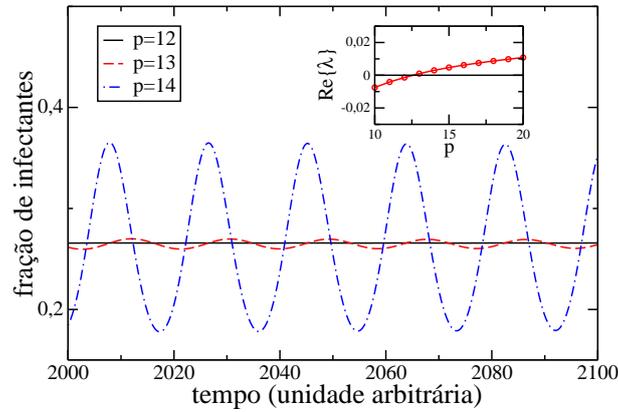


Figura 4.4: Integrações numéricas do modelo SIRS generalizado com $\beta = 1$, $\tau_i = 5$, $\tau_r = 10$, próximas da forma crítica $p_{i,r} = p_c$ predita pela análise linear do sistema (no detalhe, $12 < p_c < 13$).

- Se a distribuição do período de imunidade não for suficientemente estreita (se $p_r < 5$ para os parâmetros utilizados na Fig. 4.5) não há oscilações independentemente do tipo de distribuição que tenhamos para os tempos de infecção.
- Para uma distribuição do período de imunidade relativamente estreita, há uma largura crítica p_{ic} para os tempos de infecção acima da qual não há oscilações sustentadas no estado endêmico. Isto é, $\exists p_i < p_{ic}$ tal que o estado endêmico não é um ciclo limite.
- Quanto mais larga for uma das distribuições, mais estreita deve ser a outra para que haja estado endêmico oscilatório.
- Períodos de imunidade longos (em unidades do tempo de infecção médio) fazem com que a região oscilatória no espaço p_i, p_r seja maior.

Estes resultados indicam que a estabilização das oscilações da endemia de pertússis (também conhecida como coqueluche ou tosse convulsa) após a introdução de vacinação massiva relatada em [9, seção 6.4.2] pode estar relacionada justamente com a redução da largura da distribuição do período de infecção.

No caso $p_{i,r} \rightarrow \infty$ existe um valor crítico para $R_0(\tau_r/\tau_i)$ acima do qual a solução endêmica é sempre um ciclo limite. A análise linear mostra que para valores finitos de $p_{i,r}$ esta bifurcação é mais complexa. Através da Fig. 4.6 vemos que a linha de bifurcação *encerra* uma região de soluções oscilatórias. Ou seja, para um dado valor de τ_r/τ_i , existe um segundo valor crítico de R_0 , acima do anterior, para o qual a solução endêmica deixa de ser cíclica. Este resultado é verificado também na solução numérica do sistema não linear. Para qualquer valor de τ_r/τ_i , aumentando o valor de p (com $p_i = p_r = p$)

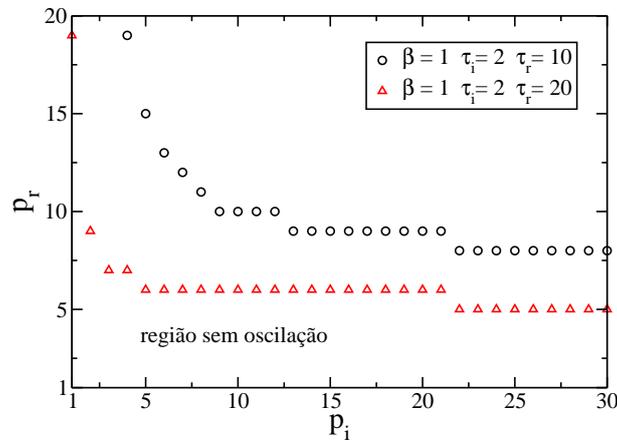


Figura 4.5: Diagrama de oscilação no plano p_i, p_r para dois conjuntos de parâmetros: $\beta = 1, \tau_i = 2, \tau_r = 10$ (círculos) e $\beta = 1, \tau_i = 2, \tau_r = 20$ (triângulos).

a região de oscilação aumenta (como mostra a Fig. 4.6), de modo que no limite $p \rightarrow \infty$ (distribuições delta) o limite superior em R_0 desaparece. Nesta situação, a única maneira de impedir as oscilações é diminuindo R_0 . Por outro lado, diminuindo p a região oscilatória diminui, desaparecendo por completo quando $p = 1$ (distribuições exponenciais, taxas constantes). Estes resultados divergem da análise de modelo SIR estudado por Black *et al.* em [28], onde os autores alegam que não existem diferenças significativas entre valores altos de $p_{i,r} = p$ ($p = 10 - 20$) e $p \rightarrow \infty$. Por outro lado, nossos resultados estão de acordo com o fato de que a região de oscilações é bastante grande para estes valores de p . Um resultado geral importante que pode ser tirado deste diagrama é o fato de que, sempre que $\tau_r \gg \tau_i$, o valor mínimo de R_0 é muito próximo de 1, implicando que tais sistemas—desde que $p_{i,r}$ sejam suficientemente grandes—tendem fortemente a apresentar oscilações sustentadas. Isto mostra que as oscilações apresentadas pela implementação de distribuições de tempo realistas no formalismo SIRS não representam situações que possam ser facilmente negligenciadas.

Não obstante, a interação entre as formas descorrelacionadas p_i e p_r e os parâmetros da dinâmica SIRS apresenta resultados de extremo interesse. Novamente, na Fig. 4.6 vemos, por exemplo, que quando temos $p_i = p_r = 5$ (distribuições bastante amplas) a região oscilatória é muito pequena. Mas ao aumentarmos p_i para 20 (distribuição do período de infecção estreita), mantendo a outra distribuição fixa, esta região se expande consideravelmente. De modo similar, quando $p_i = p_r = 20$ (distribuições igualmente estreitas), a região de oscilações sustentadas é relativamente ampla. Mas quando alargamos a distribuição dos tempos de infecção ($p_i = 5$), novamente mantendo a outra distribuição fixa, vemos que a região de oscilações encolhe de maneira

significativa. Ou seja, embora seja verdadeiro que o período de imunidade tem que, *necessariamente*, possuir uma distribuição distinta da exponencial para que existam soluções oscilatórias, em geral as duas distribuições são relevantes para definir a região oscilatória no espaço de parâmetros. Quanto mais estreita qualquer uma das distribuições for, maior será a região com solução endêmica oscilatória.

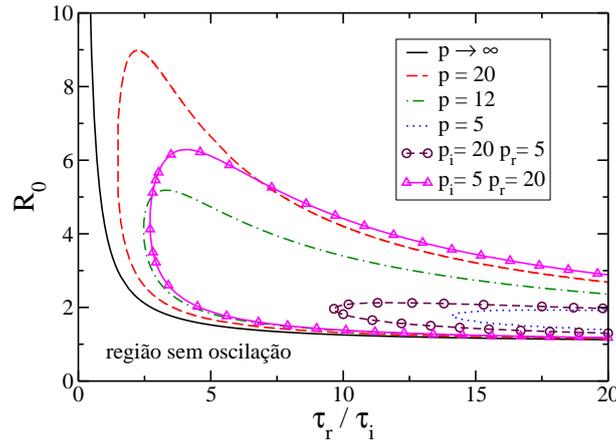


Figura 4.6: Diagrama de oscilação no plano τ_r/τ_i , R_0 para o modelo SIRS com diferentes distribuições para os tempos de infecção e imunidade controlados pelo parâmetro de forma $p_{i,r}$ da distribuição Gamma. Para cada par (p_i, p_r) a região oscilatória é encerrada pela curva correspondente. Aquelas com apenas um valor p são para $p_i = p_r = p$.

Três exemplos da dinâmica SIRS com distintos conjuntos de distribuições são apresentadas na Fig. 4.7. As curvas correspondem à solução numérica do sistema com os mesmos parâmetros epidêmicos porém com três conjuntos de formas: $(p_i = p_r = \infty)$, $(p_i = 1, p_r = \infty)$, e $(p_i = \infty, p_r = 1)$. As primeiras duas apresentam oscilações sustentadas pois os parâmetros SIRS estão dentro da região oscilatória, enquanto que no último caso não há qualquer região de ciclos limite possível e o que vemos é justamente uma oscilação amortecida. Além disto, vemos que alargando apenas a distribuição de τ_i , embora diminua o período das oscilações, isto não desestabiliza o ciclo limite. Notavelmente, este alargamento resulta em um aumento no número de infectantes na parte baixa do ciclo, o que diminui a probabilidade de extinção em uma realização deste modelo com populações discretas, problema comum em simulações como veremos na próxima seção.

A partir da parte imaginária da Eq. (4.21) é possível obter o período das oscilações na aproximação linear. Na Fig. 4.8 mostramos o resultado deste cálculo para distintas formas das distribuições dos períodos de infecção e imunidade. Para valores finitos de $p_{i,r}$, os períodos de oscilação têm uma dependência nos demais parâmetros que se aproxima daquela obtida para

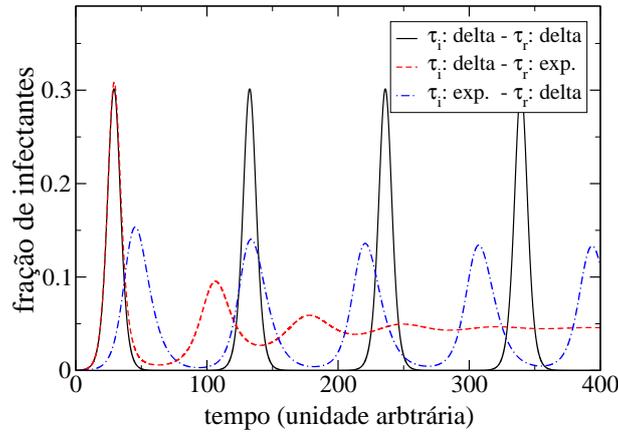


Figura 4.7: Fração de infectantes em função do tempo para três distribuições de τ_r e τ_i com diferentes formas mas com os mesmos parâmetros $\beta = 0.4$, $\tau_i = 5$, $\tau_r = 50$.

$p_{i,r} \rightarrow \infty$ (distribuições delta, tempos fixos) no valor crítico inferior de R_0 , dada por:

$$T = 3/4\tau_i + 2\tau_r. \quad (4.22)$$

Para um valor fixo de τ_r/τ_i , o período decresce a medida que aumentamos R_0 em direção ao valor crítico superior, sendo este período limitado inferiormente por $3/4\tau_i + \tau_r$, como pode ser visto na Fig. 4.8. Não há períodos de oscilações acima ou abaixo destas duas linhas, para quaisquer valores de $p_{i,r}$. Este notável travamento dos períodos de oscilações está relacionado com aquele obtido por Taylor e Carr ([29]) no caso de distribuições exponenciais em τ_i estudado por eles.

4.5 Simulação numéricas do modelo SIRS

Uma análise completa do modelo SIRS generalizado precisa contemplar simulações numéricas desta dinâmica. Nós acreditamos que simulações sejam a implementação que mais se aproxima do sistema real, que é discreto e estocástico. Assim sendo, como um teste para os resultados analíticos e numéricos que obtivemos com as equações diferenciais do modelo SIRS generalizado, apresentamos aqui a solução do modelo discreto probabilístico. Neste modelo, um número finito de agentes interagem (em pares) ao acaso e o processo de contágio se dá de acordo com uma certa probabilidade de infecção, da mesma maneira que adotamos nas simulações apresentadas no Cap.2.2. O diagrama de fases para este sistema, com distribuições delta para τ_i e τ_r , está apresentado na Fig. 4.9. A evolução temporal do sistema pode ser apreciada na Fig. 4.10 juntamente com a solução numérica do modelo determinístico equivalente.

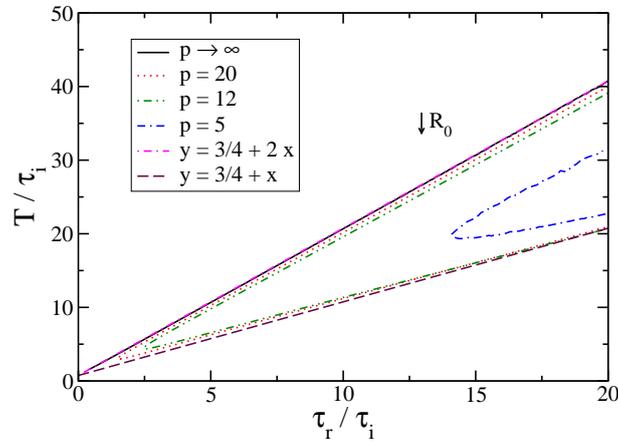


Figura 4.8: Período de oscilação como função de τ_r/τ_i . Cada curva corresponde a uma forma distinta das distribuições temporais como apresentado nas legendas, onde $p_i = p_r = p$. Não há oscilações acima ou abaixo das linhas tracejadas.

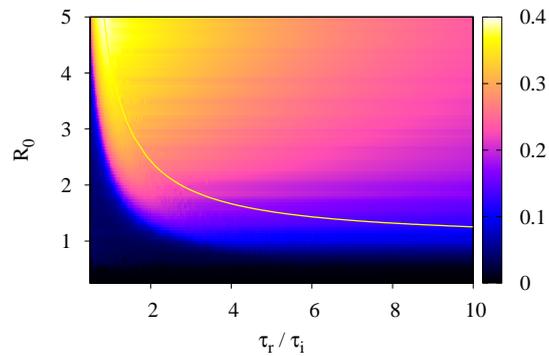


Figura 4.9: Diagrama da amplitude de oscilação, no plano $\tau_r/\tau_i, R_0$, obtido através de simulação com $N = 1000$ agentes no modelo SIRS com tempos fixos. O mapa de cores representa a raiz quadrada da amplitude de $i(t)$ no estado estacionário. A região em preto possui amplitude nula, representando a região endêmica não oscilatória e os estados não epidêmicos. Superimposta está a curva crítica obtida pela análise linear como na Fig. 4.2.

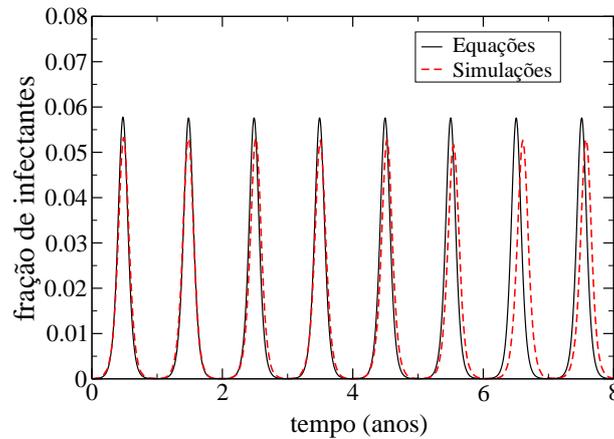


Figura 4.10: Evolução de uma epidemia com modelos estocástico e determinístico. Distribuições temporais são deltas com $\tau_i = 10$ dias e $\tau_r = 180$ dias, e $\beta = .13$ por dia. Com a escala temporal em anos, a oscilação anual é claramente observada ($T = 2\tau_r + 3/4\tau_i = 367$ dias).

A concordância entre estas duas implementações é bastante satisfatória, como pode-se notar tanto no diagrama de bifurcação quanto na solução temporal. No diagrama (Fig. 4.2) esta concordância não é tão boa em função das flutuações que surgem nas simulações em função do tamanho finito. Isto causa oscilações com grandes amplitudes que levam à extinção da epidemia mas que contribuem com um valor não nulo para o cálculo da amplitude utilizado para gerar este gráfico. Já na evolução temporal, a medida que o tempo passa, eventualmente um leve deslocamento ocorre nas simulações devido à natureza estocástica da sua dinâmica. Longe de ser um resultado negativo, isto é de fato desejado, uma vez que nos casos de doenças reais as oscilações não são exatamente periódicas. Como dito, os casos de extinção, que normalmente se observam nas simulações, estão relacionados com a natureza discreta das simulações. Há muito tempo discutido por Bartlett [30] e outros autores, aqui estes casos se manifestam como sendo extremamente sensíveis à distância em relação ao limite inferior do diagrama de bifurcação, que está relacionado à amplitude da oscilação, uma vez que grandes amplitudes levam o sistema próximo ao estado absorvente $i = 0$. No entanto, vimos na seção anterior (Fig. 4.7) que uma distribuição de períodos de infecção com largura finita pode aumentar a quantidade de infectantes da parte baixa do ciclo endêmico, o que pode evitar a extinção na simulação com populações finitas.

É importante ressaltar que as oscilações em epidemias são ainda um campo em aberto, onde uma variedade de fatores pode contribuir para o aparecimento deste fenômeno. Este trabalho não tem a pretensão de prover uma resposta definitiva e exclusiva para este tema. A construção de modelos

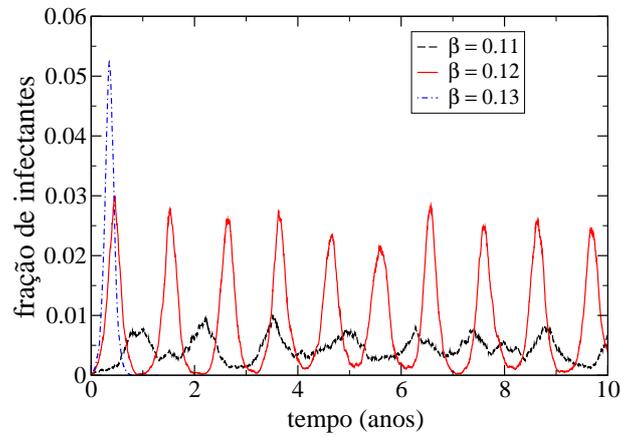


Figura 4.11: Evolução da epidemia no modelo estocástico, apresentando extinção na população infectada. As distribuições temporais são deltas com $\tau_i = 10$ e $\tau_r = 180$ dias, $N = 10^5$.

teóricos válidos para doenças reais deve incorporar uma série de mecanismos relevantes, sendo a inclusão das distribuições do período de infecção e imunidade um destes mecanismos.

Capítulo 5

Modelo de agentes

5.1 Modelo SIS com agentes móveis

Como citado na Seção 2.2, simulações computacionais podem ser ferramentas valiosas no estudo de propagação de doenças. Seguindo esta linha e tendo como base o trabalho de González e Herrmann [31], desenvolvemos um modelo para estudar a influência da mobilidade dos agentes na dinâmica de propagação de uma doença. Nos capítulos anteriores, todos os modelos estudados consideravam a estrutura de contatos entre os agentes como homogênea e sem qualquer dependência temporal, com qualquer agente tendo igual probabilidade de interagir com qualquer outro da população independente do tempo. No modelo utilizado neste capítulo, os agentes estão distribuídos em uma superfície de área $A = \rho N$, com condições periódicas de contorno, onde ρ é a densidade e N o número total de agentes. Para cada agente i atribuímos uma velocidade constante \vec{v}_i cujo módulo é dado por uma distribuição definida *a priori* e ângulo definido aleatoriamente no intervalo $[0, 2\pi)$. Para a interação entre os agentes, definimos que cada agente possui um raio de interação r_0 . A cada passo de iteração, os agentes interagem apenas com aqueles que se encontram na sua vizinhança, que é formada por todos aqueles cujos raios de interação se sobrepõem, i.e., dois agentes i, j cujas localizações sejam $\vec{r}_i(t), \vec{r}_j(t)$ estão em contato no instante t se, e somente se,

$$|\vec{r}_i(t) - \vec{r}_j(t)| < 2r_0. \quad (5.1)$$

Uma vez que todos os agentes possuem uma dada velocidade não nula, esta vizinhança estará sofrendo constantes alterações, de modo que a rede de contatos associada é dinâmica, podendo sofrer alterações tanto no número de contatos de cada agente como nos vértices conectados. É importante ressaltar que, neste modelo, não é escolhido um único agente desta vizinhança, senão que cada agente interage com *todos* os seus vizinhos. Formados os contatos, a dinâmica de propagação é idêntica àquela que vimos nos capítulos anteriores com tempo de infecção distribuído, aplicada ao modelo SIS

(Suscetível - Infectante - Suscetível). Se um deles for suscetível e o outro infectante, então a doença é transmitida com probabilidade β . Uma vez infectante, o agente permanecerá neste estado por um período τ , depois do qual voltará a ser suscetível. O modelo matemático padrão para o modelo SIS é descrito pelo sistema de equações:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta S \frac{I}{N} + \frac{I}{\tau} \\ \frac{dI}{dt} &= \beta S \frac{I}{N} - \frac{I}{\tau} \\ N &= S + I\end{aligned}\quad (5.2)$$

que pode ser escrito de forma adimensional como

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\lambda si + i \\ \frac{di}{dt} &= \lambda si - i \\ 1 &= s + i \\ \lambda &\equiv \beta\tau\end{aligned}\quad (5.3)$$

onde fica claro que temos um ponto fixo não-endêmico $(s^*, i^*) = (1, 0)$ e um endêmico $(s^*, i^*) = (\lambda^{-1}, 1 - \lambda^{-1})$, sendo que o ponto de bifurcação é dado por $\lambda = 1$. O estado endêmico é estável para $\lambda > 1$ e instável para $\lambda < 1$ e o estado não-endêmico tem sempre estabilidade oposta (ver A.7). A construção do modelo SIS com tempo de infecção distribuído é análoga ao que foi feito nos capítulos anteriores e, no modelo sem dinâmica vital, apresenta o mesmo estado endêmico e ponto de bifurcação.

Em [31], González e Herrmann utilizaram um potencial de Lennard-Jones da forma

$$u(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = U_0 \left[\left(\frac{2r_0}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right)^{12} - 2 \left(\frac{2r_0}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} \right)^6 \right] + U_0, \quad |\vec{r}_i - \vec{r}_j| < 2r_0 \quad (5.4)$$

para definir a mudança no movimento dos agentes em função da interação e obter o efeito de mistura que permite aproximar este modelo ao de campo médio. Eles mostraram que, com $\beta = 1$, τ idêntico para todos os agentes e baixas densidades, o parâmetro de ordem do modelo de agentes é:

$$\kappa = 2r_0 \rho \langle v \rangle \tau \quad (5.5)$$

obtido a partir da área percorrida por um agente durante o período de infecção. No modelo construído por mim, não há potencial de interação, os agentes mantêm seu movimento mesmo quando há “colisão” entre agentes, de modo que a única propriedade de cada agente que pode mudar em função de uma “colisão” é o seu estado em relação à doença, não o seu movimento.

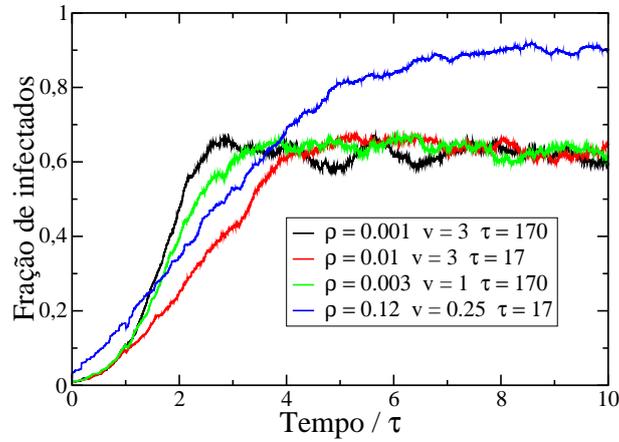


Figura 5.1: Evolução temporal da fração de infectantes numa simulação do modelo SIS com $\kappa = 1,02$

Com este modelo temos o mesmo parâmetro regendo o estado estacionário para baixas densidades ($\rho < 0.1$), porém a escala temporal não é mais definida pelo período de infecção, nem foi possível relacioná-la com os demais parâmetros do sistema (Fig 5.1) Embora o modelo matemático de campo

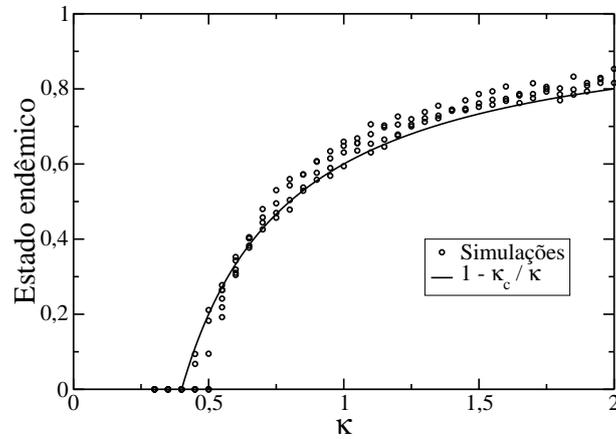


Figura 5.2: Estado endêmico em função do parâmetro $\kappa = 2r_0\rho\langle v\rangle\tau$ para baixas densidades

médio e o modelo de agentes com potencial de Lennard-Jones apresentem um limiar epidêmico em $\lambda_c = 1$, no modelo de agentes bidimensional que construímos, sem este potencial, o limiar encontrado foi $\kappa_c \approx 0.4$. Este valor é justamente o limiar de percolação de um processo de contato em uma rede bidimensional, que é equivalente a um modelo SIS implementado em uma rede bidimensional com interações de primeiros vizinhos, como demonstrado por Dickman em [32]. Vemos então que o estado endêmico deste

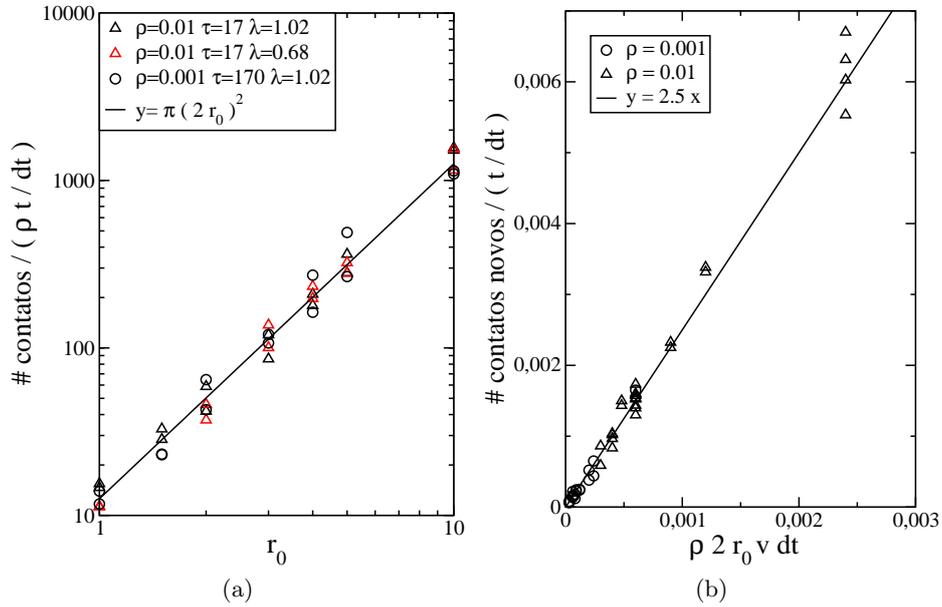


Figura 5.3: (a) Número de contatos de um agente, normalizado pela densidade ρ e quantidade de iterações t/dt , em função do raio r_0 . (b) Número de contatos novos de um agente por iteração

modelo apresenta tanto aspectos de campo médio como de redes, uma vez que o estado endêmico encontrado obedece a relação $i^* = 1 - \kappa_c/\kappa$, como no modelo de campo médio, mas sim (Fig. 5.2)

$$\kappa_c \approx 0.4 \quad (5.6)$$

como na implementação do modelo SIS em uma rede. A única diferença entre este modelo e o de campo médio é a rede de interação de cada agente, de modo que através do estudo da construção desta rede deve ser possível obter a razão da discrepância entre o limiar epidêmico destas duas abordagens. Como dito, neste modelo temos dois mecanismos fundamentais governando a rede de contatos – dinâmica – dos agentes. Por um lado, a vizinhança instantânea é definida pelo raio de interação, dado por $2r_0$, de modo que o número de vizinhos, num dado instante, deve ser proporcional à área da vizinhança $\pi(2r_0)^2$ e a densidade de agentes ρ . De fato, vemos na Figura 5.3a que o número de contatos por iteração (n_c) é, em média, justamente

$$n_c = \pi(2r)^2. \quad (5.7)$$

Por outro lado, o fato de que os agentes se movem faz com que esta vizinhança seja atualizada a cada instante, onde não apenas o raio da vizinhança mas também a velocidade média dos agentes desempenha um papel fundamental. Esta quantidade de contatos novos por iteração (c_n), deve

ser proporcional ao produto dos termos da densidade de agentes, velocidade média e raio da vizinhança, i.e.,

$$c_n \propto 2r_0\rho v. \quad (5.8)$$

Na Figura 5.3b vemos que há uma constante de proporcionalidade não trivial, de tal modo que o número médio de contatos novos para cada agente, em cada iteração é

$$c_n = 5r_0\rho v \quad (5.9)$$

Podemos então reescrever o parâmetro de ordem κ (Eq. 5.5) como função do número de contatos novos, ficando então com:

$$\kappa = \frac{c_n}{2.5}\tau. \quad (5.10)$$

Lembrando que o limiar epidêmico para este parâmetro de ordem era $\kappa_c = 0.4$, vemos que, em função do número de contatos novos, temos a unidade como limiar epidêmico, i.e., o número crítico de novos contatos por iteração é tal que

$$c_{nc}\tau = 1, \quad (5.11)$$

mostrando que o que é de fato relevante neste problema, para baixas densidades, é a quantidade média de contatos novos, e não a quantidade de vizinhos num dado instante de tempo. Estes resultados nos indicam que, no modelo sem colisão, o número médio de contatos por agente a cada passo de tempo (n_c) observa-se dependente apenas da densidade de agentes ρ , e da área de interação $\pi(2r_0)^2$, independente da velocidade dos agentes. Isto é razoável uma vez que a cada passo de tempo a densidade geométrica é que define a quantidade de agentes com os quais cada um irá interagir. A velocidade atua apenas como um fator que altera os agentes da vizinhança, mas não o tamanho da mesma. Ou seja, enquanto a densidade geométrica define a quantidade média de agentes na vizinhança, a velocidade define a atualização dos agentes pertencentes a esta vizinhança. O fato de que, para baixas densidades, o limiar seja dependente diretamente da atualização dos agentes nos mostra que o mecanismo de troca de vizinhos é mais relevante para a propagação de uma epidemia do que a troca de informações entre vizinhanças desconexas através de um vizinho em comum. Este resultado é bastante razoável uma vez que, para baixas densidades, é de se esperar que se montarmos a rede de contatos num dado instante de tempo para este sistema encontraríamos uma rede bastante fragmentada devido justamente a esta baixa densidade de agentes. A medida que a densidade espacial ($\propto \rho r_0^2$) aumenta, as vizinhanças passam a ser cada vez mais interconectadas, com agentes pertencendo a mais de uma vizinhança, formando núcleos – *clusters* – cada vez maiores, levando à formação do que em redes chamamos de uma *componente gigante*. Este fenômeno faz com que a transmissão da doença seja menos dependente da quantidade de novos vizinhos por iteração (c_n ,

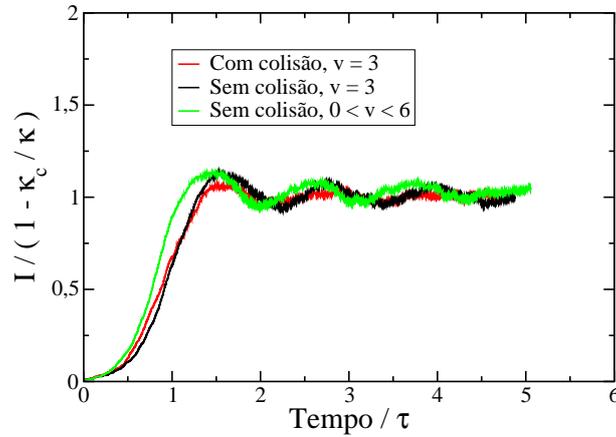


Figura 5.4: Evolução temporal do modelo de agentes com dinâmica SIS. Comparação entre simulação com e sem colisão, onde esta gera uma nova direção de movimento aleatória, e com distribuição uniforme do módulo da velocidade inicial dos agentes

Eq. 5.9), fazendo com que a escala $\kappa = 2.5c_n$ (Eq. 5.10) deixe de ser válida. Ou seja, enquanto para baixas densidades o principal fator para a propagação da doença é a formação de novos contatos através da mobilidade dos agentes, para altas densidades o que temos é um equilíbrio entre este fator e a formação de clusters cada vez maiores contribuindo para a propagação da doença na população.

Este modelo foi estendido para o caso em que distribuimos o módulo da velocidade inicial dos agentes de acordo com uma distribuição $p(v)$ e também para um caso em que a direção de movimento se altera quando há colisão. Neste terceiro caso, a nova direção é atribuída de maneira aleatória no intervalo $(0, 2\pi)$. O resultado em relação ao estado endêmico não se altera (Fig. 5.4), o que indica que o parâmetro de ordem sugerido e o limiar encontrado são bastante robustos. Neste modelo ainda vemos que é possível encontrar situações em que a fração de indivíduos infectantes permanece oscilando em torno do estado estacionário, resultado não contemplado pelo modelo matemático padrão, que não permite soluções oscilatórias. Embora ao olharmos cada evento de forma isolada pareça que a oscilação da solução é apenas um ruído (Fig. 5.1), quando tomamos a média sobre várias simulações vemos que existe uma tendência comum, sendo que os resultados podem apresentar apenas ruídos, oscilações amortecidas ou até mesmo soluções com oscilações estáveis dependendo da densidade de agentes, como pode ser visto na Fig. 5.5. Este resultado é compatível com o que foi obtido também em redes, para o modelo SIRS (susceptível-infectado-removido-susceptível), por Kuperman e Abramson em [22].

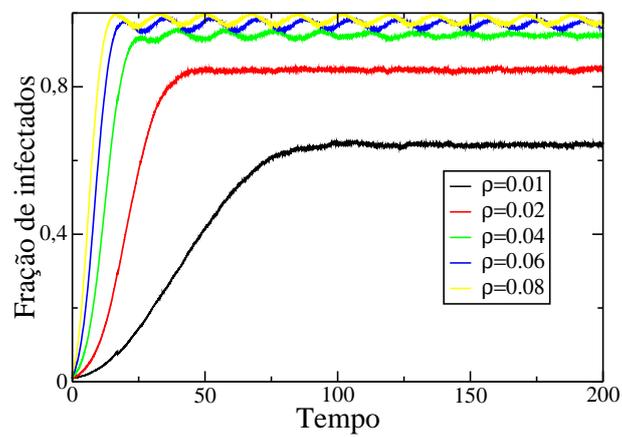


Figura 5.5: Média sobre diversas amostras do modelo de agentes com dinâmica SIS para diferentes valores da densidade.

Capítulo 6

Conclusões

No Capítulo 2 mostramos que o sistema de equações do modelo SIR com tempo de infecção distribuído é capaz de reproduzir fielmente o comportamento médio das simulações numéricas por ser capaz de incorporar corretamente as heterogeneidades temporais, de modo que esta generalização deve ser levada em conta quando se pretende estudar modelos realísticos. Principalmente quando o interesse não se resumir ao estado assintótico mas também à evolução de uma dada epidemia, pois mostramos que estas heterogeneidades, embora não afetem o estado estacionário no modelo sem dinâmica vital, possuem forte relação com a evolução temporal do surto epidêmico. Quanto mais localizada, mais estreita, for a distribuição do período infeccioso, mais abrupto será o surto e maior será o pico de infecção, atingido o estado assintótico mais rapidamente. Por outro lado, quando menos localizada, mais larga, for esta distribuição, mais suave será o surto e menor o pico, levando mais tempo para atingir o estado estacionário. Este resultado é de extrema importância para o estudo de métodos de intervenção, uma vez que quanto mais suave, mais tempo se tem para tomar uma medida preventiva, da mesma forma que quanto menor for a densidade de infectantes, mais fácil é isolar estes casos a fim de reduzir a taxa de transmissão e com isto diminuir a taxa reprodutiva da doença, o que resulta na diminuição do número total de atingidos pelo surto epidêmico (medido pela fração de removidos assintótica). Estes resultados são impossíveis de obter com o modelo padrão, uma vez que ele só é capaz de apresentar a evolução temporal correspondente à distribuição exponencial. Quando temos distribuições não unimodais, como o caso da Fig.2.6a, esta diferença é não apenas quantitativa mas também qualitativa, uma vez que apresenta a possibilidade de haver platôs na evolução do surto epidêmico, por exemplo.

Quando analisamos o modelo SIR com dinâmica vital, vemos que a distribuição do tempo de infecção não afeta apenas a evolução temporal mas também a taxa de reprodução básica (R_0), alterando a estabilidade dos pontos fixos i.e., o limiar epidêmico, e o valor do estado endêmico, tornando esta

abordagem ainda mais relevante se quisermos utilizar o modelo SIR para comparações com casos reais. Além disto, no Capítulo 3, ao propormos uma intervenção sanitária que altere o período médio de infecção mostramos que, novamente, a forma da distribuição desempenha um papel fundamental na obtenção da fração mínima de indivíduos que devem ser submetidos a tal tratamento para que possamos evitar um surto epidêmico ou reverter um quadro endêmico. A utilização da fração mínima predita pelo modelo padrão gera resultados divergentes mesmo quando temos distribuições exponenciais, o que poderia decretar o fracasso de tal intervenção, uma vez que o valor predito pelo modelo padrão é inferior àquele obtido ao levar em conta a forma da distribuição. Em geral, os processos que regem a propagação de uma doença são mais complexos do que os exemplos apresentados nestes capítulos, uma vez que envolvem populações com diversas heterogeneidades como estrutura etária, sexual e de contatos, por exemplo. No entanto, a generalização dos modelos SIR e SIRS propostas nesta tese, incorporando as distribuições temporais, podem ser facilmente implementadas em modelos que levem em conta demais heterogeneidades.

No modelo SIRS (Cap. 4) vemos que a implementação das distribuições sobe mais um degrau na influência da evolução do quadro epidêmico. Nesta situação, além da evolução temporal e do estado endêmico serem dependentes da forma das distribuições dos períodos de infecção e de imunidade, a própria natureza do estado endêmico passa a ser afetada pela forma destas distribuições. Mostramos que sempre que o período de imunidade não estiver distribuído de forma exponencial ($p_r > 1$), haverá uma região no espaço de parâmetros onde o estado endêmico será oscilatório (desde que $R_0 = \beta\tau_i > 0$). A distribuição exponencial deste período, que é aquela utilizada no modelo padrão, é a única que não admite soluções cíclicas. Por outro lado, mostramos que, quando a distribuição dos períodos de imunidade e infecção forem dadas por uma delta ($p_{i,r} = p \rightarrow \infty$), existe uma curva de bifurcação no espaço $(R_0, \tau_r/\tau_i)$ acima da qual o estado endêmico é sempre oscilatório. Quando estas distribuições não são deltas, temos não apenas um limite inferior, mas também um limite superior em R_0 que encerra esta região, i.e., para um dado valor de τ_r/τ_i temos dois valores críticos $R_{0_{inf}}$ e $R_{0_{sup}}$ tal que para qualquer valor R_0 que obedeça $R_{0_{inf}} < R_0 < R_{0_{sup}}$ teremos um ciclo limite como solução estacionária. Embora seja a largura da distribuição de τ_r que determine a possibilidade de haver ou não solução oscilatórias, a largura de ambas distribuições influencia no tamanho da região de tais oscilações no espaço de parâmetros. Quanto mais estreita for qualquer uma destas distribuições, mais ampla será a região de estado endêmico oscilatório.

Outro resultado de grande relevância apresentado neste capítulo é o fato de que, em situações onde temos $\tau_r \gg \tau_i$, i.e., quando o período de imunidade for muito maior do que o período de infecção, o limite inferior para a taxa reprodutiva básica R_0 é muito próxima de 1. Isto implica que tais sistemas,

desde que possuam distribuições suficientemente largas, possuem uma forte tendência a apresentarem soluções endêmicas cíclicas, uma vez que o limiar epidêmico é justamente $R_0 = 1$. É importante destacar que a possibilidade de termos tais soluções pode ser utilizado para facilitar intervenções sanitárias, tirando proveito do período em que o estado endêmico se encontra próximo do seu valor mínimo do ciclo. Por outro lado, o fato de termos, em geral, não apenas um limite inferior em R_0 mas também um limite superior para a região destas soluções serve de alerta para que um eventual aumento na fração de infectantes após uma intervenção que tenha como objetivo diminuir o valor da taxa reprodutiva seja corretamente interpretado não como uma falha em tal intervenção mas como consequência natural de termos retirado o sistema de um estado endêmico fixo para levarmos a um estado oscilatório. Assim sendo, este novo estado apresentará intervalos de tempo onde o sistema estará no pico da oscilação, portanto maior do que o estado endêmico médio. Embora tenhamos este resultado negativo, no momento em que o sistema se encontrar no seu período abaixo do valor médio uma nova intervenção poderá ser feita para atacar o problema. Tal ação conjunta pode vir a ser mais viável do que se o estado endêmico não apresentar oscilações, onde não se pode tirar proveito de reduções naturais na fração de infectantes.

Ainda que o modelo SIRS aqui estudado deixe de fora outras heterogeneidades, quando comparado com valores reais ele apresenta resultados compatíveis. Por exemplo, no caso da gripe onde o período de oscilação é de aproximadamente um ano e o período de infecção é da ordem de 10 dias, nosso modelo apresenta oscilações para qualquer $R_0 > 1,09$. Este valor mínimo é menor do que a estimativa da taxa reprodutiva desta doença, que é da ordem de 1.4 [34]. De fato, este valor é tão próximo de $R_0 = 1$ que podemos concluir que sempre haverá oscilações para esta enfermidade enquanto ela permanecer endêmica. Além disto, utilizando um período de imunidade $\tau_r = 180$ dias, a região oscilatória encontra-se no intervalo $1,22 < R_0 < 2,4$ para distribuições relativamente largas ($p_{i,r} = p = 10$) e apresenta um intervalo $1,16 < R_0 < 3,4$ para distribuições mais estreitas ($p = 30$). No primeiro caso, o período de oscilação (T) é encontra-se no intervalo $188 < T < 342$ (em dias), enquanto que no segundo caso o período é de $190 < T < 360$. Portanto, segundo o modelo que utilizamos, é necessária uma distribuição estreita para que tenhamos um período de oscilação natural da gripe. De qualquer modo, a região de oscilações preditas incluem os valores estimados de R_0 para a gripe. Note que, embora a infecção por uma cepa específica do vírus da gripe confira imunidade permanente após o período de infecção, a taxa de mutação do vírus pode ser considerada como um período de imunidade efetivo e, portanto, pode ser modelado através do modelo SIRS.

No caso de outras doenças cíclicas, como sífilis e pertússis (tosse convulsa), este modelo também apresentam resultados próximos daqueles observados. Para sífilis, com $p_{i,r} \rightarrow \infty$, utilizando o período de oscilação

de 132 meses obtido nos EUA [19] e o valor usual $\tau_i = 6$ meses, obtemos $R_{0_{min}} = 1.17$ e $\tau_r \approx 6$ anos. Valores mais altos de R_0 (como esperado em [19]), com τ_i fixo, o valor predito para o período de imunidade é ainda maior, resultado que está de acordo com o que se tem para esta doença. No caso da pertússis, utilizando um período de oscilação de 4 anos e $\tau_i = 1 - 2$ meses, que é menor do que as estimativas obtidas com modelos com estrutura de contato heterogênea.

No campo das epidemias oscilatórias, acreditamos que existam diversos fatores que contribuem para produzir o fenômeno observado. Nossa contribuição não pretende apresentar a solução única e definitiva para este problema, mas destacar o papel das distribuições temporais para este comportamento. A construção de modelos teóricos aplicáveis a casos reais deve incorporar todos os mecanismos relevantes, de forma que o estudo teórico de cada um dos possíveis fatores merece atenção.

Finalmente, no Capítulo 5 mostramos que a mobilidade dos agentes num modelo SIS gera uma quebra de escala relacionada com a densidade e raio de interação dos agentes. Embora tenhamos visto que o estado endêmico possui a mesma dependência no parâmetro de ordem que os modelos de campo médio, onde a estrutura de interações é homogênea, apresentando $i^* = 1 - \kappa_c / \kappa$, onde κ_c é o limiar epidêmico, vimos que não apenas este valor crítico é distinto como também vimos que a relação entre o parâmetro de ordem e as variáveis do modelo não possuem uma relação única para quaisquer valores destas. Quando temos uma densidade espacial baixa (ρr_0^2 pequeno), κ está fortemente relacionado à taxa de renovação da vizinhança de cada agente (c_{nc} , Eq. 5.9), que por sua vez depende linearmente do raio de interação e da velocidade média dos agentes. Quando aumentamos a densidade espacial, esta renovação deixa de ser o principal mecanismo de transmissão, dando lugar ao número médio de vizinhos com os quais cada agente interage num dado instante (n_c , Eq. 5.7), que é dependente da área de interação, portanto relacionada ao quadrado do raio de interação. Ou seja, quando a quantidade de agentes com os quais um indivíduo interage por unidade de tempo é relativamente pequeno, o que importa é o universo acessível a ele durante o período de infecção, sendo a sua mobilidade fundamental para a propagação. Este processo está diretamente relacionado ao processo de transmissão primário, i.e., a quantidade de agentes que são infectados por um único infectante. Por outro lado, quando os indivíduos de uma população são capazes de interagir com um número relativamente grande de agentes por unidade de tempo, esta mobilidade deixa de ser relevante, sendo a transmissão secundária o principal fator de propagação. Mostramos também que, mesmo quando estamos no limite em que este modelo se assemelha ao modelo de campo médio (baixas densidades), podemos ter soluções endêmicas cíclicas, resultado não contemplado pelo sistema de equações do modelo SIS padrão mas presente em implementações deste modelo em redes [22].

Apêndice A

Estado endêmico e análise de estabilidade

Neste apêndice apresento os cálculos dos estados estacionários com $s^* < 1$ (estado endêmico) e as análises de estabilidade dos mesmos para cada um dos modelos matemáticos apresentados.

A.1 Modelo SIR padrão sem dinâmica vital

Como visto na Seção 2.1 as equações do modelo SIR padrão podem ser escritas por:

$$\frac{ds}{dt'} = -\rho si \quad (\text{A.1a})$$

$$\frac{di}{dt'} = i(\rho s - 1) \quad (\text{A.1b})$$

$$\frac{dr}{dt'} = i, \quad (\text{A.1c})$$

com

$$\rho = \beta\tau_i = R_0. \quad (\text{A.2})$$

Como $s + i + r = 1$, podemos analisar apenas as equações de s e i . Por construção, o ponto $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$ (estado não-epidêmico) tem que ser um estado estacionário, e de fato o é, pois $i = 0$ anula as três equações diferenciais e é a única solução possível em i . Pela equação diferencial de i vemos que a solução não-epidêmica é estável se, e somente se, $\rho < 1$ pois:

$$\rho > 1 \Leftrightarrow \frac{di}{dt'} > 0 \quad (\text{A.3})$$

Para encontrarmos o estado assintótico quando ocorre um surto epidêmico podemos escrever a equação de s em função de i e tomarmos o limite $t \rightarrow \infty$.

Do sistema de equações acima sai que:

$$\frac{di}{ds} = -1 + \frac{1}{\rho s} \quad (\text{A.4})$$

$$i(t) - i(0) = -(s(t) - s(0)) + \frac{1}{\rho} \ln \frac{s(t)}{s(0)} \quad (\text{A.5})$$

Junto com a equação $1 = s + i + r$ podemos então encontrar a solução assintótica. Como não existe reinjeção de indivíduos suscetíveis, $i(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. Supondo então, por conveniência, $s(0) \approx 1, i(0) \approx 0$, ao tomarmos o limite $t \rightarrow \infty$ temos:

$$\rho(s^* - 1) = \ln s^* \quad (\text{A.6})$$

Logo o estado assintótico é dado por:

$$s^* = e^{\rho(s^*-1)} \quad (\text{A.7a})$$

$$i^* = 0 \quad (\text{A.7b})$$

$$r^* = 1 - e^{-\rho r^*} \quad (\text{A.7c})$$

A.2 Modelo SIR com período de infecção distribuído sem dinâmica vital

Para uma distribuição $p(\tau)$ arbitrária, o conjunto de equações do modelo SIR com atraso (Eqs.2.8) pode ser escrito da forma:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si \quad (\text{A.8a})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \beta \int_0^t p(x)s(t-\tau)i(t-\tau)d\tau \quad (\text{A.8b})$$

$$\frac{dr}{dt} = \beta \int_0^t p(\tau)s(t-\tau)i(t-\tau)d\tau. \quad (\text{A.8c})$$

Para calcular a estabilidade do ponto fixo deste sistema, podemos utilizar o método de linearização para DDEs descrito em [33]. A equação secular deste sistema para um ponto fixo (s^*, i^*) e $t \rightarrow \infty$ é dada por:

$$\det \left[\lambda \mathbf{I} - \beta \left[\begin{pmatrix} -i^* & -s^* \\ i^* & s^* \end{pmatrix} - \int_0^\infty p(\tau)e^{-\lambda\tau} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ i^* & s^* \end{pmatrix} d\tau \right] \right] = 0 \quad (\text{A.9})$$

Desta equação, temos que os autovalores do ponto fixo $(s^*, i^*) = (1, 0)$ obedecem a seguinte relação:

$$\left| \begin{array}{c} \lambda \\ 0 \quad \lambda - \beta \left(1 - \int_0^\infty p(\tau)e^{-\lambda\tau} \right) \end{array} \right| = 0 \quad (\text{A.10})$$

Donde sai que:

$$\begin{aligned} \lambda \left[\lambda - \beta \left(1 - \int_0^\infty p(\tau) e^{-\lambda\tau} d\tau \right) \right] &= 0 \\ \Rightarrow \lambda - \beta(1 - \langle e^{-\lambda\tau} \rangle) &= 0 \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

Sabe-se que para uma distribuição delta, onde o período de infecção é fixo e idêntico para qualquer indivíduo, e para uma distribuição exponencial o limiar $\rho = 1$ é válido e portanto podem ser utilizados como teste para esta equação.

A.2.1 Distribuição exponencial

No caso de uma distribuição exponencial, o sistema de equações do modelo SIR padrão (eq.2.1) valem e portanto devemos obter o mesmo resultado com a equação (A.11).

$$\begin{aligned} p(\tau) &= \frac{e^{-\tau/\tau_m}}{\tau_m} & (\text{A.12}) \\ \langle e^{-\lambda\tau} \rangle &= \int_0^\infty \frac{e^{-\tau(\tau_m^{-1} + \lambda)}}{\tau_m} d\tau \\ &= -\frac{\tau_m^{-1}}{(\tau_m^{-1} + \lambda)} e^{-\tau(\tau_m^{-1} + \lambda)} \Big|_0^\infty \\ &= \frac{\tau_m^{-1}}{(\tau_m^{-1} + \lambda)} & (\text{A.13}) \end{aligned}$$

Substituindo então o valor de $\langle e^{-\lambda\tau} \rangle$ em A.11, temos:

$$\begin{aligned} \lambda - \beta [1 - \tau_m^{-1}(\tau_m^{-1} + \lambda)^{-1}] &= 0 \\ \lambda(\lambda + \tau_m^{-1} - \beta) &= 0 \\ \lambda &= \frac{\beta\tau_m - 1}{\tau_m} \\ \lambda &= \frac{\rho - 1}{\tau_m} & (\text{A.14}) \end{aligned}$$

Da equação (A.14) sai que $\rho > 1$ implica na instabilidade do ponto fixo não epidêmico, como previsto pelo modelo padrão.

A.2.2 Distribuição homogênea

Em um processo epidêmico cujo período de infecção é fixo, modelado por uma distribuição delta, Hoppensteadt [7] mostrou que o limiar epidêmico

é idêntico àquele obtido no modelo SIR padrão, utilizando as equações integrais da evolução do número de infectantes. Pela equação (A.11), para $\lambda \approx 0$ podemos ver que este resultado é satisfeito:

$$p(\tau) = \delta(\tau - \tau_m) \quad (\text{A.15})$$

$$\begin{aligned} \langle e^{-\lambda\tau} \rangle &= \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} \delta(\tau - \tau_m) d\tau \\ &= e^{-\lambda\tau_m} \end{aligned}$$

$$\langle e^{-\lambda\tau} \rangle \approx 1 - \lambda\tau_m + \frac{(\lambda\tau_m)^2}{2} \quad (\text{A.16})$$

Substituindo em (A.11)

$$\lambda - \beta \left[1 - \left(1 - \lambda\tau_m + \frac{(\lambda\tau_m)^2}{2} \right) \right] = 0$$

$$\lambda \left[\lambda + \frac{2}{\beta\tau_m^2} (1 - \beta\tau_m) \right] = 0$$

$$\lambda - \frac{2}{\beta\tau_m^2} (\beta\tau_m - 1) = 0$$

$$\lambda - \frac{2}{\tau_m} \left(1 - \frac{1}{\rho} \right) = 0. \quad (\text{A.17})$$

$$\Rightarrow \lambda > 0 \Leftrightarrow \rho > 1. \quad (\text{A.18})$$

A.2.3 Distribuição arbitrária

Para qualquer distribuição $p(\tau)$ que possua $\langle \tau^n \rangle$ definido $\forall n$, podemos expandir a média $\langle e^{-\lambda\tau} \rangle$ em função dos momentos da distribuição. Desta forma, a equação (A.11) pode ser reescrita em função destes momentos:

$$\lambda - \beta \left(1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-\lambda)^n \langle \tau^n \rangle}{n!} \right) = 0 \quad (\text{A.19})$$

$$\lambda + \beta \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-\lambda)^n \langle \tau^n \rangle}{n!} = 0$$

$$1 - \beta\tau_m - \beta \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-\lambda)^n \langle \tau^{n+1} \rangle}{(n+1)!} = 0$$

$$\lambda\beta \frac{\langle \tau^2 \rangle}{2} - \beta \sum_{n=2}^{\infty} (-\lambda)^n \frac{\langle \tau^{n+1} \rangle}{(n+1)!} = \beta\tau_m - 1$$

$$\lambda - \sum_{n=2}^{\infty} (-\lambda)^n \frac{\langle \tau^{n+1} \rangle}{\langle \tau^2 \rangle} \frac{2}{(n+1)!} = 2 \frac{\beta\tau_m - 1}{\beta \langle \tau^2 \rangle}, \quad \langle \tau^2 \rangle \neq 0 \quad (\text{A.20})$$

Como estamos interessados no limiar de epidemia, i.e., no limite $\lambda \rightarrow 0$, vemos que a transição se dá também em $\rho = 1$ para qualquer distribuição que possua todos os momentos definidos.

A.3 Modelo SIR padrão com dinâmica vital

Multiplicando cada equação do sistema 2.9 por $\mu + 1/\tau$, reescrevemos este sistema em forma adimensional como:

$$\frac{ds}{dt} = -\rho si + \frac{\mu\rho}{\beta}(1-s) \quad (\text{A.21a})$$

$$\frac{di}{dt} = i(\rho s - 1) \quad (\text{A.21b})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{\rho}{\beta} \left(\frac{i}{\tau} - \mu r \right) \quad (\text{A.21c})$$

$$\rho \equiv \frac{\beta}{\mu + 1/\tau} = R_0. \quad (\text{A.22})$$

Além da solução trivial $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$, a solução endêmica possui $s^* = \rho^{-1}$ (pela equação diferencial di/dt). Substituindo este valor na primeira equação temos que:

$$i^* = \frac{\mu\rho}{\beta}(1 - \rho^{-1}) = \frac{1}{\beta\tau_v}(\rho - 1) \quad (\text{A.23})$$

O que nos dá, pela última equação:

$$r^* = \frac{1}{\beta\tau}(\rho - 1) \quad (\text{A.24})$$

Assim como no modelo SIR padrão sem dinâmica vital, para $s \approx 1$ e $i \approx 0$ temos que $di/dt > 0 \Leftrightarrow \rho > 1$, logo a solução não-endêmica é instável e, portanto, a solução endêmica

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\rho^{-1}, \frac{1}{\beta\tau_v}(\rho - 1), \frac{1}{\beta\tau}(\rho - 1) \right) \quad (\text{A.25})$$

é estável para $\rho > 1$.

A.4 Modelo SIR com período de infecção distribuído e dinâmica vital

As equações que governam este modelo podem ser escrita de forma integro-diferencial da seguinte maneira:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(1 - s) \quad (\text{A.26a})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \beta \int_0^t s(t - \tau)i(t - \tau)e^{-\mu\tau}p(\tau)d\tau - \mu i \quad (\text{A.26b})$$

$$\frac{dr}{dt} = \beta \int_0^t s(t - \tau)i(t - \tau)e^{-\mu\tau}p(\tau)d\tau - \mu r \quad (\text{A.26c})$$

O estado endêmico correspondente é dado por:

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\rho_d^{-1}, \frac{1}{\beta\tau_v}(\rho_d - 1), (1 - \rho_d^{-1}) \left(1 - \frac{\rho_d}{\beta\tau_v} \right) \right) \quad (\text{A.27})$$

sendo

$$R_0 = \rho_d = \frac{\beta}{\mu} \left(1 - \int_0^\infty e^{-\mu\tau}p(\tau)d\tau \right) \quad (\text{A.28})$$

ou

$$R_0 = \rho_d = \beta\tau_v \left(1 - \int_0^\infty e^{-\tau/\tau_v}p(\tau)d\tau \right) \quad (\text{A.29})$$

Para analisar a estabilidade do estado endêmico (Eq. A.27) basta olhar para a estabilidade do estado não-endêmico $(s, i, r) = (1, 0, 0)$ através do determinante da matriz

$$\lambda \mathbf{I} - \left[\begin{pmatrix} -\beta i - \mu & -\beta s \\ \beta i & \beta s - \mu \end{pmatrix} - \beta \int_0^\infty p(\tau)e^{-(\lambda+\mu)\tau} \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ i(t-\tau) & s(t-\tau) \end{pmatrix} d\tau \right] \quad (\text{A.30})$$

calculada no ponto $(s, i, r) = (1, 0, 0)$:

$$\begin{vmatrix} \lambda + \mu & 0 \\ 0 & \lambda + \mu - \beta \left[1 - \int_0^\infty p(\tau)e^{-(\lambda+\mu)\tau}d\tau \right] \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + \mu) \left[\lambda + \mu - \beta \left(1 - \int_0^\infty p(\tau)e^{-(\lambda+\mu)\tau}d\tau \right) \right] = 0 \quad (\text{A.31})$$

Um dos autovalores é $\lambda_1 = -\mu$ e os demais são determinados por

$$\lambda + \mu + \beta \left(\int_0^\infty p(\tau)e^{-(\lambda+\mu)\tau}d\tau - 1 \right) = 0 \quad (\text{A.32})$$

Como o interesse é no limiar epidêmico, podemos restringir para o caso $\lambda \approx 0$, *i.e.*, $e^{-\lambda\tau} \approx 1$. Então:

$$\begin{aligned} \lambda + \mu + \beta \left(\int_0^\infty p(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau - 1 \right) &= 0 \\ \lambda + \mu + \beta \left[\left(1 - \frac{\rho_d}{\beta\tau_v} \right) - 1 \right] &= 0 \\ \Rightarrow \lambda &= \mu(\rho_d - 1) \end{aligned} \quad (\text{A.33})$$

Logo

$$\lambda < 0 \Leftrightarrow \rho_d < 1 \quad (\text{A.34})$$

Portanto, para que o estado endêmico seja estável é necessário $\rho_d > 1$, que é exatamente a condição para que este estado seja biologicamente aceitável, donde conclui-se que sempre que o estado endêmico for biologicamente aceitável ele será estável.

A.5 Modelo SIRS padrão

O modelo SIRS padrão possui o seguinte conjunto de equações diferenciais:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \frac{r}{\tau_r}, \quad (\text{A.35a})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \frac{i}{\tau_i}, \quad (\text{A.35b})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{i}{\tau_i} - \frac{r}{\tau_r}, \quad (\text{A.35c})$$

$$1 = s + i + r.$$

Adotando o mesmo procedimento utilizado no modelo SIR padrão com dinâmica vital (A.3), vemos que este sistema de equações possui como soluções estacionárias um estado livre de epidemia $(s^*, i^*, r^*) = (1, 0, 0)$ e um estado endêmico dado por

$$(s^*, i^*, r^*) = \left(\frac{1}{\rho}, \frac{\rho - 1}{\rho + \rho_r}, \frac{\tau_r(\rho - 1)}{\tau_i(\rho + \rho_r)} \right), \quad (\text{A.36})$$

onde

$$\rho = \beta\tau_i = R_0, \quad (\text{A.37})$$

$$\rho_r = \beta\tau_r. \quad (\text{A.38})$$

Como no modelo SIR, a solução endêmica é estacionária sempre que $\rho > 1$.

A.6 Modelo SIRS com tempos de remoção e infecção distribuídos

Podemos ainda escrever o modelo SIRS de maneira a incorporar explicitamente tanto a distribuição do período de infecção – $G(t)$ – quanto a distribuição do tempo de imunidade – $H(t)$ –, utilizando equações integro-diferenciais:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= -\beta si + \beta \int_0^t H(v) \int_0^{t-v} G(u) s(t-u-v) i(t-u-v) dudv + \\ \frac{di}{dt} &= \beta si - \beta \int_0^t G(u) s(t-u) i(t-u) du, \\ \frac{dr}{dt} &= \beta \int_0^t G(u) s(t-u) i(t-u) du - \\ &\quad - \beta \int_0^t H(v) \int_0^{t-v} G(u) s(t-u-v) i(t-u-v) dudv.\end{aligned}\tag{A.39a}$$

Tomando ambas distribuições $G(t)$, $H(t)$ como exponenciais com médias τ_i e τ_r , temos um sistema equivalente às equações A.35. As equações integrais para $i(t)$ e $1 - r(t)$ são de grande utilidade para obtenção dos pontos fixos deste sistema, e são descritas por:

$$\begin{aligned}i(t) &= \beta \int_0^t s(u) i(u) du - \\ &\quad - \beta \int_0^t \left[\int_0^u G(v) s(u-v) i(u-v) du \right] dv, \\ s(t) + i(t) &= 1 + \beta \int_0^t \int_0^x \left[\int_0^{x-v} H(v) G(u) \times \right. \\ &\quad \left. \times s(x-v-u) i(x-v-u) du - G(v) s(x-v) i(x-v) \right] dv dx.\end{aligned}\tag{A.40}$$

Os pontos de equilíbrio das equações A.40 e A.41 são dados pelo estado livre de epidemia $(s^*, i^*) = (1, 0)$ e pelo estado endêmico:

$$s^* = \frac{1}{\rho}, \quad i^* = \frac{\rho - 1}{\rho + \rho_r},\tag{A.41}$$

onde

$$\rho = \beta \int_0^\infty \left[1 - \int_0^v G(u) du \right] dv = R_0,\tag{A.42}$$

$$\rho_r = \beta \int_0^\infty \int_0^x \left[G(v) - H(v) \int_0^{v-x} G(u) du \right] dv dx.\tag{A.43}$$

Para distribuições exponenciais ou delta, temos que $\rho = \beta\tau_i$ e $\rho_r = \beta\tau_r$, de forma que o ponto fixo endêmico dado pela Eq.A.42 é idêntico ao obtido através do modelo SIRS padrão.

A.6.1 Pontos fixos do modelo generalizado

Suponha que as distribuições do período de infecção e imunidade $G(x)$ e $H(x)$ sejam normalizadas e possuam médias τ_i e τ_r , respectivamente. Utilizando as propriedades da função Delta de Dirac, podemos escrever estas funções como:

$$G(x) = \int_0^\infty \delta(k-x)G(k)dx, \quad (\text{A.45a})$$

$$H(x) = \int_0^\infty \delta(k-x)H(k)dx. \quad (\text{A.45b})$$

Sendo assim, podemos reescrever as integrais ρ e ρ_r (Eqs.A.43-A.44) fazendo uso desta transformação, de tal forma que temos então:

$$\begin{aligned} \rho &= \beta \int_0^\infty \left[1 - \int_0^v G(u)du \right] dv, \\ &= \beta \int_0^\infty \left[\int_0^\infty G(k)dk - \int_0^v \int_0^\infty G(k)\delta(k-u)dkdu \right] dv, \\ &= \beta \int_0^\infty G(k) \int_0^\infty \left[1 - \int_0^v \delta(k-u)du \right] dvdk, \\ &= \beta \int_0^\infty G(k) \int_0^\infty [1 - \Theta(v-k)] dvdk, \\ &= \beta \int_0^\infty G(k) \int_0^k dvdk, \\ &= \beta \int_0^\infty kG(k)dk, \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \rho = \beta\tau_i, \quad (\text{A.46})$$

$$\Rightarrow R_0 = \beta\tau_i \quad (\text{A.47})$$

onde $\Theta(x)$ é a função degrau de Heaviside. Vemos então que, independentemente da forma da distribuição, a taxa reprodutiva básica R_0 depende apenas da probabilidade de transmissão e da média populacional do período de infecção. Na equação de ρ_r , faremos uma substituição de variáveis conveniente afim de facilitar o cálculo das integrais. Trocando $v \rightarrow x - v'$ e $u \rightarrow v' - u'$ e integrando sobre v' e u' , temos para o segundo termo da Eq.A.44:

$$\int_0^\infty \int_0^x H(v) \int_0^{v-x} G(u)dudvdx = \int_0^\infty \int_0^x H(x-v') \int_0^{v'} G(v'-u')du'dv'dx. \quad (\text{A.48})$$

Abandonando a notação ' por simplicidade e fazendo uso das transformações (A.45), esta integral se reduz a:

$$\begin{aligned}
 \int_0^\infty \int_0^x H(v) \int_0^{v-x} G(u) du dv dx &= \int_0^\infty \int_0^x H(x-v) \int_0^\infty G(w) \times \\
 &\quad \times \int_0^v \delta(w-v+u) du dw dv dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^x H(x-v) \int_0^\infty G(w) \Theta(v-w) dw dv dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^\infty H(k) \int_0^x \delta(k-x+v) \int_0^\infty G(w) \Theta(v-w) dw dk dv dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \int_0^x \delta(k-x+v) \Theta(v-w) dv dw dk dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \int_w^x \delta(k-x+v) dv dw dk dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \Theta(x-k) \Theta(x-w-k) dw dk dx, \\
 &= \int_0^\infty \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \Theta(x-k) [1 - \Theta(w-x+k)] dw dk dx, \\
 &= \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \left[\int_k^\infty dx - \int_k^{w+x} dx \right] dw dk, \\
 &= \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \int_{w+k}^\infty dx dw dk. \quad (\text{A.49})
 \end{aligned}$$

A integral do primeiro termo da Eq.A.44 pode ser escrita como:

$$\begin{aligned}
 \int_0^\infty \int_0^x G(v) dv dx &= \int_0^\infty \int_0^x \int_0^\infty G(w) \delta(w-v) dw dv dx, \\
 &= \int_0^\infty G(w) \int_0^\infty \int_0^x \delta(w-v) dv dx dw, \\
 &= \int_0^\infty G(w) \int_0^\infty \Theta(x-w) dx dw, \\
 &= \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \int_w^\infty dx dw dk. \quad (\text{A.50})
 \end{aligned}$$

Finalmente, juntando as integrais de (A.49-A.50) e multiplicando por β temos:

$$\begin{aligned}
 \rho_r &= \beta \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \left[\int_w^\infty dx - \int_{w+k}^\infty dx \right] dw dk. \\
 &= \beta \int_0^\infty H(k) \int_0^\infty G(w) \int_w^{w+k} dx dw dk, \\
 &= \beta \int_0^\infty G(w) \int_0^\infty k H(k) dk dw, \\
 \Rightarrow \rho_r &= \beta \tau_r.
 \end{aligned} \tag{A.51}$$

Assim sendo, substituindo as Eqs.A.46 e A.51 na Eq.A.42 vemos que os pontos fixos do modelo SIRS não dependem da forma das distribuições, apenas de suas médias, obedecendo exatamente a mesma relação que temos para o modelo padrão (Eq.A.36):

$$s^* = \frac{1}{\beta \tau_i}, \quad i^* = \frac{\beta \tau_i - 1}{\beta(\tau_i + \tau_r)}. \tag{A.52}$$

A.6.2 Estabilidade do estado endêmico

Para os casos da distribuição delta e exponencial, é sabido que o ponto fixo endêmico é estável para $\rho > 1$, sendo que para a distribuição delta é possível obter estado endêmico com ciclos limite, o que não ocorre com distribuição exponencial onde as oscilações são sempre amortecidas. Com o uso da distribuição Gamma, podemos checar a existência ou não de ciclos limites para distribuições com distintas larguras. Uma maneira de construirmos distribuições intermediárias, e que possuam estas duas distribuições particulares como casos extremos é utilizar distribuições Gamma:

$$G_{p_i}(t) = \frac{p_i^{p_i} t^{p_i-1} e^{-p_i t/\tau_i}}{\tau_i^{p_i} (p_i - 1)!}, \tag{A.53a}$$

$$H_{p_r}(t) = \frac{p_r^{p_r} t^{p_r-1} e^{-p_r t/\tau_r}}{\tau_r^{p_r} (p_r - 1)!}. \tag{A.53b}$$

Estas distribuições possuem médias τ_i e τ_r , respectivamente, para quaisquer valores do parâmetro $p_{i,r}$, sendo que adquirem a forma da distribuição exponencial para $p_{i,r} = 1$ e da delta de Dirac quando $p_{i,r} \rightarrow \infty$, possuindo formas unimodais entre estes valores. Através da linearização do sistema A.39, obtemos o seguinte Jacobiano:

$$\begin{aligned}
 J(s^*, i^*) &= \beta \left[\begin{pmatrix} -i^* & -s^* \\ i^* & s^* \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ i^* & s^* \end{pmatrix} \int_0^t G(u) e^{-\lambda u} du + \right. \\
 &\quad \left. + \begin{pmatrix} i^* & s^* \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \int_0^t \int_0^{t-v} H(v) G(u) e^{-\lambda(u+v)} dudv \right].
 \end{aligned} \tag{A.54}$$

A equação característica deste sistema é dada por:

$$\lambda + \beta i^* \left[1 - \int_0^t \int_0^{t-v} H(v)G(u)e^{-\lambda(u+v)} dudv \right] - \beta s^* \left[\int_0^t G(u)e^{-\lambda u} du \right] = 0 \quad (\text{A.55})$$

Primeiramente, vamos resolver a integral $\int_0^t f(x)e^{-\lambda x} dx$ para $f(x)$ sendo uma distribuição Gamma com largura definida por p e média τ . Por simplicidade, assumiremos $p \in \mathbb{N}$. Para tanto, definiremos uma função $I_p(\tau, \lambda, t)$ como sendo justamente a integral de interesse:

$$\begin{aligned} I_p(\tau, \lambda, t) &\equiv \frac{p^p}{\tau^p(p-1)!} \int_0^t x^{p-1} e^{-x(p/\tau+\lambda)} dx, \\ &= \frac{p^p}{\tau^p(p-1)!} (-1)^{p-1} \frac{\partial^{p-1}}{\partial k^{p-1}} \int_0^t e^{-kx} dx, \quad k \equiv p/\tau + \lambda \\ &= \frac{p^p}{\tau^p(p-1)!} (-1)^{p-1} \frac{\partial^{p-1}}{\partial k^{p-1}} \left[k^{-1} (1 - e^{-kt}) \right], \end{aligned} \quad (\text{A.56})$$

As derivadas que aparecem na Eq.A.56 podem ser escritas de forma fechada como:

$$\frac{\partial^n k^{-1}}{\partial k^n} = (-1)^n n! k^{-(n+1)}, \quad (\text{A.57a})$$

$$\frac{\partial^n (k^{-1} e^{-kt})}{\partial k^n} = (-1)^n k^{-1} e^{-kt} \sum_{m=0}^n \binom{n}{m} (n-m)! k^{-(n-m)} t^m, \quad (\text{A.57b})$$

$$n \geq 0.$$

Aplicando, então, as Eqs.A.57 na Eq.A.56, temos:

$$\begin{aligned} I_p(\tau, \lambda, t) &= \left(\frac{p}{\tau}\right)^p \frac{1}{(p-1)!} \left[(p-1)! k^{-p} - \right. \\ &\quad \left. - k^{-1} e^{-kt} \sum_{m=0}^{p-1} \binom{p-1}{m} (p-1-m)! k^{-(p-1-m)} t^m \right]. \end{aligned} \quad (\text{A.58})$$

Definindo

$$k_i \equiv p/\tau_i + \lambda, \quad k_r \equiv p/\tau_r + \lambda, \quad (\text{A.59})$$

podemos escrever a integral dupla que aparece na Eq.A.55 da seguinte maneira:

$$\begin{aligned}
 \int_0^t \int_0^{t-v} H(v)G(u)e^{-\lambda(u+v)}dudv &= \int_0^t H(v)e^{-\lambda v}I_{p_i}(\tau_i, \lambda, t-v)dv \\
 &= \left(\frac{p_i}{\tau_i k_i}\right)^{p_i} I_{p_r}(\tau_r, \lambda, t) - \\
 &\quad - k_i^{-1} e^{-k_i t} \left(\frac{p_i}{\tau_i}\right)^{p_i} \sum_{m=0}^{p_i-1} \binom{p_i-1}{m} \frac{(p_i-1-m)!}{(p_i-1)!} \times \\
 &\quad \times k_i^{-(p_i-1-m)} \frac{p_r^{p_r}}{\tau_r^{p_r} (p_r-1)!} \int_0^t (t-v)^m e^{-v(k_r-k_i)} dv. \quad (\text{A.60})
 \end{aligned}$$

Como estamos interessados no estado assintótico, podemos tomar o limite $t \rightarrow \infty$. A função I_p neste limite se reduz a:

$$\begin{aligned}
 I_p(\tau, \lambda) &\equiv \lim_{t \rightarrow \infty} I_p(\tau, \lambda, t) \\
 &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\left(\frac{p}{\tau}\right)^p \frac{1}{(p-1)!} \left[(p-1)! k^{-p} - \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. - k^{-1} e^{-kt} \sum_{m=0}^{p-1} \binom{p-1}{m} (p-1-m)! k^{-(p-1-m)} t^m \right] \right] \\
 &= \left(\frac{p}{\tau k}\right)^p, k > 0 \quad (\text{A.61})
 \end{aligned}$$

$$\Rightarrow I_p(\tau, \lambda) = \left(1 + \frac{\lambda\tau}{p}\right)^{-p}, \Re[\lambda] > -\frac{p}{\tau}. \quad (\text{A.62})$$

O segundo termo que aparece no lado direito da Eq.A.60 é referente ao termo que se anula na expressão de $I_{p_i}(\tau_i, \lambda)$ e, portanto, é também nulo para $\Re[\lambda] > -\frac{p_i}{\tau_i}$. Assim sendo, temos finalmente:

$$\int_0^\infty G(u)e^{-\lambda u} du = \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i}\right)^{-p_i}, \Re[\lambda] > -\frac{p_i}{\tau_i} \quad (\text{A.63})$$

$$\begin{aligned}
 \int_0^\infty \int_0^\infty H(v)G(u)e^{-\lambda(u+v)}dudv &= \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i}\right)^{-p_i} \left(1 + \frac{\lambda\tau_r}{p_r}\right)^{-p_r}, \\
 &\quad \Re[\lambda] > -\min\left(\frac{p_i}{\tau_i}, \frac{p_r}{\tau_r}\right). \quad (\text{A.64})
 \end{aligned}$$

Sendo assim, temos então que a equação característica (Eq.A.55) deste sistema pode ser escrita como:

$$\lambda - a \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i}\right)^{-p_i}\right] + b \left[1 - \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i}\right)^{-p_i} \left(1 + \frac{\lambda\tau_r}{p_r}\right)^{-p_r}\right] = 0, \quad (\text{A.65})$$

sendo

$$a \equiv \beta s^* = \frac{1}{\tau_i}, \quad b \equiv \beta i^* = \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r}. \quad (\text{A.66})$$

Distribuições exponenciais

As distribuições Gamma, apresentadas nas Eqs.A.53, com $p_{i,r} = 1$ correspondem a distribuições exponenciais com médias τ_i e τ_r . Sabe-se que, para estas distribuições, o modelo SIRS com período de infecção e remoção distribuídos é equivalente ao modelo SIRS padrão, com taxas constantes, e que neste modelo há somente oscilações amortecidas, os pontos fixos são nós ou espirais estáveis, não havendo a possibilidade de apresentar ciclos limite. Tomando $p_{i,r} = 1$ e assumindo $k_i, k_r \neq 0$ (Eq.A.59) a Eq.A.65 fica:

$$\lambda(1 + \lambda\tau_i)(1 + \lambda\tau_r) - a\lambda\tau_i(1 + \lambda\tau_r) + b\lambda(\tau_r + \tau_i + \lambda\tau_r\tau_i) = 0. \quad (\text{A.67})$$

Substituindo a, b pelas expressões da Eq.A.66 e procurando pelas raízes não nulas da equação, temos:

$$\lambda^2 + \lambda \left(\frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} + \frac{1}{\tau_r} \right) + \frac{\rho - 1}{\tau_i\tau_r} = 0 \quad (\text{A.68})$$

$$\lambda_{\pm} = -\frac{\rho + \tau_i/\tau_r}{2(\tau_i + \tau_r)} \pm \frac{1}{2} \sqrt{\left[\frac{\rho + \tau_i/\tau_r}{\tau_i + \tau_r} \right]^2 - 4\frac{\rho - 1}{\tau_i\tau_r}}. \quad (\text{A.69})$$

Portanto, sempre que $\rho > 1$ o ponto fixo endêmico será do tipo foco estável, não havendo a possibilidade de ciclo limite, já que as soluções complexas para λ sempre possuem parte real negativa nesta situação.

Distribuições delta

Tomando o limite $p_{i,r} \rightarrow \infty$, a distribuição Gamma assume a forma da expressão da delta de Dirac, e a equação característica correspondente é:

$$\lambda + \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} \left[1 - e^{-\lambda(\tau_i + \tau_r)} \right] - \frac{1}{\tau_i} \left[1 - e^{-\lambda\tau_i} \right] = 0. \quad (\text{A.70})$$

Abrindo o autovalor em suas partes real e imaginária como $\lambda = u + \mathbf{j}v$, podemos reescrever a equação característica como $g(u, v) + \mathbf{j}f(u, v) = 0$, onde:

$$g(u, v) = u + \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} \left[1 - e^{-u(\tau_i + \tau_r)} \cos(v) \right] - \frac{1}{\tau_i} \left[1 - e^{-u\tau_i} \cos(v) \right] \quad (\text{A.71a})$$

$$f(u, v) = v + \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} e^{-u(\tau_i + \tau_r)} \sin(v) - \frac{1}{\tau_i} e^{-u\tau_i} \sin(v) \quad (\text{A.71b})$$

A solução da equação característica é obtida procurando o par (u, v) que anula ambas funções $g(u, v)$ e $f(u, v)$. Estas equações podem ser resolvidas

numericamente e apresenta o mesmo limiar entre o estado não-endêmico e o estado endêmico em $\rho = 1$. Porém, diferentemente do que ocorre com a distribuição exponencial, esta equação apresenta uma bifurcação de Hopf na região do estado endêmico ($\rho > 1$)¹, apresentando uma região no espaço de parâmetros onde o estado endêmico é dado por oscilações não amortecidas.

Distribuições com $p_{i,r} \in \mathbb{N}$

Para estudar a equação característica para quaisquer valores de $p_{i,r}$ em \mathbb{N} usaremos a mesma abordagem aplicada para a distribuição delta. Separando a Eq.A.65 em suas partes real e imaginária, expandindo a função $I_p(\tau, \lambda)$ (Eq.A.61) com $\lambda = u + \mathbf{j}v$, temos:

$$\begin{aligned} I_p(\tau, \lambda) &= \left(1 + \frac{\lambda\tau}{p}\right)^{-p}, \Re[\lambda] > -\frac{p}{\tau}, \\ &= \sum_{n=0}^p \binom{p}{n} \left(\frac{\tau}{p}\right)^n \sum_{l=0}^n \binom{n}{l} u^{n-l} (\mathbf{j}v)^l, \\ &= \sum_{n=0}^p \binom{p}{n} \left(\frac{\tau}{p}\right)^n \left[\sum_{l=0}^{n/2} (-1)^l \binom{n}{2l} u^{n-2l} v^{2l} + \right. \\ &\quad \left. + \mathbf{j} \sum_{l=0}^{\frac{n-1}{2}} (-1)^l \binom{n}{2l+1} u^{n-(2l+1)} v^{2l+1} \right]. \end{aligned} \quad (\text{A.72})$$

Temos então que:

$$\Re[I_p(\tau, \lambda)] = \sum_{n=0}^p \binom{p}{n} \left(\frac{\tau}{p}\right)^n \sum_{l=0}^{n/2} (-1)^l \binom{n}{2l} u^{n-2l} v^{2l}, \quad (\text{A.73a})$$

$$\Im[I_p(\tau, \lambda)] = \sum_{n=0}^p \binom{p}{n} \left(\frac{\tau}{p}\right)^n \sum_{l=0}^{\frac{n-1}{2}} (-1)^l \binom{n}{2l+1} u^{n-(2l+1)} v^{2l+1}. \quad (\text{A.73b})$$

O termo proveniente da integral dupla fica:

$$\begin{aligned} \left(1 + \frac{\lambda\tau_i}{p_i}\right)^{p_i} \left(1 + \frac{\lambda\tau_r}{p_r}\right)^{p_r} &= \Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)]\Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \\ &\quad - \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)]\Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \\ &\quad + \mathbf{j} \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)]\Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \right. \\ &\quad \left. + \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)]\Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \right) \end{aligned} \quad (\text{A.74})$$

¹Temos um bifurcação de Hopf quando passamos de um equilíbrio estável para um ciclo limite [35, 36]

Escrevendo a Eq.A.55 como $g(u, v) + \mathbf{j} f(u, v) = 0$ temos:

$$\begin{aligned}
 g(u, v) = & u \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \right) - \\
 & - v \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \right) - \\
 & - \frac{1}{\tau_i} \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \right) + \\
 & + \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - 1 \right),
 \end{aligned} \tag{A.75a}$$

$$\begin{aligned}
 f(u, v) = & u \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \right) + \\
 & + v \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] - \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \right) - \\
 & - \frac{1}{\tau_i} \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] - \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \right) + \\
 & + \frac{\rho - 1}{\tau_i + \tau_r} \left(\Re[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \Im[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] + \Re[I_{p_r}(\tau_r, \lambda)] \Im[I_{p_i}(\tau_i, \lambda)] \right).
 \end{aligned} \tag{A.75b}$$

As raízes da equação característica são os pares (u, v) que anulam as funções $f(u, v)$ e $g(u, v)$ simultaneamente. Resolvendo as Eqs.(A.75) para distintos valores de β, τ_i, τ_r vemos que existe um p_c , que depende dos parâmetros do modelo, tal que é possível obter soluções endêmicas oscilatórias, como mostrado no Cap.4

A.7 Modelo SIS

O modelo SIS padrão, em sua forma adimensional pode ser representado pelo sistema de equações apresentado no Capítulo 5 (Eqs. 5.3):

$$\frac{ds}{dt} = -\lambda s i + i \tag{A.76a}$$

$$\frac{di}{dt} = \lambda s i - i \tag{A.76b}$$

$$1 = s + i \tag{A.76c}$$

$$R_0 = \lambda = \beta \tau_i, \tag{A.77}$$

que possuem estados estacionários $(s^*, i^*) = (1, 0)$ e $(\lambda - 1, 1 - \lambda - 1)$. A Jacobiana deste sistema é dada por:

$$\begin{pmatrix} -\lambda i & -\lambda s + 1 \\ \lambda i & \lambda s - 1 \end{pmatrix} \tag{A.78}$$

Calculando esta matriz no ponto não-endêmico, vemos que a equação secular para este ponto fica

$$\begin{aligned} \det \begin{pmatrix} \phi & \lambda - 1 \\ 0 & \phi - \lambda + 1 \end{pmatrix} &= 0 \\ \phi(\phi + \lambda - 1) &= 0 \end{aligned} \tag{A.79}$$

donde sai que o ponto fixo não-endêmico é estável quando $\lambda < 1$, o que implica que o estado endêmico é instável nesta situação e estável quando $\lambda > 1$.

Apêndice B

Integração numérica dos modelos com atraso temporal

A integração numérica de sistemas de equações diferenciais com atraso deve ser feita com cuidado, pois é comum termos regiões de estabilidade dos métodos de integração diferentes daquelas em que o sistema não apresenta termos de atraso (detalhes sobre estabilidade de métodos numéricos em equações com atraso podem ser encontrados em [37–39]). Neste capítulo, apresentarei os métodos utilizados para integração numérica dos modelos SIR e SIRS com tempos de infecção e imunidade distribuídos. Todos os sistemas puderam ser integrados numericamente utilizando o método de Euler [40,41] com passo de integração $\Delta t = 0.01$, que sabíamos ser estável para os modelos sem atraso e provaram ser igualmente estáveis para os modelos com atraso. Uma vantagem destes sistemas em particular é que, uma vez que sabemos que o modelo com atraso utilizando uma distribuição exponencial tem que apresentar o mesmo resultado que o modelo padrão, podemos utilizar este último como comparativo para o método de integração utilizado. Ao longo do trabalho, utilizamos duas abordagens distintas para o tratamento das equações do modelo SIR e SIRS com atraso: uma que nos permite fazer um levantamento estatístico em função da construção de distribuições geradas de maneira aleatória; e outra que nos dá diretamente o comportamento médio, integrando sobre a distribuição de probabilidades dos períodos de infecção e de imunidade.

B.1 Modelo SIR

Apresentamos aqui apenas as discretizações dos modelos com dinâmica vital, um vez que a construção é idêntica e basta tomarmos $\mu = 0$ para recairmos nos modelos sem dinâmica vital. No modelo SIR padrão aplicamos diretamente o método de Euler para discretizar o operador diferencial, de modo

que o sistema das Eq.2.9:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(1 - s) \quad (\text{B.1a})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - i \left(\frac{1}{\tau} + \mu \right) \quad (\text{B.1b})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{i}{\tau} - \mu r \quad (\text{B.1c})$$

passa a ser descrito então por (lembrando que $s + i + r = 1$):

$$s(t + \Delta t) - s(t) = [-\beta s(t)i(t) + \mu(1 - s(t))] \Delta t \quad (\text{B.2a})$$

$$i(t + \Delta t) - i(t) = \left[\beta s(t)i(t) - i(t) \left(\frac{1}{\tau} + \mu \right) \right] \Delta t. \quad (\text{B.2b})$$

Assim sendo, dadas as condições iniciais $(s(t_0), i(t_0))$ construímos a evolução temporal para $t > t_0$. Por simplicidade, assumiremos $t_0 = 0$ ao longo deste capítulo.

No modelo com atraso, a integração numérica do sistema de equações diferenciais requer um pouco mais de cuidado. Primeiramente, temos que resolver a discretização da distribuição do tempo de infecção na população. Como estávamos interessados em termos não apenas uma representação média, mas representações estatísticas com este modelo, o que fizemos foi gerar uma distribuição aleatória utilizando um gerador de números aleatórios com a função adequada. Ou seja, para os casos de distribuição uniforme, utilizamos o gerador de números aleatórios com distribuição uniforme descrito em [40], com a média τ_m desejada; para a distribuição exponencial, utilizamos um gerador de números aleatórios com distribuição exponencial com média desejada; e assim para cada uma das distribuições desejadas. A quantidade de termos τ_j gerados é dada por N . Para cada distribuição específica, construímos um número k de distribuições aleatórias correspondentes e integramos o sistema para cada uma delas. As curvas do modelo SIR com atraso apresentada nos gráficos representa a evolução temporal média sobre estes k sistemas. No gráfico da Fig.2.5 o que temos é a representação da frequência de um resultado $r(t \rightarrow \infty)$, dado ρ , no conjunto destes k sistemas com distribuição exponencial.

Uma vez construída a distribuição, teremos então um conjunto de valores τ_j , com $j = 1, 2, \dots, N$. Separamos então o sistema de equações diferenciais de (s, i) em $j + 1$ equações para (s, i_j) , onde i_j é a fração de indivíduos que possuem tempo de infecção τ_j , sendo que $i = \sum_{j=1}^N i_j$. O sistema que vamos integrar então é dado por:

$$\frac{ds}{dt} = -\beta si + \mu(1 - s) \quad (\text{B.3a})$$

$$\frac{di_j}{dt} = \beta si_j - [\beta s(t - \tau_j)i_j(t - \tau_j) + i_j(0)\delta(t - \tau_j)] e^{-\mu\tau_j} - \mu i_j, \quad j = 1, \dots, N. \quad (\text{B.3b})$$

Note que temos ainda a complicação das condições iniciais, pois fornecer apenas $(s(0), i_j(0))$ não é suficiente pois necessitaríamos ainda dos valores das funções $(s(t), i_j(t))$ para $\tau_{min} \leq t < 0$, onde $\tau_{min} = \min(\tau_j | j = 1, \dots, N)$. Como, em geral, o que temos é o tamanho da população e a fração de indivíduos infectantes e suscetíveis num dado instante, uma maneira de contornar este problema é usar funções de Heaviside ou, equivalentemente, definir dinâmicas complementares para $0 < t < \tau_j$, $t = \tau_j$ e $t > \tau_j$, para cada uma das equações de i_j :

$$\frac{di_j}{dt} = \begin{cases} \beta s i_j - \mu i_j & \text{se } 0 < t < \tau_j, \\ \beta s i_j - \beta s(t - \tau_j) i_j(t - \tau_j) e^{-\mu \tau_j} - \mu i_j & \text{se } t > \tau_j. \end{cases} \quad (\text{B.4})$$

Sendo que em $t = \tau_j$ temos a descontinuidade $i_j(\tau_j^+) - i_j(\tau_j^-) = i_j(0) e^{-\mu \tau_j}$. A discretização deste sistema, via método de Euler, não é tão direta como a do modelo padrão. Primeiramente, vamos discretizar a equação para $t < \tau_j$, que não possui termos de atraso e pode ser discretizada diretamente:

$$i_j(t + \Delta t) - i_j(t) = \beta s(t) i_j(t) \Delta t - \mu i_j. \quad (\text{B.5})$$

Tendo então as condições iniciais $(s(0), i(0))$, obtemos $i_j(\Delta t)$:

$$i_j(\Delta t) = i_j(0) + (\beta s(0) i_j(0) - \mu i_j(0)) \Delta t.$$

Aqueles infectantes da condição inicial, $i_j(0)$, já estão infectados em $t = 0$ e, portanto, devem ser removidos em $t + \Delta t = \tau_j$. Já a fração de indivíduos que ingressaram na classe dos infectantes em $t = \Delta t$ ($\beta s(0) i_j(0) \Delta t$) deve ser removida após transcorridas τ_j unidades de tempo, i.e., em $t + \Delta t = \tau_j + \Delta t$. Portanto, o segundo e terceiro intervalo da Eq.B.3 devem ser utilizados para $t + \Delta t = \tau_j$ e $t + \Delta t > \tau_j$, respectivamente. Assim sendo, a discretização do sistema de equações do modelo SIR com atraso, via método de Euler, é dada por:

$$s(t + \Delta t) = s(t) - [\beta s(t) i(t) - \mu(1 - s(t))] \Delta t \quad (\text{B.6a})$$

$$i_j(t + \Delta t) = i_j(t) + \begin{cases} \Delta t [\beta s(t) i_j(t) - \mu i_j(t)], & \text{se } 0 < t + \Delta t < \tau_j, \\ \Delta t [\beta s(t) i_j(t) - \mu i_j(t)] - i_j(0) e^{-\mu \tau_j}, & \text{se } t + \Delta t = \tau_j, \\ \Delta t [\beta s(t) i_j(t) - \beta s(t - \tau_j) i_j(t - \tau_j) e^{-\mu \tau_j} - \mu i_j(t)], & \text{se } t + \Delta t > \tau_j. \end{cases} \quad (\text{B.6b})$$

$$i(t + \Delta t) = \sum_{j=1}^N i_j(t + \Delta t). \quad (\text{B.6c})$$

B.2 Modelo SIRS

Para o modelo SIRS padrão temos exatamente a mesma construção feita para o modelo SIR, de modo que sua discretização por método de Euler é

simplesmente descrita por:

$$s(t + \Delta t) = s(t) - \beta s(t) i(t) + \frac{1 - s(t) - i(t)}{\tau_r}, \quad (\text{B.7a})$$

$$i(t + \Delta t) = i(t) + \beta s(t) i(t) - \frac{i(t)}{\tau_i}. \quad (\text{B.7b})$$

No modelo com atraso, podemos fazer uma construção análoga ao que foi apresentado para o modelo SIR com atraso, porém optamos por utilizar diretamente as distribuições de probabilidades $G(t)$, $H(t)$ para os períodos de infecção e imunidade, respectivamente, pois nosso interesse com o modelo determinístico era apenas quanto ao comportamento médio. No entanto, é perfeitamente possível adotar aqui a mesma técnica empregada para o modelo SIR. Da mesma forma que podemos utilizar a técnica que apresentaremos a seguir no modelo da seção anterior, sendo a decisão de escolher uma ou outra abordagem dependente do tipo de resultado que se espera obter, se uma representação estatística com base em distribuições construídas de maneira aleatória ou apenas o comportamento médio destas. Como discutido no Cap.4, o sistema de equações para o modelo SIRS com atraso, levando em conta as condições iniciais $(s(0), i(0))$, pode ser escrito como:

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} = & -\beta si + \beta \int_0^t H(v) \int_0^{t-v} G(u) s(t-u-v) i(t-u-v) dudv + \\ & + i(0) \int_0^t H(t-u) G(u) du, \end{aligned} \quad (\text{B.8a})$$

$$\frac{di}{dt} = \beta si - \beta \int_0^t G(u) s(t-u) i(t-u) du - i(0) G(t). \quad (\text{B.8b})$$

Note que, neste caso, temos que discretizar não apenas o operador diferencial, mas também as integrais. Como estas integrais possuem os termos $i(t)$ e $s(t)$, temos que discretizá-las de tal forma que tenhamos os valores destas funções nos pontos de discretização da integral, ou seja, o tamanho do passo Δt escolhido para discretizar a integral deve ser um múltiplo do passo escolhido para discretizar a diferencial. Escolhemos então tomar estes passos idênticos, uma vez que este é o menor passo que podemos utilizar para a integral sem que seja necessário fazer uma interpolação dos valores calculados numericamente para as funções $s(t)$, $i(t)$. Vimos que esta escolha, tanto para $\Delta t = 0.01$ e $\Delta t = 0.02$ (passos que utilizamos nos gráficos apresentados), para os valores dos parâmetros estudados, não afetou a estabilidade do cálculo numérico. Para as funções gamma com $p > 1$, utilizamos o método do retângulo com altura dada pela extremo direito de cada intervalo de integração, o que não gera um erro apreciável já que estas curvas tendem a formas simétricas em relação ao seu máximo. Para a exponencial, é recomendável utilizar o ponto médio do intervalo pois se utilizarmos o retângulo referente ao extremo esquerdo (direito) de cada intervalo estaremos

sempre superestimando (subestimando) a integral, embora com um passo de integração suficientemente pequeno possamos tornar estes erros desprezíveis. Um cuidado extra que deve ser tomado é forçar a normalização da integral numérica da distribuição, principalmente quando truncamos estas funções para otimização do cálculo numérico. Para isto, podemos fazer a seguinte transformação:

$$G'(x_j) = \frac{G(x_j)}{\sum_j G(x_j) dx_j}, \quad (\text{B.9})$$

onde $G(x_j) dx_j$ representa a discretização escolhida. Utilizando então o método de Euler para discretizar a derivada e o método do retângulo dado pelo extremo direito do intervalo, o cálculo numérico que fizemos para este modelo é dado por:

$$\begin{aligned} s(t + \Delta t) = & s(t) + \Delta t \left[-\beta s(t) i(t) + \right. \\ & + \beta \sum_{v=1}^{t/\Delta t} H(v\Delta t) \sum_{u=1}^{(t-v)/\Delta t} G(u\Delta t) \times \\ & \times s(t - u\Delta t - v\Delta t) i(t - u\Delta t - v\Delta t) \Delta t^2 + \\ & \left. + i(0) \sum_{u=1}^{t/\Delta t} H(t - u\Delta t) G(u\Delta t) \Delta t \right], \end{aligned} \quad (\text{B.10a})$$

$$\begin{aligned} i(t + \Delta t) = & i(t) + \Delta t \left[\beta s(t) i(t) - \right. \\ & \left. - \beta \sum_{u=1}^{t/\Delta t} G(u\Delta t) s(t - u\Delta t) i(t - u\Delta t) \Delta t - i(0) G(t) \right]. \end{aligned} \quad (\text{B.10b})$$

Para diferentes métodos de discretização das integrais, basta fazer a substituição adequada nas equações acima.

Apêndice C

Artigos publicados ao longo do curso

1. Marcelo F.C. Gomes e Sebastián Gonçalves, *SIR model with general distribution function in the infectious period*, Actas de La Academia Nacional de Ciencias, Tomo XIII, 153 (2007)
2. Marcelo F.C. Gomes e Sebastián Gonçalves, *The SIR model with general distribution function in the infection period for epidemic dynamics*, Physica A **388**, 3133 (2009), doi:10.1016/j.physa.2009.04.015
3. S. Gonçalves, G. Abramson e M. F. C. Gomes, *Oscillations in SIRS model with distributed delays*, aceito para publicação no Eur. J. Phys. B (2011), doi:10.1140/epjb/e2011-20054-9 arXiv:0912.1250v3 [q-bio.PE]

Bibliografia

- [1] Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Organização e Desenvolvimento de Serviços de Saúde., *Terminologia básica em saúde* (Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987).
- [2] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthelemy, A.-J. Valleron, and A. Vespignani, PLoS Med **4**, e13 (2007)
- [3] R. Pastor-Satorras and A. Vespignani, Phys. Rev. Lett. **86**, 3200 (2001).
- [4] M. E. J. Newman, Phys. Rev. E **66**, 016128 (2002).
- [5] L. M. Sander, C. P. Warren, I. M. Sokolov, C. Simon, and J. Koopman, Math. Biosci. **180**, 293 (2002).
- [6] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Reprinted in Bull. Math. Biol. **53**, 33 (1991).
- [7] F. C. Hoppensteadt, *Mathematical Theories of Populations: Demographics, Genetics and Epidemics* (SIAM Publications, Philadelphia, 1975).
- [8] H. W. Hethcote and J. A. Yorke, *Lecture Notes in Biomathematics* (Springer-Verlag, Berlin, 1984), vol. 56.
- [9] R. M. Anderson and R. M. May, *Infectious Diseases of Humans* (Oxford University Press, Oxford, 1992).
- [10] S. Gonçalves and M. Kuperman, Physica A **328**, 225 (2003).
- [11] M. J. Keeling and B. T. Grenfell, Mathematical Biosciences **147**, 207 (1998).
- [12] S. Gonçalves, M. Kuperman, and M. F. C. Gomes, Physica A **327**, 6 (2003).
- [13] S. Gonçalves, M. Kuperman, and M. F. C. Gomes, Physica A **342**, 256 (2004).
- [14] Z. Grossman, Theor. Pop. Biol. **12**, 204 (1980).

- [15] H. W. Hethcote and H. W. Tudor, *J. Math. Biol.* **9**, 37 (1980).
- [16] C. Castillo-Chavez, K. Cooke, W. Huang, and S. A. Levin, *J. Math. Biol.* **27**, 373 (1989).
- [17] A. L. Lloyd, *Proc. R. Soc. Lond. B* **268**, 985 (2001).
- [18] J. Ma and D. J. D. Earn, *Bull. Math. Biol.* **68**, 679 (2006).
- [19] N. C. Grassly, C. Fraser, and G. P. Garnett, *Nature* **433**, 417 (2005).
- [20] B. Grenfell, and O. Bjørnstad, *Nature* **433**, 366 (2005).
- [21] G. Abramson, and V. M. Kenkre, *Phys. Rev. E* **66**, 011912 (2002).
- [22] M. Kuperman and G. Abramson *Phys. Rev. Lett.* **86**, 2909 (2001).
- [23] D. Green Jr. *Math. Biosci.* **38**, 91 (1978).
- [24] S. Busenberg and K. Cooke, *J. Math. Biol.* **10**, 13 (1980).
- [25] H. W. Hethcote, H. W. Stech and P. Van Den Driessche, *SIAM J. Appl. Math.* **40**, 1 (1981).
- [26] J. D. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction* (Springer-Verlag, Berlin, 2002).
- [27] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, Reprinted in *Bull. Math. Biol.* **53**, 57 (1991).
- [28] A. J. Black, A. J. McKane, A. Nunes and A. Parisi, *Phys. Rev. E* **80**, 021922-1-9 (2009).
- [29] M. L. Taylor and T. W. Carr, *J. Math. Biol.* **59**, 841 (2009).
- [30] M. S. Bartlett, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **120**, 48 (1957). Measles Periodicity and Community Size
- [31] M. C. González and H. J. Herrmann, *Physica A* **340**, 741 (2004).
- [32] Ronald Dickman, *Physical Review E* **53**, 2223 (1996).
- [33] S. Busenberg and K. Cooke, *Vertically Transmitted Diseases* (Springer, 1993).
- [34] H. W. Hethcote, *SIAM Review* **42**, 599 (2000)
- [35] N. Fiedler-Ferrara and C. P. C. Prado, *Caos Uma Introdução* (Edgard Blücher LTDA, 1994).
- [36] J. E. Marsden and M. McCracken, *The Hopf bifurcation and its applications* (Springer-Verlag, 1976).

- [37] L. F. Wiederholt Math. Comp. **30**, 283 (1976).
- [38] A. N. Al-Mutib J. Comput. Appl. Math. **10**, 71 (1984).
- [39] L. Torelli J. Comput. Appl. Math. **25**, 15 (1989).
- [40] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky and W. T. Vetterling, *Numerical Recipes in FORTRAN: The Art of Scientific Computing, 2nd ed.*(Cambridge University Press, 1992).
- [41] C. Scherer, *Métodos Computacionais da Física*(Editora Livraria Física - São Paulo, 2005).