



Universidade Federal de Pernambuco Centro  
de Ciências Exatas e da Natureza  
Departamento de Matemática

MARCÍLIO FERREIRA DOS SANTOS

**SELEÇÃO NATURAL:** exclusão natural de patógenos e  
efeito Allee

Recife  
2018

MARCILIO FERREIRA DOS SANTOS

**SELEÇÃO NATURAL:** exclusão natural de patógenos e efeito Allee

Este trabalho foi apresentado à Pós-Graduação em Matemática do Centro de Ciências Exatas e da Natureza na universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Matemática.

**Área de Concentração:** Matemática Aplicada

**Orientador:** *Prof. dr. César Augusto Rodrigues Castilho*

Recife  
2018

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB 4-2068

S237s Santos, Marcílio Ferreira dos  
Seleção natural: exclusão natural de patógenos e efeito Allee /  
Marcílio Ferreira dos Santos – 2018.  
132 f.: fig., tab.

Orientador: César Augusto Rodrigues Castilho  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.  
Matemática. Recife, 2018.  
Inclui referências.

1. Matemática aplicada. 2. Epidemiologia. 3. Efeito Allee. I.  
Castilho, César Augusto Rodrigues (orientador) II. Título.

519                    CDD (22. ed.)                    UFPE-MEI 2019-04

MARCÍLIO FERREIRA DOS SANTOS

**SELEÇÃO NATURAL:** exclusão natural de patógenos e efeito Allee

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Matemática da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado em Matemática.

Aprovado em: 08/06/2018

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. César Augusto Rodrigues Castilho (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Felipe Wergete Cruz (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Miguel Fidêncio Loayza Lozano (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Borko Stosic (Examinador Externo)  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Tatijana Stosic (Examinador Externo)  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

*Dedicado à Andreza*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus em quem depositei minhas esperanças de sucesso em frente as dificuldades.

Agradeço a todos que possibilitaram a realização deste trabalho. Em especial, ao professor César Castilho que foi um orientador muito compreensivo e colaborativo. Agradeço a Andreza melo e aos meus familiares pelo apoio, amor e também compreensão nos momentos de ausência.

Agradeço aos funcionários e colegas de pós-graduação, em especial aos mais antigos, que fazem parte da minha trajetória na UFPE.

Agradeço também aos órgãos fomentadores que são os responsáveis por financiar pesquisas acadêmicas e que desempenham um papel tão importantes ao financiar o progresso científico.

Agradeço aos membros da banca titulares e suplentes que se disponibilizaram a participar, fazendo considerações relevantes para a tese e posteriores artigos.

## RESUMO

Em epidemiologia, o número reprodutivo básico  $R_0$  de uma doença pode ser entendido como o número de casos que o primeiro infectado (paciente zero) gera em média durante o período que permanece infectado em uma população de indivíduos que são suscetíveis a esta nova doença. Este parâmetro é determinante se uma doença pode ou não se espalhar em uma população. Entretanto os modelos determinísticos clássicos de muitas doenças de contágio direto ou vetorial frequentemente nos levam a concluir que o número de indivíduos para manter a ocorrência de casos na população é geralmente muito grande. Observa-se que os mínimos da doença representa uma fração da população que representa uma de menos de um infectado por um intervalo de tempo que extinguiria a doença. Fixando-se os parâmetros epidemiológicos da doença, é possível determinar os valores mínimos de infectados atingidos e avaliar as condições de permanência dos patógenos na comunidade. Sabendo o tamanho  $N_0$  da população, o modelo é capaz de decidir sobre a manutenção da doença a partir de seus parâmetros epidêmicos ou sua extinção. Neste trabalho, estudaremos como os efeitos de escala sobre o tamanho da população alteram a direção da evolução dos patógenos. A consideração do efeito de escala age na seleção das estirpes mais adaptada para sobreviver nas condições de limitação da população, sendo mais um importante seletor de patógenos que por vezes limitará o crescimento do número reprodutivo básico.

**Palavras-chave:** Epidemiologia. 'Fade Away'. Efeito Allee. Modelos compartimentados.

## ABSTRACT

In epidemiology, a disease's basic reproduction number  $R_0$  may be understood as the number of cases that the first infected (index case) generates on average during its infection period, in a population that is exposed to this new disease. This parameter determines if a disease may or may not spread in a population. However, the classical deterministic models made for many infections of direct contact or vectorial ones often lead us to conclude that the number of infected individuals required to maintain the occurrence of infection cases in a population should be very large. This because we observe that the moments when the number of cases are at its lowest would represent, according to those deterministic models, the occurrence of less than one infected subject in a time interval that would extinguish the disease. By establishing the epidemiological parameters of the disease, it is possible to determine the minimum values of infected subjects affected in this lowering moments and to evaluate the permanence conditions of the pathogens in the community. As we know the size  $N_0$  of the population, the model gives information on the maintenance of the disease based on its epidemic parameters or, otherwise, its extinction. On this work, we will study how the scale effects affect the direction of the pathogens evolution. When we include the considerations on the scale effect, we create the possibility to select the strains best suited to survive under conditions of limited population, becoming thus another important selector of pathogens that will sometimes limit the growth of the basic reproduction number.

**Keywords:** Epidemiology. Fade Away. Efeito Allee. Compartmental models.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Convergência da cepa para o equilíbrio $E_2$ dentro de $\Omega$ .....	23
Figura 2 -	Convergência da cepa para o equilíbrio $E_2$ dentro de $\Omega$ .....	24
Figura 3 -	Resultado da competição entre três cepas.....	31
Figura 4 -	Bacias de atração para as cepas.....	53
Figura 5 -	Gráfico de $y(t)$ e $s(t)$ obtidos do 5.1.....	68
Figura 6 -	Mínimos com relação ao tamanho $N_0$ fixando $\beta = 5.0 \times 10^{-3}$ , $\gamma = 2.5 \times 10^{-3}$ .....	71
Figura 7 -	População mínima exigida dada a condição inicial $y(0)$ fixada .....	72
Figura 8 -	Comparação dos mínimos da Figura 7 com a função relativa a $f(N_0) = 1/N_0$ .....	73
Figura 9 -	Superfície dos mínimos $N(\beta, \gamma)$ com mortalidade $u$ fixa. ....	76
Figura 10 -	Superfície dos inversos $S(\beta, \gamma)$ .....	76
Figura 11 -	Variação do mínimo com relação a $\beta$ .....	78
Figura 12 -	Variação do mínimo com relação a $\beta$ .....	79
Figura 13 -	Fixamos o $\gamma$ e variamos o $\beta$ para obter $S(\beta, \gamma^*)$ .....	80
Figura 14 -	Curvas de $N(\beta, \gamma)$ com $u = 5 \times 10^{-5}$ .....	85
Figura 15 -	Curvas de nível menor número de indivíduos.....	86
Figura 16 -	Fronteira de parâmetros viáveis para $u = 1 \times 10^{-3}$ .....	87
Figura 17 -	Curvas de nível menor número de indivíduos. ....	88
Figura 18 -	(a) Mínimo de ambas as cepas ao variarmos $\beta_2$ ( $N_0$ , $\gamma_1$ , $\beta_1$ e $\gamma_2$ mantidos fixos).....	90
Figura 19 -	Mínimo de ambas as cepas ao variarmos $\beta_2$ ( $N_0$ , $\gamma_1$ , $\beta_1$ e $\gamma_2$ mantidos fixos).....	91
Figura 20 -	Duas cepas que competem com parâmetros próximos.....	92
Figura 21 -	Seleção entre cepas pelo ‘fade out’ sem a ação do número reprodutivo básico.....	93

Figura 22 -	Curva dos mínimos com parâmetro $u = 5 \times 10^{-5}$ .....	93
Figura 23 -	Curva dos mínimos com parâmetro $u = 5 \times 10^{-5}$ .....	94
Figura 24 -	Doença com maior número reprodutivo básico vence sem restrição de mínimo.....	95
Figura 25 -	Doença com menor número reprodutivo básico vence com a restrição de mínimo.....	95
Figura 26 -	Curva dos mínimos com parâmetro $u = 5 \times 10^{-5}$ .....	96
Figura 27 -	Situação mais comum onde se seleciona a cepa mais 'fitness' .....	97
Figura 28 -	Selecionamos a cepa mais fraca. ....	98
Figura 29 -	Dados da rubéola entre os anos de 1928-1963 (extraído de (44)) .....	99
Figura 30 -	Frequência de entrada de novos infectados definida por $E_{720}(t)$ .....	101
Figura 31 -	Frequência de entrada de novos infectados definida por $E_{720}(t)$ .....	102
Figura 32 -	Frequência de entrada de novos infectados definida por $E_{360}(t)$ .....	103
Figura 33 -	Efeito da vacinação com efetividade 0%.....	105
Figura 34 -	Efeito da vacinação com efetividade a 10%.....	106
Figura 35 -	Efeito da vacinação com efetividade a 20%.....	106
Figura 36 -	Os primeiros pontos críticos quando $R_1 \approx R_2$ sem vacinação. ....	109
Figura 37 -	Vacinação com 10% de efetividade.....	109
Figura 38 -	Vacinação com 20% de efetividade.....	110
Figura 39 -	Gráfico dos primeiros pontos críticos sem vacinação. ....	111
Figura 40 -	Inversão de mínimos com vacinação de 10% de eficiência.....	111
Figura 41 -	Seleção de cepa de número reprodutivo menor.....	112
Figura 42 -	Valores dos pontos críticos de $y(t)$ .....	114
Figura 43 -	Comportamento dos mínimos .....	115
Figura 44 -	Os mínimos de $J(t)$ dispostos em ordem crescente.....	116
Figura 45 -	Os mínimos de $J(t)$ dispostos em ordem crescente.....	116
Figura 46 -	Região $\Omega_H$ de persistência de $y(t)$ .....	118
Figura 47 -	Superfície de $y(t)$ .....	119
Figura 48 -	Região $\Omega_V$ de persistência de $j(t)$ .....	120
Figura 49 -	Mínimo variando com a taxa de recrutamento e o tempo de vida do mosquito .....	121
Figura 50 -	Comparação de cepas com mesmo $R_0$ onde variamos $A$ .....	122
Figura 51 -	Seleções de cepas virais por efeito de escala.....	124
Figura 52 -	Seleção de cepas menos adaptas por efeito de escala.....	125

Figura 53 -	Frequência de entrada de novos infectados definida por $E_{360}(t)$ .....	126
Figura 54 -	Gráfico dos primeiros pontos críticos sem vacinação.....	127
Figura 55 -	Inversão de mínimos com vacinação de 10% de eficiência.....	127
Figura 56 -	Região $\Omega_V$ de persistência de $j(t)$ .....	127

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Número reprodutivo básico para doenças de contágio direto.....	20
---	----

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>DOENÇAS DIRETAS: ANÁLISE DOS MODELOS.....</b>	<b>16</b>
2.1	Introdução .....	16
2.2	Modelos de Doenças com Contágio Direto.....	17
2.3	Modelo de Doenças Virais com Cepas Distintas.....	24
2.4	Modelo com Mutação em Cascata .....	34
<b>3</b>	<b>ARBOVIROSES: A SELEÇÃO DE CEPAS MAIS ADAPTADAS.....</b>	<b>39</b>
3.1	Introdução .....	39
3.2	Modelos de Arboviroses com Duas Cepas Distintas .....	43
3.3	Equilíbrio no Modelo Vetorial com Várias Cepas.....	49
3.4	Modelo Vetorial com Várias Cepas e Mutação.....	54
3.5	Coexistência entre Duas Cepas e Controle.....	54
3.6	Modelos de Arboviroses com Vetores Compartilhados .....	59
<b>4</b>	<b>EFEITO DE ESCALA: FIM DA PREVALÊNCIA DO MAIOR NÚMERO RE- PRODUTIVO.....</b>	<b>62</b>
4.1	Introdução .....	62
4.2	Seleção por Efeitos de Escala .....	66
4.3	Análise de População Mínima.....	69
4.4	Como os Parâmetros $\beta$ e $\gamma$ Influenciam no Mínimo.....	77
4.5	Região de Perpetuação da Doença.....	83
4.6	Consequência da Hipótese do ‘Fade Out’/Efeito Allee .....	89
4.7	Caso Vetorial: Superfície Mínima e Região de Permanência .....	113
4.8	Ação do Controle Vetorial sobre os Mínimos .....	120
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>123</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>128</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A aplicação da matemática a epidemiologia remonta a 1760, quando Daniel Bernoulli publicou um tratado sobre a epidemia da peste. Em 1906, William Hamer propôs a lei da ação de massas, que influencia os modelos epidemiológicos modernos, no qual considera-se que o número de contatos necessários para produzir uma enfermidade por unidade de tempo é pro-porcional ao número total de contatos entre indivíduos infectados e os suscetíveis (52).

No século 20, a matemática passou a colaborar mais fortemente com a epidemiologia. Ronald Ross, Janet Lane-Clayton, Anderson Gray McKendrick (54, 28) foram alguns dos médicos (e talentosos matemáticos amadores) que se encarregaram de popularizar o uso dos métodos matemáticos nos estudos relacionados a epidemias.

Uma das contribuições mais significativa da epidemiologia matemática à compreensão da dinâmica foi a introdução do conceito de número reprodutivo básico ou  $R_0$ . Este parâmetro está associado ao número de casos decorrentes da introdução de um infectado em uma população integralmente formada por indivíduos suscetíveis a doença. É este valor que determina se a doença se perpetua ou não na população.

Como em todas as espécies, os patógenos também evoluem, sendo que existem mecanismos naturais responsáveis pela seleção dos patógenos mais adaptados à competição. O princípio da competição exclusiva basicamente diz que eventualmente uma espécie mais adaptada eliminará as outras.

Quando  $n$  cepas de uma mesma doença competem em uma população, a cepa com o maior número reprodutivo básico se sobrepõe as outras cepas e as leva à extinção (25).

Da mesma forma, é possível em alguns modelos determinar condições onde vale a competição exclusiva entre as cepas (13) e quais condições garantem coexistência das mesmas (10) em doenças de contato direto. Segundo esses resultados, as variações genéticas das doenças

são mais bem sucedidas se implicaram no aumento do número reprodutivo básico. Mais geralmente, o trabalho mostra que a evolução de uma doença não é tão previsível como poderíamos pensar. Não basta saber qual cepa tem o maior número reprodutivo para determinar qual doença vence a competição. É preciso determinar se a comunidade têm condições mínimas para manter a doença presente. Como discutiremos, neste trabalho, o fenômeno natural conhecido como Efeito Allee foi observado por Warder Clyde Allee (2) e também pode extinguir uma espécie. Neste fenômeno, observa-se a extinção de uma determinada espécie ou cepa se sua população se tornar muito pequena e não puder lidar com as adversidades do meio. Sendo que, no caso de patógenos, a diminuição no número de casos é quem pode levar a doença a desaparecer (Lembre que o crescimento do número de casos é proporcional ao número de encontros entre infectados e suscetíveis). Desta forma, uma diminuição do número de casos pode ter consequências negativas para a doença.

Por muito tempo, acreditou-se que os patógenos evoluiriam para uma relação de comensalismo com o hospedeiro. Supõe-se, por exemplo, que as mitocôndrias tenham evoluído de parasita para organelas. O que fortalece a hipótese da mitocôndria ter sido um parasita celular é o fato das mitocôndrias terem material genético próprio. Pelo modelo, o número reprodutivo tende a crescer tendo em vista que a cepa com maior número reprodutivo é favorecida a princípio. Por outro lado, a maioria das doenças, mesmo as conhecidas pela alta taxa de mutação costumam ter o número reprodutivo básico pequeno. Então seria possível existirem ‘freios’ que impeçam o crescimento deste limiar. Propomos que leis como o efeito Allee e/ou o fenômeno do ‘Fade Out’ são o contrapeso para o crescimento do número reprodutivo básico. Uma redução dos números de caso poderia tornar improvável a transmissão da doença. Se em algum momento o número de doentes for insuficiente, então a doença deverá ser extinta. O seguinte princípio

Hipótese da **carga viral mínima** ou da **carga de infectados mínima** é o princípio balizador deste trabalho onde assumimos que uma doença só se torna uma ameaça real a partir do momento que satisfaz as condições mínimas para invadir e se manter no hospedeiro ou na comunidade.

Neste trabalho, estudaremos como os efeitos de escala alteram o princípio da competição exclusiva em dois contextos diferentes: doenças de contato direto e arboviroses (transmitidas por vetores artrópodes). Em ambos os casos, estes princípios agem na seleção das estirpes que estão mais preparadas para sobreviver a condições subestimadas pelo modelo clássico.

Esta tese está organizada em três capítulos. O primeiro capítulo é dedicado ao estudo de nuances competitivas das doenças de contato direto governadas por um modelo epidemiológico clássico. Inicialmente, apresentamos um modelo determinístico de doenças de contágio

direto com um patógeno envolvido e estudamos as condições de convergência Seção 2.2 para um equilíbrio endêmico. Na Seção 2.3, estudamos a competição entre cepas de um vírus com objetivo de confirmar a competição exclusiva. Nestas duas seções, exibimos alguns dos conhecidos resultados da competição clássica entre as estirpes. Finalmente, abordamos a mutação na Seção 2.4 para evidenciar que as cepas mais adaptadas que se mantém no ambiente não necessariamente resultam em casos mais frequentes. Em alguns casos, a subpopulação poderia eliminar até mesmo a cepa mais adaptada, em oposição a seleção natural clássica.

No segundo capítulo, dedicamos a estudar modelos de arboviroses para também fundamentar o princípio competição exclusiva. Na seção Seção 3.2, estabelecemos o modelo básico no que basearemos nossos estudos para uma arbovirose a princípio com uma única cepa e estabeleceremos a convergência a longo prazo. Generalizamos em Seção 3.6 a competição de arboviroses para duas ou mais cepas virais a partir de um modelo proposto e mostraremos que a competição também implica na competição exclusiva. Já na Seção 3.3, propomos um modelo mais realista que o da Seção 3.6 antecedente onde os vetores assumidamente podem transmitir qualquer cepa a depender apenas da probabilidade de um mosquito estar instantaneamente contaminado com uma das cepas. Também pudemos mostrar na Seção 3.4 que o equilíbrio é globalmente convergente e que há competição exclusiva neste caso. Na Seção 3.5, mostramos como o inseticida é capaz de alterar a proporção entre os valores de equilíbrio em uma competição de duas estirpes. Esses resultado serão importantes quando introduzirmos o efeito Allee que é capaz de extinguir doenças que tenham o número de infectados muito pequeno.

O último capítulo é dedicado a mostrar as implicações do efeito Allee e do ‘fade away’ na dinâmica da epidemia. Introduzimos os conceitos do efeito Allee e do princípio ‘fade out’ na Seção 4.1 e na Seção 4.2, estes fenômenos mostram ser inviáveis quaisquer doenças que reduzam excessivamente o número de doentes no primeiro mínimo da função  $y(t)$ . Em Seção 4.3, construímos uma superfície  $N(\beta, \gamma)$  fixando a mortalidade  $u$  e coletando o mínimo de casos em  $y(t)$ . Na Seção 4.6 e na Seção 4.6, analisamos como a exclusão de uma espécie por subpopulação age como seletor natural das espécies determinando uma região na qual seus parâmetros podem ser escolhidos e o mínimo de  $y(t)$  jamais fique abaixo de um valor crítico. Extraímos a fronteira da região onde a doença com seus parâmetros que possibilita que o  $y(t)$  não caia abaixo de uma cota mínima. Avaliamos em Seção 4.6 as consequências de como o ‘fade out’ e o efeito Allee podem influenciar a evolução e dinâmica das espécies, contrapondo em alguns momentos a direção mais aceita empiricamente no caso do contágio direto. Finalmente na Seção 4.7, discutimos a maior complexidade para o caso de dinâmica vetorial e mostramos como isto poderia selecionar cepas também no caso vetorial. Na Seção 4.8, expomos como o combate ao vetor poderá empurrar as cepas para a extinção.

## 2 DOENÇAS DIRETAS: ANÁLISE DOS MODELOS

### 2.1 Introdução

Uma doença que seja transmitida por contato direto entre os hospedeiros é chamada de doença de contágio direto ou doença direta. Esta doença pode ou não dar origem a um surto epidêmico. A forma com que a doença se espalha depende muito das características da doença.

Em geral, a capacidade de proliferação de uma doença direta está relacionada com o número reprodutivo básico  $R_0$ , que é entendido como o número de casos decorrentes da introdução de um infectado em uma população totalmente composta por indivíduos suscetíveis.

O princípio da competição exclusiva afirma que

Quando  $n$  cepas competem entre si em uma população, a cepa com o maior número reprodutivo básico se sobrepõe as outras cepas e as leva à extinção (25).

Um patógeno pode sofrer erros aleatórios em seu material genético durante o processo de replicação. Uma determinada doença infecciosa pode ser provocada por variações do mesmo patógeno ancestral, quando a distância entre os patógenos for suficiente, a imunidade a uma variação passa a ser inefetiva para proteger o hospedeiro das outras variações. Chamamos estas classes diferentes dos patógenos de sorotipos desde que não sejam afetadas pelo mesmo tipo de antígeno. Entretanto, este tipo de variação torna a competição de sorotipos quase independente entre si, visto que um infectado com uma cepa poderia contrair outra cepa. No caso deste trabalho, o objetivo é considerar variações de material genético que não distanciem tanto o tipo de antígeno necessários para combater as diferentes variações do patógeno. Dentro de

um sorotipo, todas as variações genéticas acabam sobre a influência dos mesmos antígenos, ou seja, uma vez imune a uma das variações virais pertencentes ao mesmo sorotipo, o indivíduo não poderia contrair nenhuma das outras variações dentro do sorotipo. Chamamos estas variações dentro dos sorotipos de cepas e, embora a mutação não garanta resistência especial, pode conferir vantagens de competitivas de uma cepa com relação as outras.

## 2.2 Modelos de Doenças com Contágio Direto

O modelo epidemiológico SIR divide a população em três classes epidêmicas (também chamadas compartimentos):

**S** - indivíduos susceptíveis a doença;

**Y** - indivíduos infectados com a doença;

**R** - indivíduos recuperados da doença.

No modelo temos que a população total  $N$  é dada por  $N = S + Y + R$ .

Considerando que em um curto espaço de tempo a população é aproximadamente constante, ignoramos a influência de nascimentos e mortes na população. O modelo SIR clássico (12, 55) é dado por

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S \frac{Y}{N}, \\ Y' &= \beta S \frac{Y}{N} - \gamma Y - \nu Y, \\ R' &= \gamma Y. \end{aligned} \tag{2.1}$$

No modelo 2.1, os parâmetros  $\beta, \gamma, \nu \in \mathbb{R}$  são taxas médias associadas a ‘transferência’ de indivíduos de um compartimento para outro. O significado epidemiológico desses parâmetros é:

$\beta$  : probabilidade por unidade de tempo de contágio de um susceptível ao ter entrado em contato com um infectado;

$\gamma$  : probabilidade por unidade de tempo de contágio de um infectado se recuperar;

$\nu$  : probabilidade por unidade de tempo de mortalidade induzida pela doença (virulência).

Introduzir uma dinâmica vital partindo do modelo 2.1 e considerando que a mortalidade natural  $u$  é uniforme, independente do compartimento considerado. Assumindo que a taxa

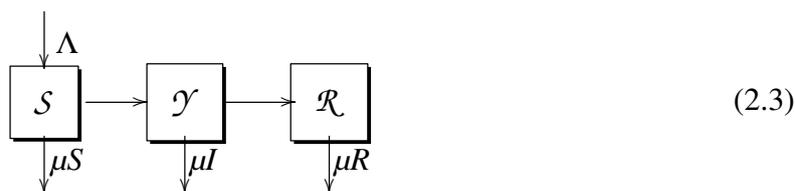
de recrutamento incide exclusivamente nos suscetíveis (não consideramos que a doença ou a imunidade à doença seja herdada de pais para filhos), escrevemos

$$\begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta S \frac{Y}{N} - uS, \\ Y' &= \beta S \frac{Y}{N} - \gamma Y - vY - uY, \\ R' &= \gamma Y - uR \end{aligned} \quad (2.2)$$

O diagrama 2.3 a seguir é uma visualização de como os indivíduos se transferem de um compartimento para o outro.

**Observação 1.** *Dependendo da taxa de mortalidade induzida pela doença, podemos considerar  $v = 0$ , i.e., a doença não aumenta a mortalidade natural da população. O parâmetro  $v$  é muitas vezes chamado de ‘virulência’.*

A seguir uma representação compartimental do modelo com as setas representam as possíveis transferências de indivíduos:



Considerando-se  $N = S + Y + R$  é constante, temos que  $N' = S' + Y' + R'$  e portanto:

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - uN. \quad (2.4)$$

Segue que  $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \Lambda/u$ . Neste ponto, normalizaremos o sistema ao considerar  $N = \frac{\Lambda}{u}$ . Em outras palavras, podemos considerar  $N$  constante e  $N' = S' + Y' + R' = 0$ . Para isto, vamos considerar  $0 \leq s = \frac{S}{N}, y = \frac{Y}{N}, r = \frac{R}{N} \leq 1$  e  $N = 1$ . Tal ponto será fundamental para o nosso trabalho.

**Observação 2.** *Originalmente, o sistema foi criado para lidar com números inteiros e, neste caso,  $y(t) \geq 0$  para que a doença se perpetue. Ao trabalhar com  $s = \frac{S}{N}, y = \frac{Y}{N}$  e  $r = \frac{R}{N}$  no conjunto de interesse  $\{(s, y, r) \in \mathbb{R}^3 : s, y, r \geq 0, s + y + r = 1\}$ , devemos ter em mente que a quantidade mínima de infectados que  $y(t)$  pode assumir é  $\frac{1}{N}$  para que, ao retornar para o caso discreto, tenhamos ao menos um infectado.*

As equações anteriores podem ser escritas na forma

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta sy, \\ y' &= (\beta s - u - \gamma - v)y. \end{aligned} \quad (2.5)$$

Omitimos a equação  $r' = \gamma y - ur$  devido ao fato que  $r = 1 - s - y$  e as equações de 2.5 não dependem explicitamente de  $r$ .

A dinâmica deste modelo é caracterizada pelo parâmetro

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + u + v} > 0$$

conhecido como número reprodutivo básico (30). O número reprodutivo básico é concebido como o número de casos secundários resultantes da introdução de um indivíduo doente em uma população composta de susceptíveis (com exceção do indivíduo introduzido).

$$R_0 = \beta \times \frac{1}{\gamma + u + v}$$

como  $\beta$  é o número de contatos efetivos que causam doença e  $\frac{1}{\gamma + u + v}$  é o inverso de uma frequência, ou seja, seu inverso é um período no qual a doença poderá se transmitir.

Se  $R_0 < 1$ , então a doença se extinguirá, i.e., o número de doentes diminuirá gradativamente e os susceptíveis aumentarão em quantidade e não se observarão novos surtos, podemos dizer que as funções se aproximarão de  $s^* = 1$ ,  $y^* = 0$  e  $r^* = 0$  quando  $t$  tende a infinito. Se, por outro lado,  $R_0 > 1$ , então a doença não se extinguirá; na verdade, existe um equilíbrio dinâmico para doença para o qual as funções convergirão dado por

$$s^* = \frac{\beta}{\gamma + u + v}, \quad y^* = \frac{u}{\beta}(R_0 - 1).$$

O resultado anterior pode ser visto em detalhes em (44).

A Tabela 2.1 a seguir exemplifica os números reprodutivos básicos de algumas doenças de contato direto (19).

Doença	$R_0$
Sarampo	12-18
Difteria	6-7
Variola	5-7
Pólio	5-7
Rubéola	5-7
Caxumba	4-7
HIV	2-5
Coqueluche	5.5
SARS	2-5
Influenza	2-3
Ebola	1.5-2.5

Tabela 1: Número reprodutivo básico para doenças de contágio direto

Existem dois possíveis equilíbrios para o sistema. Um equilíbrio é dado por  $E_1(1,0)$  e o chamaremos de **equilíbrio livre de doença**. O outro equilíbrio é conhecido como **equilíbrio endêmico**, sendo dado por  $E_1\left(\frac{1}{R_0}, \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)\right)$ .

É possível avaliar a convergência local para estes equilíbrios estudando a matriz jacobiana do sistema e o polinômio característico associado.

**Lema 2.1.** *O conjunto de interesse epidemiológico  $\Omega$  é um conjunto positivamente invariante pelo fluxo.*

*Demonstração.* Vamos mostrar que o campo na fronteira de  $\Omega$  não apontam para o exterior de conjunto. Desta forma, qualquer solução do sistema com condição inicial em  $\Omega$  não sai deste conjunto.

- (a) Nos pontos onde  $s = 0, s' = u > 0$  : a função  $s$  é crescente e  $y$  é decrescente se for maior que zero;
- (b) Nos pontos onde  $y = 0, y' = 0$  : a função  $y$  é constante e  $s$  é crescente;
- (c) Nos pontos onde  $s + y = 1, s' + y' = -\gamma y$  : a função  $s + y$  é decrescente.

O campo induzido pelo fluxo não aponta para o exterior do conjunto  $\Omega$  e portanto é um conjunto positivamente invariante pelo fluxo.  $\square$

**Teorema 2.1** (Estabilidade local, (44)). *Considere o conjunto  $\{(s, y, r) \in \mathbb{R}^3 : s + y + r = 1, s, y, r \geq 0\}$ . Se  $R_0 < 1$  o sistema possui um único ponto de equilíbrio  $E_0$  localmente estável. Se  $R_0 > 1$  o sistema possui dois pontos de equilíbrio  $E_0$  e  $E_1$ . Neste caso,  $E_0$  é instável e  $E_1$  localmente estável.*

*Demonstração.* O conjunto  $\Omega$  é invariante pelo fluxo pelo Lema 2.1. A matriz jacobiana do sistema é dada por

$$J = \begin{pmatrix} -u - \beta y & -\beta s \\ \beta y & \beta s - u - \gamma \end{pmatrix}$$

1. No equilíbrio livre de doença, dado por  $E_1(1, 0)$  a matriz jacobiana é

$$J = \begin{pmatrix} -u & -\beta \\ 0 & \beta - u - \gamma \end{pmatrix}$$

Desta forma, o equilíbrio será localmente assintoticamente estável se  $\beta - u - \gamma < 0$  e como  $R_0 = \frac{\beta}{u + \gamma} < 1$  o resultado segue. Se  $R_0 > 1$  então o equilíbrio  $E_1$  é instável.

2. No equilíbrio  $E_2\left(\frac{1}{R_0}, \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)\right)$  jacobiana resulta em

$$J = \begin{pmatrix} -uR_0 & -\beta/R_0 \\ u(R_0 - 1) & 0 \end{pmatrix}.$$

O polinômio característico é dado por  $p_c(\lambda) = \lambda^2 + uR_0\lambda + u\beta\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$  e as raízes da equação satisfazem a soma  $S = -uR_0 < 0$  e o produto  $P = u\beta\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) > 0$  se  $R_0 > 1$ . Se as raízes forem reais, como  $P > 0$  temos que as raízes deveriam ter o mesmo sinal e como  $S < 0$ , temos que ambas as raízes são negativas. Por outro lado, se as raízes forem complexas, então serão raízes conjugadas com módulo igual à  $|z| = u\beta\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$  e além disso  $2\text{Re}(Z) = S < 0$ . Desta forma, podemos concluir que o equilíbrio será localmente assintoticamente estável nestas condições.

□

**Observação 3.** A oscilação das soluções, quando tende ao equilíbrio, está relacionada com a parte complexa das raízes que, por sua vez, só existem caso o discriminante da equação característica satisfaça  $\Delta = u^2R_0^2 - 4u\beta\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < 0$ . O discriminante será negativo caso  $uR_0^3 - 4\beta R_0 + 4\beta < 0$ , então existem situações (valores grandes de  $R_0$ ) que implicam em soluções sem oscilação. Tal fato será relevante posteriormente na Seção 4.3.

**Teorema 2.2 ((44)).** O equilíbrio dinâmico  $\mathcal{E}_0$  é globalmente assintoticamente estável desde que  $R_0 < 1$ .

*Demonstração.* Vamos mostrar que o número de infectados  $y$  tende a zero, se  $R_0 < 1$ . Analisemos a equação diferencial correspondente

$$\begin{aligned} y' &\leq \beta y - uy - \gamma y \\ &= \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) y < 1. \end{aligned}$$

Como podemos ver

$$\frac{y'}{y} \leq \beta \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \Leftrightarrow \ln y \leq \frac{\beta}{R_0} (R_0 - 1)t.$$

Assim podemos concluir que  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(x) = 0$ . Nestas condições, os suscetíveis convergem para  $s = 1$ . Concluimos que a convergência é global.  $\square$

Uma função de Lyapunov para este modelo (e algumas de suas variações) pode ser encontrada em (37). Considere a função

$$V(S, Y) = S^* \left( \frac{S}{S^*} - \ln \frac{S}{S^*} \right) + Y^* \left( \frac{Y}{Y^*} - \ln \frac{Y}{Y^*} \right) \quad (2.6)$$

**Lema 2.2** ((37)). A função 2.6 é uma função de Lyapunov para o modelo em 2.5.

*Demonstração.* As funções  $F = \frac{S}{S^*} - \ln \frac{S}{S^*}$ ,  $G = \frac{Y}{Y^*} - \ln \frac{Y}{Y^*}$  assumem o valor mínimo exatamente quando  $S = S^*$  e  $Y = Y^*$ . As derivadas parciais são dadas por

$$\frac{\partial V}{\partial S} = 1 - \frac{S}{S^*} \quad \text{e} \quad \frac{\partial V}{\partial Y} = 1 - \frac{Y}{Y^*} \geq 0. \quad (2.7)$$

O ponto crítico e candidato a extremante é  $(S^*, Y^*)$ . A derivada da função  $V(S, Y)$  sobre as soluções do modelo é definida negativa (globalmente) como vemos abaixo

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V(s(t), y(t)) &= \left(1 - \frac{s}{s^*}\right) [u(1-s) - \beta sy] + \left(1 - \frac{y}{y^*}\right) [(\beta s - \gamma - u)y] \\ &= -u \frac{s^*}{s} \left[1 - \frac{s}{s^*}\right]^2 \leq 0. \end{aligned}$$

$\square$

A função de Lyapunov permite-nos tirar conclusões sobre a assintoticidade global do sistema no nosso conjunto de interesse  $\{(s, y, r) \in \mathbb{R} : s + y + r = 1, s, y, r \geq 0\}$ .

**Teorema 2.3** ((37)). O sistema 2.5 é globalmente assintoticamente estável. A solução converge globalmente para  $E_1(1, 0)$  quando  $R_0 < 1$  e converge para  $E_2\left(\frac{1}{R_0}, \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)\right)$  no caso de  $R_0 > 1$ .

*Demonstração.* A convergência global na região é consequência da existência da função de Lyapunov que pode ser vista em (38) página 58.  $\square$

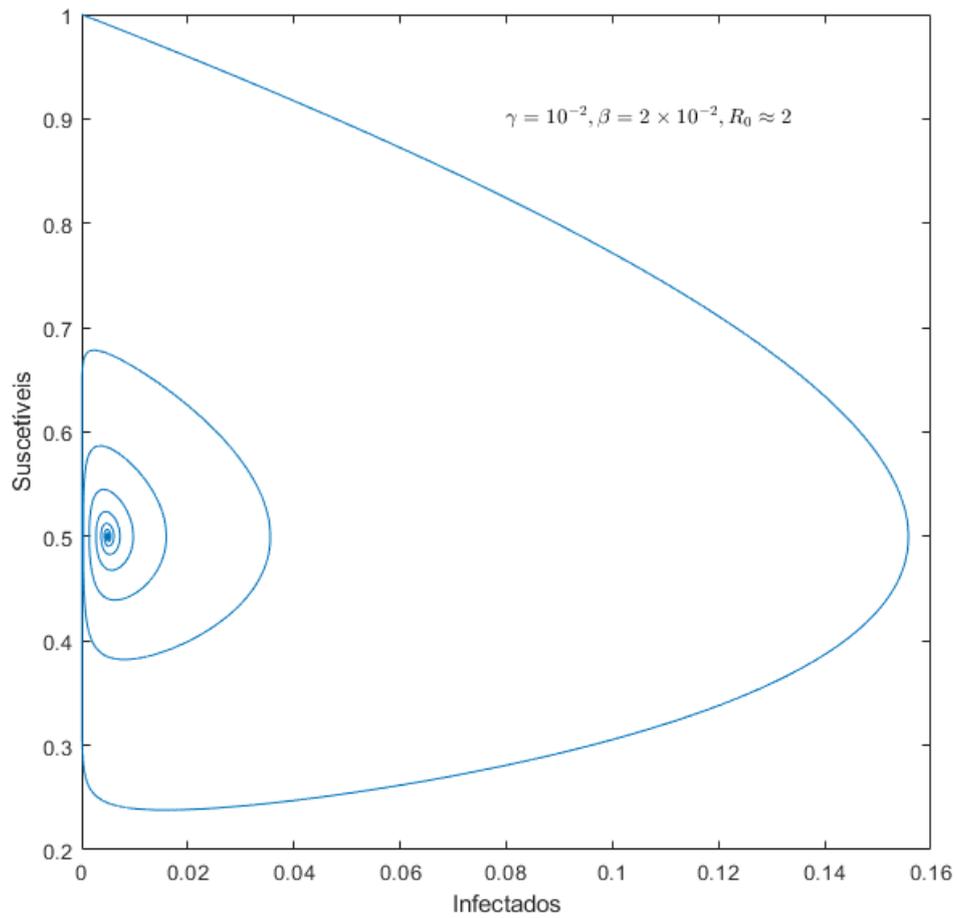


Figura 1 - Convergência da cepa para o equilíbrio  $E_2$  dentro de  $\Omega$ .

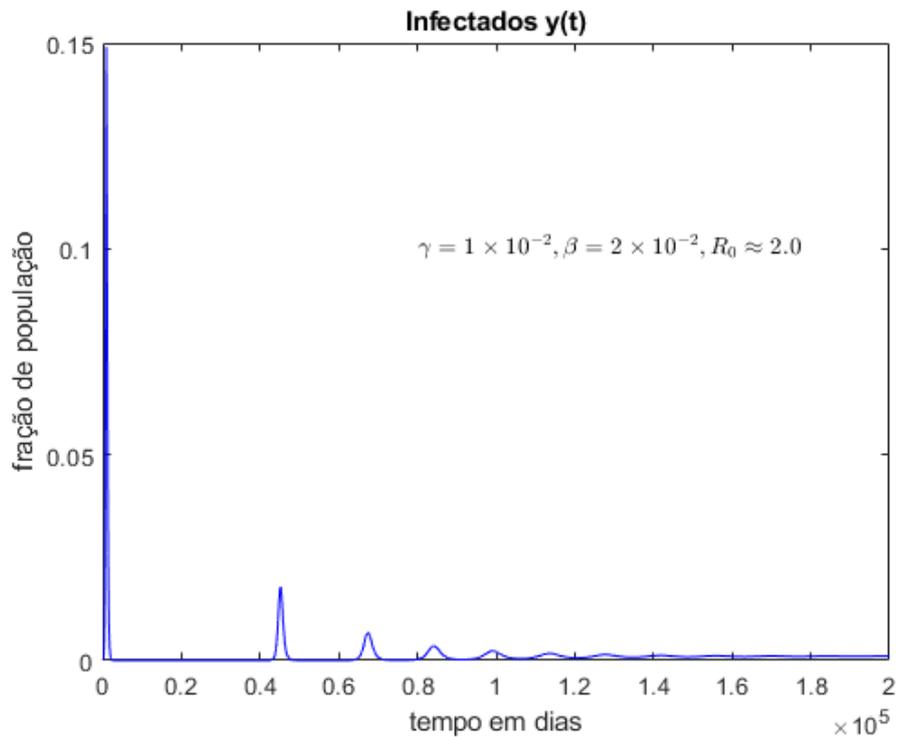


Figura 2 - Convergência da Áepa Áara Á equilíbrio  $E_2$  dentro de .

### 2.3 Modelo de Doenças Virais com Cepas Distintas

Cepas ou estirpes (em inglês: strain), em biologia e genética, referem-se a um variante ou subtipo de um microrganismo (vírus, bactérias ou fungos) que descende de um ancestral comum e que compartilham semelhanças morfológicas ou fisiológicas. Quando uma espécie sofre mutações significativas ou conforme novas gerações se adaptam a novas condições ambientais, os descendentes formam uma nova cepa. Por exemplo, o H1N1 é uma cepa da gripe que ficou famosa por causar sintomas mais fortes.

Mutações são mudanças na sequência do DNA e/ou RNA de um microrganismo. São causadas por erros que ocorrem durante a replicação de DNA e/ou RNA. Microrganismos (tais como vírus) que usam RNA como seu material genético têm taxa de mutação rápida, que pode ser uma vantagem, desde que aqueles patógenos evoluam constantemente e rapidamente, desenvolvendo diferentes características antigênicas e desviando das respostas do sistema imune humano (44). Em resumo, a mutação dá origem as diferentes cepas existentes.

O caso onde existe competição entre cepas, em geral, está relacionada ao princípio da competição exclusiva (25) onde a cepa mais adaptada, geralmente a um parâmetro  $R_0$ , maior vence a competição se isolando como única a sobreviver. A competição exclusiva para  $n$  cepas existen-

tes (44) é apenas uma das diversas lei ambientais que governam a dinâmica da seleção natural das cepas na prática.

Na próxima seção, vamos falar sobre os resultados clássicos da competição entre cepas, começando com a competição entre duas cepas posteriormente considerando o caso geral de  $n$  cepas.

**Modelo com Duas Cepas:** para entender como o princípio da competição poderia exclusiva afetar a seleção das cepas mais adaptadas, introduzimos um modelo onde duas cepas de uma doença competem entre si, disputando o recurso disponível: os indivíduos susceptíveis.

Nosso modelo se dividirá em compartimentos que detalhamos a seguir:

**S** - O número de indivíduos susceptíveis;

**Y<sub>1</sub>** - O número de infectados pela cepa viral 1;

**Y<sub>2</sub>** - O número instantânea de infectados pela cepa viral 2;

**R** - O número de recuperados de ambas as cepas;

O modelo de disseminação desta doença é dado pelo seguinte conjunto de equações:

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - uS - \beta_1 \frac{SY_1}{N} - \beta_2 \frac{SY_2}{N}, \\
 Y_1' &= \beta_1 \frac{SY_1}{N} - uY_1 - \gamma_1 Y_1, \\
 Y_2' &= \beta_2 \frac{SY_2}{N} - uY_2 - \gamma_2 Y_2, \\
 R' &= \gamma_1 Y_1 + \gamma_2 Y_2 - uR.
 \end{aligned}
 \tag{2.8}$$

Os parâmetros das cepas são o que as diferenciam. No modelo adotado, estes parâmetros têm os seguintes significados.

$\beta_i$  : taxa de contágio da cepa  $i$ ;

$\gamma_i$  : taxa de recuperação da cepa  $i$ ;

$u$  : taxa de mortalidade da população;

$\Lambda$  : Taxa de recrutamento ou aumento de novos indivíduos.

Observe que, ao somar as equações, obtemos  $N' = S' + Y_1' + Y_2' + R' = \Lambda - u(S + Y_1 + Y_2 + R)$ . Em outras palavras, chegamos à

$$N' = \Lambda - uN \quad \Rightarrow \quad \lim_{t \rightarrow \infty} N = \frac{\Lambda}{u}.$$

No nosso caso, a imunidade obtida de uma cepa é eficiente sobre as variações, i.e., os recuperados de uma cepa não podem se contaminar com a outra cepa. Então as cepas de uma doença não podem ser confundidas com sorotipos da doença que são mutações estabelecidas e independentes, pois o sistema imune as entende como partículas diferentes.

Podemos normalizar o sistema como fizemos para o caso mais simples na seção anterior. Consideraremos ainda que a população encontra-se em seu valor limite  $\Lambda/u$  para que possamos considerar  $N$  constante. Então ao efetuarmos a normalização, obtemos

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta_1 s y_1 - \beta_2 s y_2, \\ y_1' &= (\beta_1 s - u - \gamma_1) y_1, \\ y_2' &= (\beta_2 s - u - \gamma_2) y_2. \end{aligned} \tag{2.9}$$

Pelo mesmo motivo que fizemos no modelo com uma cepa, podemos omitir a equação de  $r(t)$  por redundância, visto que  $r(t) = 1 - s(t) - y_1(t) - y_2(t)$ . Além disso, os valores de  $s, y_1, y_2$ , para terem sentido epidemiológico, devem pertencer ao conjunto

$$\omega = \{(s, y_1, \dots, y_n) : s + y_1 + \dots + y_n \leq 1, s, y_1, y_2 \geq 0\}.$$

**Lema 2.3.** *O conjunto  $\omega$  é invariante pelo fluxo.*

*Demonstração.* O conjunto é dado por

$$\Omega = \{(s, y_1, y_2) : s + y_1 + y_2 \leq 1, s, y_1, y_2 \geq 0\}.$$

Vamos analisar o fluxo em cada fronteira:

- (a) Nos pontos onde  $s = 0$ ,  $s' = u$ ,  $y_1' = -(u + \gamma_1)y_1$ ,  $y_2' = -(u + \gamma_2)y_2$  : podemos concluir que  $s$  tende a crescer. Além disso, se  $y_1, y_2 > 0$ , então são decrescentes.
- (b) Nos pontos onde  $y_1 = 0$ ,  $s' = u(1-s) - \beta_2 s y_2$ ,  $y_1' = 0$ ,  $y_2' = \beta_2 s y_2 - (u + \gamma_2)y_2$  : podemos concluir que a fronteira  $s + y_2 \leq 1$ ,  $s, y_2 \geq 0$  é um conjunto invariante pelo fluxo pela adaptação do argumento do Lema 2.1.

- (c) Nos pontos onde  $y_2 = 0$ : similar ao item (b) o conjunto que a fronteira  $s + y_1 \leq 1$ ,  $s, y_1 \geq 0$  é um conjunto invariante pelo fluxo.
- (d) Nos pontos onde  $s + y_1 + y_2 = 1$ ,  $s' + y_1' + y_2' = -\beta_1 s y_1 - \beta_2 s y_2 \leq 0$ : podemos mostrar que  $s + y_1 + y_2$  é decrescente.

Considerando-se os resultados das fronteiras em conjunto, podemos concluir que o conjunto  $\Omega$  é invariante pelo fluxo.  $\square$

O modelo 2.9 tem três candidatos à equilíbrios do sistema. Para encontrar os equilíbrios, vamos encontrar a solução do sistema de equações abaixo.

$$\begin{aligned} 0 &= u(1-s) - \beta_1 s y_1 - \beta_2 s y_2, \\ 0 &= \beta_1 \left( s - \frac{u + \gamma_1}{\beta_1} \right) y_1, \\ 0 &= \beta_2 \left( s - \frac{u + \gamma_2}{\beta_2} \right) y_2, \\ 0 &= \gamma_1 y_1 + \gamma_2 y_2 - ur. \end{aligned} \tag{2.10}$$

Sejam  $R_1 = \frac{\beta_1}{u + \gamma_1}$  e  $R_2 = \frac{\beta_2}{u + \gamma_2}$  os números reprodutivos básicos de cada cepa. podemos escrever na primeira equação o seguinte:

$$\beta_1 \left( s - \frac{1}{R_1} \right) y_1 = 0 \Leftrightarrow s = \frac{1}{R_1} \text{ ou } y_1 = 0.$$

Caso consideremos que  $y_1 = 0$ , então o resta é  $0 = \beta_2 \left( s - \frac{u + \gamma_2}{\beta_2} \right) y_2$  e, portanto,

$$y_2 = 0 \text{ ou } s = \frac{1}{R_2}.$$

Desta forma, existe um equilíbrio dinâmico dado por  $\mathcal{E}_0 = (1, 0, 0)$ .

Suponha por um momento que  $y_1 \neq 0$ , sobra apenas a possibilidade de  $s = \frac{1}{R_1}$  e ‘a fortiori’ o  $y_2 = 0$ . Reçamos em um equilíbrio dado por

$$\mathcal{E}_1 = \left( \frac{1}{R_1}, \frac{u}{\beta_1} (R_1 - 1), 0 \right).$$

Observe que neste equilíbrio não existem infectados pela segunda cepa. Mutatis mutandis

encontra-se outro equilíbrio dinâmico onde a primeira cepa é excluída.

$$\mathcal{E}_2 = \left( \frac{1}{R_2}, 0, \frac{u}{\beta_2}(R_2 - 1) \right).$$

O equilíbrio livre de doenças é globalmente assintoticamente estável, conforme mostraremos a seguir.

**Proposição 2.1** ((44)).  $\mathcal{E}_0$ , o equilíbrio livre de doença do sistema 2.10, é localmente assintoticamente estável se ambos os números reprodutivos são menores que 1, isto é, se

$$R_1 < 1 \quad R_2 < 1.$$

Este equilíbrio livre de doença é instável se pelo menos uma das desigualdades acima for invertida.

*Demonstração.* Pelo que vimos, o equilíbrio livre de doença é dado por  $\mathcal{E}_0 = (1, 0, 0)$ . Considere a matriz jacobiana do sistema

$$J = \begin{pmatrix} -u - \beta_1 y_1 - \beta_2 y_2 & -\beta_1 s & -\beta_2 s \\ \beta_1 y_1 & \beta_1 \left( s - \frac{u + \gamma_1}{\beta_1} \right) & 0 \\ \beta_2 y_2 & 0 & \beta_2 \left( s - \frac{u + \gamma_2}{\beta_2} \right) \end{pmatrix}$$

A matriz jacobiana calculada em  $\mathcal{E}_0$  é dada por

$$J = \begin{pmatrix} -u & -\beta_1 & -\beta_2 \\ 0 & \beta_1 \left( 1 - \frac{u + \gamma_1}{\beta_1} \right) & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2 \left( 1 - \frac{u + \gamma_2}{\beta_2} \right) \end{pmatrix}.$$

A matriz é triangular superior. Portanto, os autovalores desta matriz são dados por  $-u$ ,  $\beta_1 \left( 1 - \frac{1}{R_1} \right)$  e  $\beta_2 \left( 1 - \frac{1}{R_2} \right)$  são negativos. Estes autovalores serão todos negativos se  $R_1 < 1$  e  $R_2 < 1$ .  $\square$

**Proposição 2.2.** (44) O equilíbrio livre de doenças do sistema 2.10 dado por  $\mathcal{E}_1 = (1, 0, 0)$  é globalmente assintoticamente estável.

*Demonstração.* Para mostrar esta proposição, basta verificar as equações das cepas

$$y_1' \leq (\beta_1 - u - \gamma_1) y_1 = \beta_1 \left( 1 - \frac{1}{R_1} \right) y_1,$$

$$y_2' \leq \beta_2 \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) y_2.$$

Portanto as cepas  $y_1$  e  $y_2$  convergem para zero se os números reprodutivos forem ambos menores que zero.  $\square$

No caso dos equilíbrios sem extinção da doença, temos duas possibilidades. Em ambos os casos, uma das cepas será extinta como aponta o princípio da competição exclusiva, se  $R_1 \neq R_2$ . Se as cepas tiverem números reprodutivos distintos, então uma das duas cepas será extinta.

Para mostrar que a cepa com maior número reprodutivo vence a competição, vamos demonstrar um resultado que pode ser visto em (13).

**Teorema 2.4.** ((13)) *No modelo 2.10, a cepa com maior número reprodutivo básico suprime a outra, ou seja, a cepa de menor número reprodutivo tende a zero.*

*Demonstração.* Demonstraremos na 2.3 a versão mais geral deste teorema. Por enquanto, assumiremos o resultado como verdadeiro.  $\square$

**Observação 4.** *Os equilíbrios  $E_1$  e  $E_2$  são mutuamente excludentes. Em outras palavras, se  $R_1 \neq R_2$ , teremos que o sistema convergirá para o equilíbrio  $E_i$  correspondente ao maior  $R_i$ .*

A partir do teorema anterior, podemos considerar que no caso da dominância de uma cepa, nosso equilíbrio dinâmico está na fronteira.

**Teorema 2.5** ((44)). *O equilíbrio  $E_1$  é localmente assintoticamente estável se  $R_1 > R_2$ . Por outro lado, o equilíbrio  $E_2$  é localmente assintoticamente estável se  $R_2 > R_1$ . A coexistência só ocorre no caso onde  $R_1 = R_2$ .*

*Demonstração.* Pelos equilíbrios encontrados, fica claro que é impossível coexistência entre as cepas, exceto quando  $R_1 = R_2$ . Separamos os equilíbrios para avaliar as condições assintóticas do sistema:

1. No equilíbrio  $E_1$ , a matriz jacobiana é dada por

$$J(s, y_1, y_2) = \begin{pmatrix} -uR_1 & -\beta_1/R_1 & -\beta_2/R_1 \\ u(R_1 - 1) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2 \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2}\right) \end{pmatrix}.$$

Os autovalores da matriz anterior são  $\beta_2 \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2}\right)$  e as raízes de  $p(\lambda) = \lambda^2 + uR_1\lambda + \beta_1u \left(1 - \frac{1}{R_1}\right)$ . Temos que  $\beta_1u \left(1 - \frac{1}{R_1}\right) > 0$ , se as raízes fossem reais teríamos raízes

com mesmo sinal e a soma das raízes é negativa, ou seja, ambas as raízes são negativas. Por outro lado, se as raízes são complexas conjugadas e a parte real destas raízes serão obrigatoriamente negativas. Conclui-se que os autovalores são negativos ou tem partes reais negativas, neste equilíbrio, apenas se  $R_1 > R_2 > 1$ .

2. A análise no equilíbrio  $E_2$  é similar ao caso anterior e resulta que os autovalores são negativos para  $E_3$  apenas se  $R_2 > R_1 > 1$ . Na realidade, os equilíbrios  $E_2$  e  $E_3$  são situações excludentes quando ao menos um dos números reprodutivos for maior que zero.

Portanto o equilíbrio  $E_1$  é localmente assintoticamente estável nos casos anteriores. Mas, sem perda de generalidade, suponha que  $R_1 < 1$ , então

$$0 = \beta_1 \left( s - \frac{1}{R_1} \right) y_1 \quad \Leftrightarrow \quad y_1 = 0 \quad \left( \text{é impossível } s = \frac{1}{R_1} \right).$$

Então o equilíbrio seria do tipo  $E_2$  se  $R_1 < 1$  e  $R_2 > 1$  e, similarmente, se  $R_1 > 1$  e  $R_2 < 1$  apenas mudando que o equilíbrio localmente assintoticamente estável seria  $E_1$ .  $\square$

Experimentalmente muitas doenças tiveram número reprodutivo básico estimados e o resultado dos modelos podem ser comparados com esses dados. Na tabela 1, apresentamos alguns dos números reprodutivos básicos estimados para algumas doenças infecciosas conhecidas e mais estudadas.

**Observação 5.** *Pelo que vimos nos resultados analíticos do modelo, as cepas com maior número reprodutivo básico sempre venceriam a competição. A princípio, isto nos levaria a concluir que o número reprodutivo sempre cresce, pois a cepa de maior número reprodutivo básico sempre venceria as cepas mais fracas. Entretanto, como pode-se ver na tabela ??, doenças apresentam  $R_0$  relativamente baixos, o que nos dá a impressão que a mutação aumenta muito lentamente o número reprodutivo ou existem fatores que foram desprezados no nosso modelo e que são relevantes na evolução dos patógenos. Este fatores impediriam a vantagem das cepas com maior  $R_0$  de se concretizarem, limitando assim o número reprodutivo da maioria das doenças. Como veremos futuramente o efeito Allee será um dos responsáveis por tal fenômeno.*

A convergência global será demonstrada na próxima seção, usando uma função de Lyapunov como veremos. Na verdade trata-se de um caso mais elaborado, com mais cepas.

**Modelo com Múltiplas Cepas:** Uma adaptação do modelo da seção anterior será usado para

estudar a competição entre várias cepas independentes da mesma doença.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - s \sum_{i=1}^n \beta_i y_i \\ y_i' &= (\beta_i s - u - \gamma_i - v_i) y_i \end{aligned} \quad (2.11)$$

Os parâmetros do modelo acima são discriminados a seguir

$u$  : taxa de mortalidade do humano;

$\beta_i$  : taxa de contágio pela cepa  $i$ ;

$\gamma_i$  : taxa de recuperação da cepa  $i$ ;

$v_i$  : taxa de mortalidade induzida pela cepa  $i$ .

Mais uma vez, o artigo (13) mostra que a cepa que persiste na competição é a cepa com maior  $R_i = \frac{\beta_i}{u + \gamma_i + v_i}$  que consideramos ser a cepa mais adaptada.

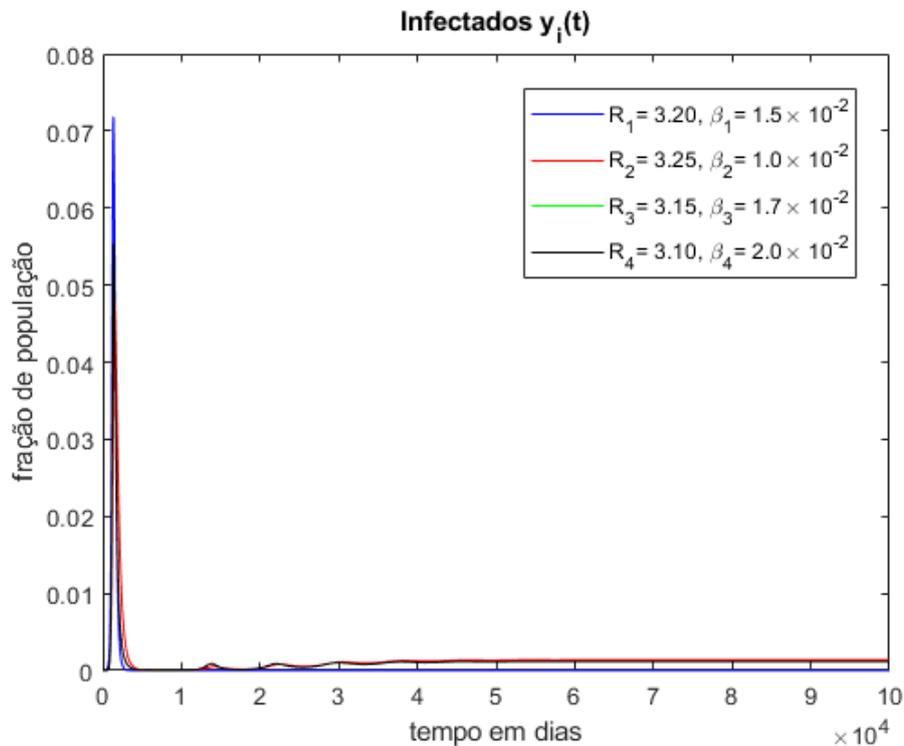


Figura 3 - Resultado da competição entre três cepas

**Teorema 2.6.** ((13)) *Considere o sistema dinâmico 2.11 que modela a competição das cepas  $y_i$  com números reprodutivos básicos dados por  $R_i = \frac{\beta_i}{u + \gamma_i + v_i}$  distintos entre si. A cepa com maior  $R_i$  tem vantagem competitiva levando as outras cepas a extinção a longo prazo.*

*Demonstração.* Vamos supor, sem perda de generalidade, que a cepa  $y_1$  é a de maior número reprodutivo  $R_1$ . Para verificar este teorema, vamos reescrever a equação da  $i$ -ésima cepa da seguinte forma

$$\frac{1}{\beta_i} \frac{y_i'}{y_i} + \frac{1}{R_i} = s.$$

Feito isto, temos uma forma de comparar as cepas distintas da doença. Integrando ambos os lados da equação

$$\frac{1}{\beta_i} \ln \frac{y_i}{y_i(0)} + \frac{t}{R_i} = U(t).$$

Comparando as equações de cepas distintas

$$\frac{1}{\beta_1} \ln \frac{y_1}{y_1(0)} + \frac{t}{R_1} = \frac{1}{\beta_i} \ln \frac{y_i}{y_i(0)} + \frac{t}{R_i} \Leftrightarrow \frac{1}{\beta_i} \ln \frac{y_i}{y_i(0)} - \frac{1}{\beta_1} \ln \frac{y_1}{y_1(0)} = t \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right)$$

$$\ln \left( \frac{y_i^{\beta_1}}{y_1^{\beta_i}} \times \frac{y_1^{\beta_i}(0)}{y_i^{\beta_1}(0)} \right) = \ln \frac{y_i^{\beta_1}}{y_1^{\beta_i}(0)} - \ln \frac{y_1^{\beta_i}}{y_1^{\beta_i}(0)} = \beta_1 \beta_i t \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right)$$

Decorre disto que

$$y_i = \beta_1 \sqrt[\beta_1]{y_1^{\beta_i} \times \frac{y_i^{\beta_1}(0)}{y_1^{\beta_i}(0)} \exp \left( \beta_1 \beta_i t \left( \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) \right)}.$$

Neste ponto, é fácil ver que  $y_i$  tende a zero quando  $t$  tende a infinito.  $\square$

Sem perda de generalidade, podemos assumir que  $R_1 > R_2 > \dots > R_n$ . Assumindo o resultado anterior, afirmamos que existem os possíveis equilíbrios dinâmicos  $\mathcal{E}_0 = (1, 0, \dots, 0)$  com extinção de todas as cepas e  $\mathcal{E}_1 = \left( \frac{1}{R_k}, 0, \dots, 0, \frac{u}{\beta} (R_k - 1), 0, \dots, 0 \right)$  com a permanência da cepa que possui o maior  $R_0$ .

Observe que o conjunto  $\Omega = \{(s, y_1, \dots, y_n, r) \in \mathbb{R}^3 : s + y_1 + r = 1, s, y_1, r \geq 0, y_2 = \dots = y_n = 0\}$  é um conjunto invariante pelo fluxo de 2.11, pelo que vimos no caso de uma única cepa. Além disso,  $\lim_{t \rightarrow \infty} y_i(t) = 0$  para  $i = 2, \dots, n$ , dado um valor inicial qualquer  $(s(0), y_1(0), \dots, y_n(0), r(0))$ .

**Teorema 2.7.** *Os equilíbrios  $E_0$  e  $E_i$  com  $i = 1, \dots, n$  são equilíbrios dinâmicos do sistema 2.11. O equilíbrio  $E_0$  é localmente assintoticamente estável se  $R_i < 1$  para todo  $i = 1, \dots, n$ . Por outro lado, o equilíbrio  $E_1$  ( $i = 1, \dots, n$ ) é localmente assintoticamente estável, se o número reprodutivo  $R_1$  é tal que  $R_1 > R_i$  com  $i > 1$  e  $R_1 > 1$ .*

*Demonstração.* A matriz jacobiana do nosso sistema dinâmico pode ser observada logo a baixo:

$$\begin{pmatrix} -u - \sum_{i=1}^n \beta_i y_i & -\beta_1 s & \dots & -\beta_{k-1} s & -\beta_k s & -\beta_{k+1} s & \dots & -\beta_n s \\ \beta_1 y_1 & \beta_1 \left(s - \frac{1}{R_1}\right) & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{k-1} y_{k-1} & 0 & \dots & \beta_k \left(s - \frac{1}{R_{k-1}}\right) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \beta_k y_k & 0 & \dots & 0 & \beta_k \left(s - \frac{1}{R_k}\right) & 0 & \dots & 0 \\ \beta_{k+1} y_{k+1} & 0 & \dots & 0 & 0 & \beta_{k+1} \left(s - \frac{1}{R_{k+1}}\right) & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_n y_n & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & \dots & \beta_n \left(s - \frac{1}{R_n}\right) \end{pmatrix}$$

- (i) No equilíbrio dinâmico  $\mathcal{E}_0$  : O polinômio característico da matriz jacobiana no equilíbrio  $\mathcal{E}_0$  é dado por

$$p_{c,\mathcal{E}_0}(\lambda) = (-u - \lambda) \prod_{i=1}^n \left[ \beta_i \left(1 - \frac{1}{R_i}\right) - \lambda \right]$$

As raízes deste polinômio são  $\lambda_{n+1} = -u$  e  $\lambda_i = \beta_i \left(1 - \frac{1}{R_i}\right)$ . Caso  $R_i < 1$  para todo  $1 \leq i \leq n$ , todos os autovalores serão negativos e a convergência para o equilíbrio  $E_0$  será assintoticamente estável.

- (ii) No equilíbrio dinâmico  $E_1$  : O polinômio característico da matriz jacobiana no equilíbrio  $E_1$  é dado por

$$p_{c,E_1}(\lambda) = \prod_{\substack{i \neq k \\ i=1}}^n \left[ \beta_i \left(\frac{1}{R_k} - \frac{1}{R_i}\right) - \lambda \right] \left[ \lambda^2 + uR_0\lambda + u\beta_k \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) \right]$$

deste polinômio são  $\lambda_i = \beta_i \left(\frac{1}{R_k} - \frac{1}{R_i}\right)$ . Os demais são soluções de

$$\lambda^2 + uR_0\lambda + u\beta_k \left(1 - \frac{1}{R_0}\right). \quad (2.12)$$

Como no modelo da Seção 2.3, as raízes de (2.12) têm parte real negativa. Conclui-se que caso a cepa  $y_k$  seja associada ao maior número reprodutivo básico  $R_k$ , a convergência para o equilíbrio dinâmico  $E_1$  será assintoticamente estável.

Ambos os polinômios implicam na convergência assintótica local para os respectivos equilíbrios e isso depende apenas dos valores dos números reprodutivos básicos. Em outras palavras, os equilíbrios são localmente assintoticamente estáveis.  $\square$

**Proposição 2.3.** *Caso os números reprodutivos básicos sejam  $R_1, \dots, R_n < 1$ , o equilíbrio livre de doença  $\mathcal{E}_1 = (1, 0, \dots, 0)$  é globalmente assintoticamente estável.*

*Demonstração.* O resultado é uma generalização trivial do resultado 2.2.  $\square$

Por fim, vamos exibir a função de Lyapunov para o modelo desta seção. A função de Lyapunov não apenas mostra a assintoticidade do modelo como ainda pode nos ajudar na compreensão do comportamento dos mínimos das cepas.

**Teorema 2.8.** *Seja o sistema 2.11 definido no conjunto  $\Omega = \{(s, y_1, \dots, y_n) \in \mathbb{R}^{n+1} : s + y_1 + \dots + y_n \leq 1, s, y_1, \dots, y_n \geq 0\}$  invariante pelo fluxo. Então o equilíbrio*

$$\mathcal{E}_1 = \left( \frac{1}{R_1}, \frac{u}{\beta_1}(R_1 - 1), 0, \dots, 0 \right)$$

é globalmente assintótico em  $\Omega$ , se  $R_1 > 1$  e  $R_1 > R_i$  para  $i > 1$ .

*Demonstração.* Vamos demonstrar esse teorema usando uma função de Lyapunov a seguir:

$$V(S, Y_1, \dots, Y_n) = (S - S^* \ln S) + \sum (Y_i - Y_i^* \ln Y_i).$$

Derivando a função, obtemos que

$$\frac{d}{dt}V(s(t), y_1(t), \dots, y_n(t)) = -u \frac{s^*}{s} \left( 1 - \frac{s}{s^*} \right) + \sum \beta_i \left( s^* - \frac{1}{R_i} \right) y_i$$

Com isto podemos assegurar que a função é de Lyapunov, pois  $\dot{V}(s, y_1, \dots, y_n)$  é definida negativa globalmente em  $\Omega - \{(s, y_1, \dots, y_n) : y_1 > 0\}$ . Lembrando que  $s^* = \frac{1}{R_1} > \frac{1}{R_i}$  para todo  $i \in \{2, \dots, n\}$  tendo o equilíbrio como ponto crítico.  $\square$

**Observação 6.** *Desta forma, segundo nosso modelo, a vantagem competitiva entre as cepas está bem determinada pelo parâmetro  $R_i$  que é o número reprodutivo básico. Contudo não há penalização imposta pelo modelo para uma situação onde, por exemplo, em uma população com  $N$  indivíduos o número  $y_k < \frac{1}{N}$ . Na prática, esta situação apontaria para uma provável extinção. Tal fato será importante para o nosso trabalho.*

## 2.4 Modelo com Mutação em Cascata

Considerando-se a mutação, uma pergunta natural é como isto alteraria a seleção natural do sistema competitivo. O artigo (10) traz um modelo com diversidade de cepas com mutação

entre as cepas. O modelo é dado por

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \sum \beta_i s y_i, \\ y'_i &= (\beta_i s - u - v_i - q)y_i + q y_{i-1}. \end{aligned} \quad (2.13)$$

O número reprodutivo básico de cada cepa é dado por

$$R_k = \frac{\beta_k}{u + \gamma_k + q}, \quad 1 \leq k \leq n-1$$

$$R_n = \frac{\beta_n}{u + \gamma_n}$$

É um resultado do artigo (10) que a cepa mais forte, ou seja, a de maior número reprodutivo, se mantém e também mantém as cepas mais fracas das quais ela é ancestral.

O equilíbrio satisfaz o conjunto de equações

$$\begin{aligned} 0 &= u(1-s) - \sum \beta_i s y_i, \\ 0 &= (\beta_1 s - u - v_1 - q)y_1 \end{aligned} \quad (2.14)$$

$$0 = (\beta_2 s - u - v_2 - q)y_2 + q y_1 \quad (2.15)$$

$$\vdots \quad \vdots \quad \vdots \quad (2.16)$$

$$0 = (\beta_n s - u - v_n - q)y_n + q y_{n-1}.$$

A partir da primeira equação, concluí-se que  $s = \frac{1}{R_1}$  ou  $y_1 = 0$ . No caso de  $y_1 \neq 0$ , teríamos que

$$y_2 = (\beta_2 s - u - v_2 - q)y_2.$$

Por indução, os valores podem ser todos iguais a zero  $y_1 = \dots = y_n = 0$  ou existe um primeiro  $y_i \neq 0$ . No primeiro caso, o equilíbrio seria  $E_0(1, 0, \dots, 0)$ . Por outro lado, no equilíbrio, pode ser que a  $k$ -ésima cepa não se anule resultando em

$$E_k \left( \frac{1}{R_k}, 0, \dots, 0, y_k^*, \dots, y_n^* \right).$$

Podemos descrever o equilíbrio pelas equações abaixo

$$\begin{aligned} s^* &= \frac{1}{R_k} \\ y_i^* &= 0, \quad i < k, \\ y_k^* &> 0, \\ y_i^* &= \frac{q}{\beta_i \left( \frac{1}{R_i} - \frac{1}{R_k} \right)} y_{i-1} = f_{i-k} y_{i-1}^*, \quad i > k \end{aligned}$$

onde

$$y_k^* = \frac{u(R_k - 1)}{\beta_k + \beta_{k+1}f_1 + \dots + \beta_n f_1 f_2 \dots f_{n-k}} = \frac{1}{1 + c_1 + \dots + c_{n-k}} \frac{u}{\beta_k} (R_k - 1). \quad (2.17)$$

com  $c_i = \beta_{k+s} \prod_{1 \leq i \leq s} f_i$  e por convenção considere  $f_0 = 1$ .

**Conjectura 2.1** ((10)). *No modelo 2.13, o equilíbrio  $E_0 = (1, 0, \dots, 0)$  é globalmente assintoticamente estável sempre que  $R_i < 1$  para todo  $i = 1, \dots, n$ . Por outro lado, o equilíbrio  $E_1 = \left( \frac{1}{R_k}, 0, \dots, 0, y_k^*, y_{k+1}^*, \dots, y_n^* \right)$  é globalmente assintoticamente estável se  $R_k > 1$  e  $R_k > R_i$  para todos  $i \neq k$ . Tal fato é fortemente suportado por amplas evidências numéricas.*

**Observação 7.** *Podemos concluir ao analisar o equilíbrio que a presença de mais cepas sempre diminuirá o valor de  $y_k^*$  e isto pode representar uma possível extinção da cepa dominante, caso consideremos o efeito de subpopulação.*

**Teorema 2.9.** *No modelo 2.13, a cepa mais forte  $y_k(t)$  é a cepa com maior número reprodutivo básico dado por  $R_k = \frac{\beta_k}{u - v_k - q}$  e os números reprodutivos são dois a dois distintos. Então as cepas anteriores a  $y_k(t)$  todas se extinguem a longo prazo.*

*Demonstração.* Vamos fazer indução sobre a diferença  $k - 1 \in \mathbb{N}$ . No caso  $k - 1 = 0$ , não há o que demonstrar. Então vamos supor, por hipótese de indução, que o lema vale para  $k - 1 = m$ . No moldes do (13), vamos tomar a primeira cepa, ou seja, a cepa que não recebe patógenos mutantes.

$$y_1' = \beta_1 \left( s - \frac{1}{R_1} \right) y_1 \Leftrightarrow \frac{1}{\beta_1} \frac{y_1'}{y_1} + \frac{1}{R_1} = s$$

e usaremos a  $k$ -ésima cepa para mostrar que a primeira cepa será extinta a longo prazo.

$$\frac{1}{\beta_k} \frac{y_k'}{y_k} + \frac{1}{R_k} - q \frac{y_{k-1}}{y_k} = s.$$

Efetuando-se a integração de ambas as equações

$$\frac{1}{\beta_1} \ln \left( \frac{y_1}{y_1^*} \right) + \frac{1}{R_1} t = S,$$

$$\frac{1}{\beta_k} \ln \left( \frac{y_k}{y_k^*} \right) + \frac{1}{R_k} t - w(t) = S.$$

onde  $w(t) = \int_{t_0}^t q \frac{y_{k-1}}{y_k} \geq 0$ . Portanto, podemos concluir que

$$y_1(t) = y_k^* \left( \frac{y_1}{y_1^*} \right)^{\beta_1/\beta_k} \exp \left[ \left( \frac{1}{R_k} t - \frac{1}{R_1} t - w(t) \right) \beta_1 \right].$$

Isto permite afirmar sem dúvida que se  $R_1 < R_2$ , então  $y_1(t)$  tende a zero quando  $t$  é suficientemente grande. Consequentemente podemos considerar o sistema de equações diferenciais envolvendo apenas as variáveis  $y_k, \dots, y_n$  por hipótese de indução.  $\square$

**Observação 8.** Além disso, é possível que  $f_i = \frac{q}{\beta_i \left( \frac{1}{R_i} - \frac{1}{R_k} \right)} > 1$ , como consequência  $y_i > y_{i-1}$

com  $i > k$ . Para que  $f_i < 1$ , em geral, será necessário que  $q$  seja pequeno. Por outro lado, se  $f_i > 1$ , as cepas mais abundantes podem ser versões mais fracas da cepa ancestral (com menor  $R_0$ ) que é a responsável pela epidemia e que quanto menor o  $\beta_i$  maior fica o  $f_k$  dando um indício para onde as cepas devem evoluir. O combate das cepas mais fracas não extinguiria a doença; pelo contrário, poderia aumentar o caso de cepas ‘original’. Caso a cepa original fosse mais virulenta, isto potencialmente poderia ser uma escolha pior. Isto ratifica a importância de conhecer bem o cenário das cepas para tomar decisões embasadas para o combate.

**Corolário 2.1.** Se todas as cepas têm número reprodutivo básico menor que um, então o equilíbrio dinâmico  $\mathcal{E}_0$  é globalmente assintoticamente estável.

O lema que prepara o terreno para a demonstração do teorema anterior pode ser visto em (13). Mas a matriz jacobiana, mesmo sua versão simplificada, é demasiadamente complicada para concluirmos a convergência, mesmo localmente, a partir dela.

Consequências observadas numericamente da mutação entre cepas para a epidemia:

1. Mais cepas implicam em menos casos da variante com maior  $R_0$  na cadeia evolutiva (observe a Equação 2.17);
2. O combate mais efetivo de uma cepa que não seja seguramente a mais forte, pode aumentar os casos de outra cepa potencialmente mais perigosa. Isto corrobora a necessidade de aplicar métodos igualmente eficazes em todas as variantes.

O que propusemos acima mostra duas faces da moeda, pois a diversidade de cepas pode reduzir o número de casos da cepa mais forte. Entretanto, na tentativa de controlar a doença, o combate a uma cepa mais fraca poderia resultar em mais casos da cepa mais forte (junto com todas as suas eventuais desvantagens).

### 3 ARBOVIROSES: A SELEÇÃO DE CEPAS MAIS ADAPTADAS

#### 3.1 Introdução

Um dos modelos mais adotados para doenças vetoriais pode ser visto em (22) e foi proposto por (21, 4). Divide a população de humanos  $N_H$  e a população de artrópodes  $N_V$  (mosquitos) em compartimentos. Assume-se que a população de humanos é constante de forma similar ao que fizemos no Seção 2.2. A dinâmica do modelo é SIR para os seres humanos e SI para os mosquitos, devido ao ser humano poder se recuperar do vírus, enquanto o mosquito permanece infectante durante toda a vida (42).

Os compartimento que as populações são divididas estão dispostos abaixo:

**S**– pessoas susceptíveis a contrair a arbovirose;

**Y**– pessoas que contraíram a doença e se encontram doentes;

**R**– pessoas que contraíram a doença, mas já se recuperaram;

$N_H$ – população total de pessoas;

**S<sub>V</sub>**– artrópodes susceptíveis a contrair a doença;

**J**– artrópodes contaminados pelo patógeno;

$N_V$ – população total de artrópodes.

Lembramos que por definição  $N_H = S + Y + R$  e  $N_V = S + J$  são constantes. O modelo que descreve a dinâmica da doença viral é dado por

$$\begin{aligned}
 S' &= u_H N_H - \frac{\beta_H b}{N_H + m} S J - u_H S, \\
 Y' &= \frac{\beta_H b}{N_H + m} S J - (u_H + \gamma) Y, \\
 R' &= \gamma Y - u_H R, \\
 S'_V &= A - \frac{\beta_V b}{N_H + m} S_V Y - u_V J, \\
 J' &= \frac{\beta_V b}{N_H + m} S_V Y - u_V J.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Os parâmetros do sistema 3.1 são dados por:

$u_H$  : taxa de mortalidade do humano;

$u_H$  : taxa de mortalidade do mosquito;

$\beta_H$  : probabilidade de transmissão do vetor para o humano;

$\beta_V$  : probabilidade de transmissão do humano para o vetor;

$\gamma$  : taxa de recuperação do humano doente;

$b$  : taxa de mordida do mosquito;

$m$  : número de indivíduos que podem ser picados alternativos aos humanos;

$N_V$  satisfaz a seguinte equação  $N'_V = A - u_V N_V$  que tem  $N_V = \frac{A}{u_V}$  como equilíbrio, i.e.,  $\lim_{t \rightarrow \infty} N_V(t) = \frac{A}{u_V}$ . Suponha, portanto, que a população de vetores seja fixa igual à  $\frac{A}{u_V}$  e que, com o passar do tempo, a dinâmica vital nos vetores apenas renova os indivíduos mantendo o tamanho de população fixo.

**Observação 9.** Observe a relação abaixo que mostra o significado do coeficiente que acompanha  $J$  no modelo 3.1:

$$(\beta_H b) \left( \frac{N_V}{N_H} \frac{N_H}{N_H + m} \right) \left( \frac{J}{N_V} \right) = \frac{\beta_H b}{N_H + m} J$$

Note que  $\beta_H b N_V$  é o número de mordidas eficazes que a população de mosquitos distribui. Assim  $(\beta_H b) \left( \frac{N_V}{N_H + m} \right) = (\beta_H b) \left( \frac{N_V}{N_H} \frac{N_H}{N_H + m} \right)$  é número de mordidas que cada indivíduo receberia, caso a distribuição fosse homogênea. Por fim,  $\frac{J}{N_V}$  equivale a probabilidade do mosquito estar infectado.

Similarmente, é possível entender o significado do coeficiente que acompanha  $S_V$  :

$$\beta_V b \left( \frac{N_H}{N_H + m} \right) \left( \frac{Y}{N_H} \right) = \frac{\beta_V b}{N_H + m} Y.$$

Como as populações  $N_H$  e  $N_V$  foram assumidas sendo constantes, então podemos normalizar o sistema trocando pelas densidades

$$s = \frac{S}{N_H}, y = \frac{Y}{N_H}, r = \frac{R}{N_H} \quad \text{e} \quad s_V = \frac{S}{N_V}, j = \frac{J}{N_V}.$$

Além disso, sabendo que  $r(t) = s(t) + y(t)$  e que  $s_V(t) = 1 - j(t)$ , podemos omitir um par de equações. O sistema resultante é dado por

$$\begin{aligned} s' &= u_H(1-s) - b\beta_H \frac{A/u_V}{N_H + m} s j, \\ y' &= b\beta_H \frac{A/u_V}{N_H + m} s j - (u_H + \gamma)y, \\ j' &= b\beta_V \frac{N_H}{N_H + m} y(1-j) - u_V j \end{aligned} \tag{3.2}$$

No caso da Dengue, como em outras doenças, existem sorotipos que são tipos de dengue que não fornecem imunidade cruzada entre si. Também existem mutações internas nos sorotipos que, pela proximidade de DNA, passam a imunidade para todas as mutações da cepa (pelo menos enquanto as variações genéticas não sejam grandes demais).

O artigo (22) explorou este problema mostrando que o sistema possui um equilíbrio e exibindo as condições para as quais ele tenha comportamento estável.

A região de interesse biológico é dada por

$$\Omega = \{(s, y, j) : 0 \leq j \leq 1, 0 \leq s, 0 \leq y, s + y \leq 1\} \tag{3.3}$$

**Lema 3.1.** (22) O conjunto  $\Omega$  é positivamente invariante pelo fluxo.

*Demonstração.* O conjunto é positivamente invariante pelo fluxo porque não aponta para o exterior  $\Omega$ . O campo vetorial é definido por

$$V(s, y, j) = \begin{cases} u(1-s) - \beta s j, \\ \beta s j - u y - \gamma y, \\ c y(1-j) - u_V j. \end{cases}$$

Vamos investigar o fluxo na fronteira de  $\Omega$ . A região  $\Omega$  tem a forma de um prisma triangular, então examinaremos o fluxo sobre as faces desse prisma:

(F1) Na fronteira  $y = 0$ : podemos concluir que  $y$  é crescente, pois  $y' = \beta s j > 0$ .

(F2) Na fronteira  $s = 0$ : podemos concluir que  $s$  é crescente, pois  $s' = u > 0$ .

(F3) Na fronteira  $y = 1 - s$ : podemos concluir que  $s + i$  é decrescente, pois  $s' + y' = u(1 - s) - (u + \gamma)(1 - s) = -\gamma(1 - s) < 0$ , isto é, Assim  $s + y < 1$ .

(F4) Na fronteira  $j = 0$ : podemos concluir que  $j$  é crescente, pois  $j' = cy(1 - j) \geq 0$ .

(F5) Na fronteira  $j = 1$ : podemos concluir que  $y$  é decrescente, pois  $j' = -uv < 0$ .

O sólido  $\Omega$  tem as faces sobre estes planos e como os planos tem o fluxo apontando sempre para a região interna de  $\Omega$  segue que a região é positivamente invariante.  $\square$

Os dois possíveis equilíbrios dinâmicos em  $\Omega$  são dados por

$$\mathcal{E}_1(1, 0, 0) \quad \mathcal{E}_2 \left( \frac{\beta + M}{\beta + MR_0}, \frac{R_0 - 1}{\beta + MR_0}, \frac{\beta(R_0 - 1)}{R_0(\beta + M)} \right) \quad (3.4)$$

onde  $\beta = \frac{b\beta_V N_H}{uv(N_H + m)}$ ,  $M = \frac{\gamma + u_H}{u_H}$  e  $R_0$  é o número reprodutivo dado por

$$R_0 = \frac{b^2 \beta_H \beta_V N_H (A/uv)}{(N_H + m)^2 uv (\gamma + u_H)} = \frac{\beta c}{uv(u_H + \gamma)}. \quad (3.5)$$

onde  $\beta = b\beta_H \frac{A/uv}{N_H + m}$  e  $c = b\beta_V \frac{N_H}{N_H + m}$ . O parâmetro  $R_0$  basicamente determina se a arbovirose permanecerá a longo prazo. Analogamente ao caso de contágio direto, o número reprodutivo básico é associado com o número de casos que um indivíduo infectado provoca a ser posto em uma população inteiramente formada por indivíduos susceptíveis.

Os resultados mais gerais do artigo de (22) encontram-se sumarizados a seguir:

**Teorema 3.1** ((22)). *Seja 3.2 o sistema dinâmico que modela a arbovirose no conjunto  $\Omega$ . Então o conjunto  $\Omega$  é positivamente invariante. Mais ainda, vale sempre que:*

(a) Se  $R_0 < 1$ , então o equilíbrio  $\mathcal{E}_1$  é localmente assintoticamente estável;

(b) Se  $R_0 > 1$ , então o equilíbrio  $\mathcal{E}_2$  é localmente assintoticamente estável;

*Demonstração.* O leitor pode consultar o artigo de (22). O resultado possui uma dificuldade técnica e omitiremos os detalhes aqui.  $\square$

A estabilidade global dos equilíbrios  $\mathcal{E}_0$  e  $\mathcal{E}_1$  também foi demonstrado no artigo de (22).

**Teorema 3.2** (versão (22)). *Assuma que  $n = 3$ ,  $D$  é convexo e fechado. Suponha que o sistema  $x' = f(x)$  é competitivo, persistente e tem a propriedade de orbitas periódicas. Se  $x_0$  é o único ponto de equilíbrio em  $\text{int}(D)$ , e se este ponto é localmente assintoticamente estável, então este equilíbrio é globalmente assintoticamente estável em  $\text{int}(D)$ .*

*Demonstração.* A prova deste teorema é a mesma que a do Teorema 2.1 de (40). □

Com o Teorema 3.2 em mãos, a autora do artigo (22) pôde demonstrar que o sistema satisfaz as condições em uma sequência de resultados e, portanto, o teorema a seguir decorre diretamente. Chegando na versão definitiva do resultado global dada por:

**Teorema 3.3.** *Considere o sistema 3.2. Se  $R_0 > 1$ , então  $A = \Omega - \{(s_H, 0, 0) : 0 \leq s_H \leq 1\}$  é uma região de estabilidade assintótica para o equilíbrio endêmico  $\mathcal{E}_2$ . Além disso, todas as trajetórias iniciadas em  $\Omega - A$  (eixo  $\{(s, 0, 0) : 0 \leq s \leq 1\}$ ) se aproximam do equilíbrio livre de doença  $\mathcal{E}_1$ .*

Nas seções a seguir, adaptou-se o modelo e os resultados para situações de competição com mais cepas. Entretanto, em dimensão maior que três os resultados não decorrem diretamente do que vimos aqui. Visando confirmar a visão da competição exclusiva para arboviroses. Mais sobre modelos vetoriais (arboviroses) pode ser lido em (29).

### 3.2 Modelos de Arboviroses com Duas Cepas Distintas

O modelo vetorial com duas cepas será o primeiro passo para estudar em que sentido evoluem as estirpes de arboviroses. Primeiro vamos observar o modelo que representa a competição de duas cepas.

$$\begin{aligned}
 s' &= u_H(1-s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 s j_2, \\
 y_1' &= \beta_1 s j_1 - (u_H + \gamma_1) y_1, \\
 j_1' &= c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1, \\
 y_2' &= \beta_2 s j_2 - (u_H + \gamma_2) y_2, \\
 j_2' &= c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2.
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

Os parâmetros são similares aos do sistema 3.2 da seção anterior. Ressaltaremos apenas os que determinam distinção entre as cepas.

$\gamma_i$ : é a taxa de recuperação média da cepa  $i$ ;

$\beta_i$ : é a taxa de contágio que um ser humano susceptível, ao ser picado por um mosquito infectado pela cepa  $i$ , efetivamente adoece;

$c_i$ : é a taxa de contágio que um mosquito susceptível, ao picar um indivíduo infectado pela cepa  $i$ , efetivamente torna-se infectado;

Observe que, neste modelo, o vetor infectado com uma cepa não poderá estar infectado com as duas cepas, mesmo que o vetor venha a picar um indivíduo contaminado com a outra cepa.

Para encontrar o equilíbrio dinâmico do sistema 3.6, precisamos resolver o sistema associado:

$$\begin{aligned} 0 &= u_H(1-s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 s j_2, \\ 0 &= \beta_1 s j_1 - (u_H + \gamma_1) y_1, \\ 0 &= c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1, \\ 0 &= \beta_2 s j_2 - (u_H + \gamma_2) y_2, \\ 0 &= c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2. \end{aligned}$$

**Lema 3.2.** Considerando o modelo 3.6. A coexistência entre as cepas só é possível se o número reprodutivo correspondente a cada cepa forem iguais.

*Demonstração.* Isolando  $y_1^*$  e  $y_2^*$  nas duas últimas equações do sistema acima obtemos:

$$y_1^* = \frac{u_V j_1^*}{c_1(1 - j_1^* - j_2^*)},$$

$$y_2^* = \frac{u_V j_2^*}{c_2(1 - j_1^* - j_2^*)}.$$

Substituindo as expressões anteriores na segunda e na terceira equações do modelo

$$0 = \beta_1 s^* j_1^* - \frac{(u_H + \gamma_1) u_V}{c_1(1 - j_1^* - j_2^*)} j_1^* \quad \text{e} \quad 0 = \beta_2 s^* j_2^* - \frac{(u_H + \gamma_2) u_V}{c_2(1 - j_1^* - j_2^*)} j_2^*,$$

obteremos que, se  $j_1^* \neq 0$  e  $j_2^* \neq 0$  (ou seja, o equilíbrio admitir coexistência entre as cepas) então os números reprodutivos serão:

$$R_1 = \frac{(u_H + \gamma_1) u_V}{c_1 \beta_1} = s^* (1 - j_1^* - j_2^*) = \frac{(u_H + \gamma_2) u_V}{c_2 \beta_2} = R_2.$$

Em oposição, se  $j_i^* = 0$ , então  $y_i^* = 0$ . Neste caso, reduzindo uma cepa a zero, o equilíbrio recairia sobre o equilíbrio do sistema em (22). No caso com mais cepas, o resultado é análogo.

As cepas  $y_i$  e  $y_k$  só coexistem se  $R_i = \frac{(u_H + \gamma_i)u_V}{c_i\beta_i} = \frac{(u_H + \gamma_k)u_V}{c_k\beta_k} = R_k$  são iguais.  $\square$

**Observação 10.** O sistema do modelo 3.6 não admite coexistência entre cepas se  $R_1 \neq R_2$ . Este resultado mostra que a competição entre as cepas é exclusiva, mas não permite afirmar qual cepa seria a cepa vencedora.

Em resumo, quando cada cepa admite um número reprodutivo básico  $R_1 = \frac{\beta_1 c_1}{u_V(u_H + \gamma_1)}$  e  $R_2 = \frac{\beta_2 c_2}{u_V(u_H + \gamma_2)}$  distintos, existem apenas dois possíveis equilíbrios:

$E_0$ :  $\mathcal{E}_0(1, 0, 0, 0, 0)$  equilíbrio livre de doença;

$E_1$ :  $\mathcal{E}_1(s^*, y_1^*, 0, j_1^*, 0)$  ou  $\mathcal{E}_2(s^*, 0, y_2^*, 0, j_2^*)$  são equilíbrios endêmicos (apenas um dos dois equilíbrios é possível).

Vamos mostrar que o modelo implica na estabilidade local do sistema do duas cepas. Para isto, precisaremos da matriz jacobiana do modelo que é dada por:

**Lema 3.3.** O conjunto  $\Omega = \{(s, y_1, y_2, j_1, j_2) : s + y_1 + y_2 \leq 1, s, y_1, y_2 \geq 0, j_1 + j_2 \leq 1, j_1, j_2 \geq 0\}$  é um conjunto positivamente invariante sobre o fluxo do sistema 3.6.

*Demonstração.* Vamos analisar o campo na fronteira da região  $\Omega$ . Vamos estudar os planos suporte das faces da região:

(F0) plano  $s = 0$ : a função  $s$  é crescente, pois  $s' = u > 0$ .

(F1) plano  $y_1 = 0$ : a função  $y_1$  é não-decrescente, pois  $y_1' = \beta_1 s j_1 \geq 0$ .

(F2) plano  $y_2 = 0$ : a função  $y_2$  é não-decrescente, pois  $y_2' = \beta_2 s j_2 \geq 0$ .

(F3) plano  $j_1 = 0$ : a função  $j_1$  é crescente, pois  $j_1' = c_1 y_1 (1 - j_2) \geq 0$ .

(F4) plano  $j_2 = 0$ : a função  $j_2$  é crescente, pois  $j_2' = c_2 y_2 (1 - j_1) \geq 0$ .

(F5) plano  $s + y_1 + y_2 = 1$ : a função soma  $s + y_1 + y_2$  é decrescente, pois  $s' + y_1' + y_2' = u(1 - s) - u y_1 - \gamma_1 y_1 - u y_2 - \gamma_2 y_2 = -\gamma_1 y_1 - \gamma_2 y_2 \leq 0$ .

(F6) plano  $j_1 + j_2 = 1$ : a função soma  $j_1 + j_2$  é decrescente, pois  $j_1' + j_2' = -u_V j_1 - u_V j_2 < 0$ .

Pelo que vimos, a solução do sistema, pelo fluxo não pode passar os planos suporte. Logo o conjunto  $\Omega$  é invariante pelo fluxo.  $\square$

Com este resultado em mãos, podemos analisar a matriz jacobiana do sistema 3.6 para obter resultados sobre a estabilidade local.

$$J = \begin{pmatrix} -u - \beta_1 j_1 - \beta_2 j_2 & 0 & -\beta_1 s & 0 & -\beta_2 s \\ \beta_1 j_1 & -(u + \gamma_1) & \beta_1 s & 0 & 0 \\ 0 & c_1(1 - j_1 - j_2) & -c_1 y_1 - u_V & 0 & -c_1 y_1 \\ \beta_2 j_2 & 0 & 0 & -(u + \gamma_2) & \beta_2 s \\ 0 & 0 & -c_2 y_2 & c_2(1 - j_1 - j_2) & -c_2 y_2 - u_V \end{pmatrix}$$

**Teorema 3.4.** *Considere o modelo de uma arbovirose com duas cepas  $y_1$  e  $y_2$ , e números reprodutivos básicos dados, respectivamente, por  $R_1 > R_2$  dado pelo sistema de equações diferenciais. Então, se  $R_1 < 1$  o equilíbrio  $\mathcal{E}_0$  é localmente assintoticamente estável. Além disso, o equilíbrio é globalmente assintoticamente estável no conjunto  $\Omega$ .*

*Demonstração.* Visto que o conjunto de interesse biológico é positivamente invariante pelo fluxo, então podemos estudar os autovalores do jacobiano do sistema 3.6. No equilíbrio livre de doenças, o jacobiano é dado por

$$J(\mathcal{E}_1) = \left( \begin{array}{ccc|cc} -u & 0 & -\beta_1 & 0 & -\beta_2 \\ 0 & -(u + \gamma_1) & \beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & c_1 & -u_V & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 0 & -(u + \gamma_2) & \beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & c_2 & -u_V \end{array} \right).$$

O polinômio característico deste sistema é obtido de usando os seguintes polinômios característicos:

$$\begin{aligned} p_N(x) &= x^2 + (u + \gamma_2 + u_V)x + u_V(u + \gamma_2) \left( 1 - \frac{\beta_2 c_2}{u_V(u + \gamma_2)} \right) \\ &= x^2 + (u + \gamma_2 + u_V)x + u_V(u + \gamma_2)(1 - R_2) \end{aligned}$$

obtido da matriz  $N = \begin{pmatrix} -(u + \gamma_2) & \beta_2 \\ c_2 & -u_V \end{pmatrix}$ . Se  $R_2 < 1$ , os autovalores têm parte real negativa.

Represente a soma das raízes  $S$  e o produto das raízes  $P$ . Como temos

$$S = -(u + \gamma_2 + u_V) \quad P = u_V(u + \gamma_2)(1 - R_2),$$

então caso seja real ou complexa, a parte real será sempre negativa. Por outro lado, o polinômio

característico da submatriz  $M = \begin{pmatrix} -u & 0 & -\beta_1 \\ 0 & -(u + \gamma_1) & \beta_1 \\ 0 & c_1 & -u_V \end{pmatrix}$  foi trabalhado em (22) cujos os autovalores são

$$-u, \frac{-(\gamma_1 + u + u_V) \pm \sqrt{(\gamma_1 + u + u_V)^2 - 4u_V(\gamma_1 + u)(1 - R_1)}}{2}.$$

Portanto  $\mathcal{E}_0$  é localmente assintoticamente estável em  $\Omega$  se  $R_1, R_2 < 1$ . Podemos mostrar, com a ajuda de uma função de Lyapunov, que o equilíbrio  $\mathcal{E}_0$  é global assintoticamente estável em  $\Omega$  para  $R_0 \leq 1$ . Considere a função

$$V = \beta_1 j_1 + y_1 + \beta_2 j_2 + y_2.$$

É fácil mostrar que esta função é de Lyapunov para

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(V(s(t), y_1(t), j_1(t), y_2(t), j_2(t))) &= -\beta_1(1-s)j_1 - (\gamma_1 + u)[1 - R_1(1 - j_1)]i_1 \\ &\quad - \beta_2(1-s)j_2 - (\gamma_2 + u)[1 - R_2(1 - j_2)]i_2 \end{aligned}$$

que é no menor ou igual a zero em  $\Omega$ . O subconjunto de  $\Omega$  onde  $\dot{V} = 0$ , é definido pela equações

$$(1-s)j_k = 0, y_k = 0 \quad \text{se} \quad R_k < 1,$$

$$(1-s)j_k = 0, y_k j_k = 0 \quad \text{se} \quad R_k < 1,$$

para valores  $k = 1, 2$ . é fácil ver que as equações anteriores implicam que  $\mathcal{E}_0$  é o único invariante, portanto garantimos a convergência global nessas condições.  $\square$

Para o equilíbrio endêmico é possível mostrar a convergência local, adaptando o resultado de (22) para o caso de uma única cepa.

**Teorema 3.5.** *Considere o modelo de uma arbovirose com duas cepas  $y_1$  e  $y_2$ , e números reprodutivos básicos dados, respectivamente, por  $R_1, R_2$  dado pelo sistema de equações diferenciais. Então:*

- (a) *Se  $R_1 > 1$  e  $R_1 > R_2$ , o equilíbrio  $\mathcal{E}_1$  é localmente assintoticamente estável.*
- (b) *Se  $R_2 > 1$  e  $R_2 > R_1$ , o equilíbrio  $\mathcal{E}_2$  é localmente assintoticamente estável.*

*Demonstração.* Sem perda de generalidade, podemos assumir que  $R_1 > R_2$  e  $R_1 > 1$ , pois para inverter a situação basta trocar a ordem das equações e o nome das variáveis. A matriz

jacobiana no equilíbrio dinâmico  $\mathbb{E}_2$  é triangular superior por blocos dada da seguinte forma:

$$J = \left( \begin{array}{ccc|cc} -u - \beta_1 j_1^* & 0 & -\beta_1 s^* & 0 & -\beta_2 s^* \\ \beta_1 j_1^* & -(u + \gamma_1) & \beta_1 s^* & 0 & 0 \\ 0 & c_1(1 - j_1^*) & -c_1 y_1^* - u_V & 0 & -c_1 y_1^* \\ \hline 0 & 0 & 0 & -(u + \gamma_2) & \beta_2 s^* \\ 0 & 0 & 0 & c_2(1 - j_1^*) & -u_V \end{array} \right)$$

O primeiro bloco é igual ao bloco do sistema estudado por esteva, portanto, mutatis mutandis, os autovalores do primeiro bloco têm as mesmas características dos do artigo de (22) e terá autovalores com parte real negativa caso  $R_1 > 1$ . Então o segundo será determinante sobre a convergência local para o equilíbrio. O equilíbrio seria no caso

$$\mathcal{E}_2 \left( \frac{\beta + M}{\beta + MR_1}, \frac{R_1 - 1}{\beta + MR_1}, \frac{\beta(R_1 - 1)}{R_1(\beta + M)}, 0, 0 \right) \quad (3.7)$$

Deste modo o polinômio característico do segundo bloco é dado por

$$p_c(x) = x^2 + (u + \gamma_2 + u_V)x + u_V(u + \gamma_2) \left\{ 1 - \frac{R_2}{R_1} \right\}$$

Com este polinômio fica fácil analisar a parte real das raízes. Usando a análise dos coeficientes do polinômio como soma e produto das raízes, temos que

$$S = -(u + \gamma_2 + u_V) < 0 \quad P = u_V(u + \gamma_2)$$

e portanto as raízes ou são ambas reais negativas ou são complexas conjugadas com parte real negativa. Segue que todos os autovalores desta matriz jacobiana são negativos. Então podemos afirmar que o equilíbrio  $\mathcal{E}_2$  é localmente assintoticamente estável desde que  $R_1 > R_2$  e  $R_1 > 1$ .  $\square$

Desta forma estabelecemos a convergência local do sistema para os possíveis equilíbrio.

Podemos afirmar que a competição entre as cepas de arboviroses é sempre exclusiva. Sendo que ainda não foi possível determinar como o número reprodutivo básico definirá qual cepa é mais adaptada  $R_i$ .

Uma competição entre 2 cepas de uma arbovirose é exclusiva, i.e., apenas uma cepa sobrevive a longo prazo a competição entre as cepas.

### 3.3 Equilíbrio no Modelo Vetorial com Várias Cepas

Considerando o modelo em equações diferenciais a seguir, podemos estudar as possibilidades de equilíbrio.

$$s' = u(1 - s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 s j_2, \quad (3.8)$$

$$y_1' = \beta_1 s j_1 - (u + \gamma_1 + q)y_1, \quad (3.9)$$

$$y_2' = \beta_2 s j_2 - (u + \gamma_2)y_2 + qy_1, \quad (3.10)$$

$$j_1' = c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1, \quad (3.11)$$

$$j_2' = c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2. \quad (3.12)$$

Obtemos da soma das equações (3.9),(3.10),(3.8) a relação:

$$M_1 y_1 + M_2 y_2 = u(1 - s).$$

Pela soma das equações (3.11),(3.12), chegamos à

$$c_1 y_1 + c_2 y_2 = \frac{u_V (j_1 + j_2)}{1 - j_1 - j_2}$$

O modelo é bem difícil se considerarmos tantos parâmetros variáveis. Para um tratamento mais simples, vamos colocar diferenciar as duas cepas apenas pelo parâmetro  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  a princípio e manteremos os outros parâmetros fixos. Assim podemos tirar algumas conclusões

$$0 = u(1 - s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 s j_2,$$

$$0 = \beta_1 s j_1 - (u + \gamma_1 + q)y_1,$$

$$0 = \beta_2 s j_2 - (u + \gamma_2)y_2 + qy_1,$$

$$0 = c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1,$$

$$0 = c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2.$$

Existem três possíveis equilíbrios, um deles é o equilíbrio livre de doença dado por  $E_0(1, 0, 0, 0, 0)$ . A matriz jacobiana do sistema é dada por

$$J = \left( \begin{array}{ccc|cc} -u - \beta_1 j_1 - \beta_2 j_2 & 0 & -\beta_1 s & 0 & \beta_2 s \\ \beta_2 j_2 & -(u + \gamma_2) & \beta_2 s & q & 0 \\ 0 & c_2(1 - j_1 - j_2) & -c_2 y_2 - u_V & 0 & -c_2 y_2 \\ \hline \beta_1 j_1 & 0 & 0 & -(u + \gamma_1 + q) & \beta_1 s \\ 0 & 0 & -c_1 y_1 & c_1(1 - j_1 - j_2) & -c_1 y_1 - u_V \end{array} \right).$$

**Proposição 3.1.** *O equilíbrio livre de doença  $E_0(1, 0, 0, 0, 0)$  é localmente assintoticamente estável se  $R_1 \leq 1$  e  $R_2 \leq 1$ .*

*Demonstração.* No equilíbrio livre de doença, a matriz jacobiana fica da seguinte forma:

$$J = \left( \begin{array}{ccc|cc} -u & 0 & -\beta_1 & 0 & \beta_2 \\ 0 & -(u + \gamma_2) & \beta_2 & q & 0 \\ 0 & c_2 & -u_V & 0 & 0 \\ \hline 0 & 0 & 0 & -(u + \gamma_1 + q) & \beta_1 \\ 0 & 0 & 0 & c_1 & -u_V \end{array} \right).$$

Os autovalores desta matriz são  $\Lambda = -u$  e as raízes dos polinômios

$$p_c(\lambda) = \lambda^2 + (u + \gamma_1 + q + u_V)\lambda + u_V(u + \gamma_1 + q)(1 - R_1)$$

$$p_c(\lambda) = \lambda^2 + (u + \gamma_2 + u_V)\lambda + u_V(u + \gamma_2)(1 - R_2)$$

as raízes dos polinômios são todas negativas e, portanto, o equilíbrio é localmente assintoticamente estável.  $\square$

A função a seguir é candidata a função de Lyapunov e servirá para mostrar que o equilíbrio livre de doença é globalmente assintoticamente estável.

$$V(s, y_1, j_1, y_2, j_2) = \frac{\beta_2}{u_V} j_2 + y_2 + \frac{\beta_2}{u_V} j_1 + y_1 \quad (3.13)$$

**Lema 3.4.** *A função 3.13 é uma função de Lyapunov se  $R_2 \leq 1$  e  $\frac{u + \gamma_1 + q}{u + \gamma_1} R_1 \leq 1$ .*

*Demonstração.* A derivada da função 3.13 é dado por

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\beta_2}{u_V} j_2' + y_2' + \frac{\beta_1}{u_V} j_1' + y_1'$$

Resultando em

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \frac{\beta_2}{u_V} (c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2) + \beta_2 s j_2 - (u + \gamma_2) y_2 + q y_1 \\ &+ \frac{\beta_1}{u_V} (c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1) + \beta_1 s j_1 - (u + \gamma_1 + q) y_1. \end{aligned}$$

Reorganizando a equação

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\beta_2 (1 - s) j_2 - (u + \gamma_2) y_2 (1 - R_2 (1 - j_1 - j_2)) \\ &- \beta_1 (1 - s) j_1 - (u + \gamma_1) y_1 \left( 1 - \frac{u + \gamma_1 + q}{u + \gamma_1} R_1 (1 - j_1 - j_2) \right). \end{aligned}$$

Podemos concluir que  $\frac{dV}{dt} \leq 0$  em  $\Omega$  se  $R_2 \leq 1$  e  $R_1 \leq \frac{u + \gamma_1}{u + \gamma_1 + q}$ . O subconjunto de  $\Omega$  onde  $\frac{dV}{dt} = 0$ , é definido pelas equações

$$(1 - s) j_1 = (1 - s) j_2 = 0, \quad y_1 = y_2 = 0 \text{ se } R_1, R_2 < 1 \Leftrightarrow s = 1, y_1 = y_2 = j_1 = j_2 = 0.$$

Caso  $R_2 = 1$  ou  $\frac{u + \gamma_1 + q}{u + \gamma_1} R_1 = 1$ , ainda temos a possibilidade de

$$(1 - s) j_i = 0, j_i y_i = 0.$$

Logo a equação é uma função de Lyapunov. □

**Teorema 3.6.** *O equilíbrio  $E_0(1, 0, 0, 0, 0)$  é globalmente assintoticamente estável desde que  $\frac{u + \gamma_1 + q}{u + \gamma_1} R_1, R_2 \leq 1$ .*

*Demonstração.* O Lema 3.4 garante que  $\frac{u + \gamma_1 + q}{u + \gamma_1} R_1, R_2 \leq 1$  implica na convergência global assintoticamente estável para  $E_0$  por (38) e pela estabilidade local. □

Para o caso onde uma cepa é extinta, o equilíbrio é determinado por

$$\begin{aligned} u(1 - s) - \beta_2 s j_2 &= 0 \\ \beta_2 s j_2 - (u + \gamma_2) y_2 &= 0 \\ c_2 y_2 (1 - j_2) - u_V j_2 &= 0 \end{aligned}$$

Os parâmetros do modelo, por simplicidade, são dados por  $\bar{M}_2 = \frac{u + \gamma_2}{u}$ ,  $b_2 = \frac{c_2}{u_V}$  e  $R_2 =$

$\frac{\beta_2 c_2}{u_V(u + \gamma_2)}$ . Decorre que o equilíbrio assume a forma

$$s^* = \frac{b_2 + \bar{M}_2}{b_2 + \bar{M}_2 R_2}, y_2^* = \frac{R_2 - 1}{b_2 + \bar{M}_2 R_2}, j_2^* = \frac{b_2(R_2 - 1)}{R_0(b_2 + \bar{M}_2)}.$$

**Proposição 3.2.** *O equilíbrio  $E_1(s^*, 0, y_2^*, 0, j_2^*)$  é um equilíbrio localmente assintoticamente estável se  $R_2 > R_1$ .*

*Demonstração.* A matriz jacobiana no equilíbrio onde extingue-se a cepa precursora.

$$J = \left( \begin{array}{ccc|cc} -u - \beta_2 j_2^* & 0 & -\beta_1 s^* & 0 & \beta_2 s^* \\ \beta_2 j_2^* & -(u + \gamma_2) & \beta_2 s^* & q & 0 \\ 0 & c_2(1 - j_2^*) & -c_2 y_2^* - u_V & 0 & -c_2 y_2^* \\ \hline 0 & 0 & 0 & -(u + \gamma_1 + q) & \beta_1 s^* \\ 0 & 0 & 0 & c_1(1 - j_2^*) & -u_V \end{array} \right)$$

Para a segunda submatriz ter raízes negativas, é necessário que o polinômio característico admita apenas raízes negativas.

$$p_c(\lambda) = \lambda^2 + (u + \gamma_1 + q + u_V)\lambda + u_V(u + \gamma_1 + q)[1 - R_1 s^*(1 - j_2^*)]$$

As raízes do polinômio acima serão negativas se

$$[1 - R_1 s^*(1 - j_2^*)] \geq 0 \quad \Leftrightarrow \quad 1 \geq R_1 s^*(1 - j_2^*) = \frac{R_1}{R_2} \quad \Leftrightarrow \quad R_2 \geq R_1.$$

Logo o equilíbrio será localmente assintoticamente estável desde que  $R_2 > R_2$ . □

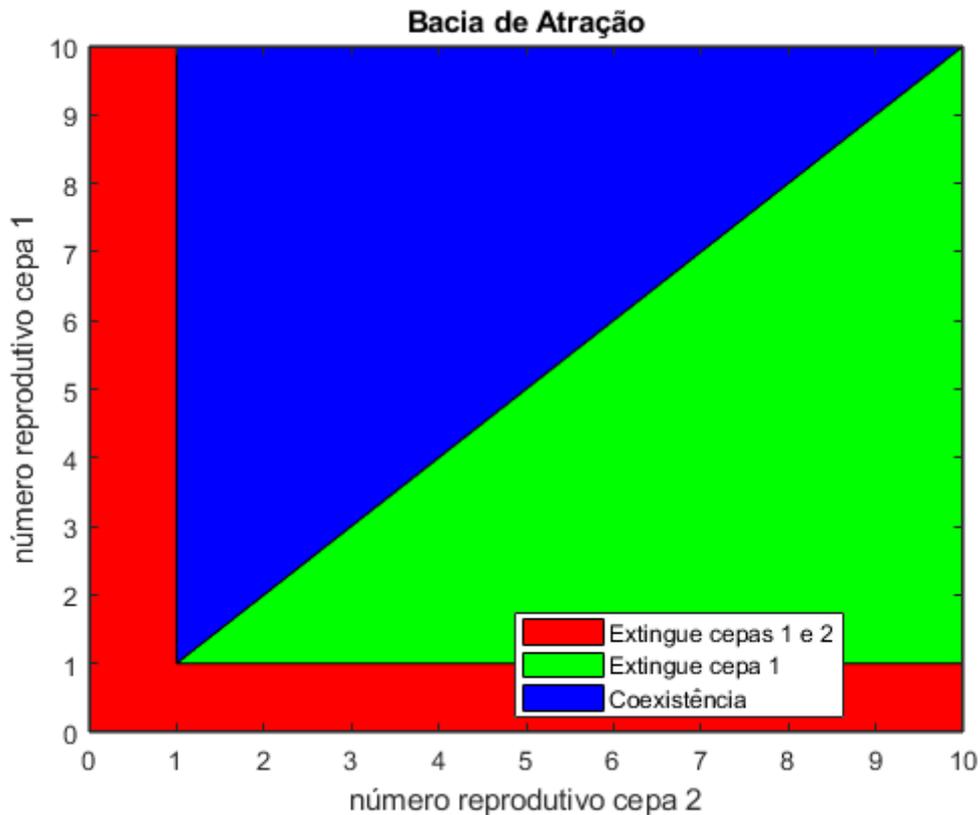


Figura 4 - Bacias de atração para as cepas.

**Observação 11.** A região em vermelho, é a região de convergência global para o equilíbrio livre de doença  $E_0$ . A região verde a convergência é local para o equilíbrio  $E_1$ . A região em azul a convergência permite coexistência, mas não temos provas formais. Entretanto a região azul mostra tendência numérica para convergir para  $E_2$ .

As simulações numéricas permite-nos conjecturar o seguinte resultado que exhibe condições de extinção da cepa predecessora na evolução.

**Conjectura 3.1.** Para o modelo dado pelas equações (3.8)-(3.12), o equilíbrio  $(s^*, 0, y_2^*, 0, j_2^*)$  é globalmente assintótico para qualquer solução com condição inicial no conjunto  $\{(s, y_1, j_1, y_2, j_2) : y_2, j_2 > 0\}$ .

A situação onde a coexistência das duas cepas será explorada na próxima seção com mais detalhes. Essa escolha se deve ao fato de que podemos fazer algumas considerações sobre tipos de controle que alterem a expectativa média de vida dos mosquitos. Agindo efetivamente sobre a proporção de infectados no equilíbrio.

### 3.4 Modelo Vetorial com Várias Cepas e Mutação

Considerando-se os modelos de (22, 10) com as modificações necessárias, definimos um modelo vetorial com mutação. Este modelo é apropriado para estudar a pressão evolutiva em uma competição com dinâmica de mutação. Por simplicidade, o modelo será reduzido a princípio a duas cepas.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \sum \beta_i s j_i \\ y'_i &= \beta_i s j_i - (u + \gamma_i + q)y_i + qy_{i-1}, \quad i = 1, 2 \\ j'_i &= c_i y_i (1 - \sum j_i) - u_V j_i, \quad i = 1, 2 \end{aligned} \quad (3.14)$$

Da mesma forma que fizemos para a competição com mutação em doenças de contato direto, podemos mostrar que as cepas com menor número reprodutivo anteriores a cepa de  $R_0$  máximo são extintas.

**Conjectura 3.2.** No modelo 3.14, as cepas têm  $R_0 = \frac{\beta_i c_i}{(u + \gamma_i + q)u_V}$ . Considere a cepa  $y_k$  detentora do maior número reprodutivo básico. Então vale que  $y_1^*, y_2^*, \dots, y_{k-1}^* = 0$ , ou seja, estas cepas convergem assintoticamente para zero.

Desta forma, o equilíbrio do sistema seria semelhante ao visto em (10). A cepa mais forte mantém a ocorrência dos caso para os quais ela evolui. Da mesma forma como o artigo aponta, o tratamento do equilíbrio é complexo. Porém as simulações numéricas dão suporte a esta suposição.

### 3.5 Coexistência entre Duas Cepas e Controle

Encontrar o equilíbrio dinâmico com coexistência é bem complicado algebricamente. Entretanto estamos mais interessados em algumas simplificações para entender vantagens competitivas. Vamos supor que  $c_1 = c_2 = c$  para podermos realmente encontrar explicitamente o equilíbrio do sistema. Considere que  $R_1 = \frac{\beta c}{(u_V + p)(u + \gamma_1 + q)}$  e  $R_2 = \frac{\beta c}{u_V(u + \gamma_2)}$ .

$$\begin{aligned} u(1-s) - \beta s j_1 - \beta s j_2 &= 0, \\ \beta s j_1 - (u + \gamma_1 + q)y_1 &= 0, \\ \beta s j_2 - (u + \gamma_2)y_2 + qy_1 &= 0, \\ c y_1 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_1 - p j_1 &= 0, \\ c y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2 + p j_1 &= 0. \end{aligned}$$

A partir das equações acima, obtemos algumas relações importantes para determinar o equilíbrio do sistema:

$$j_1 + j_2 = \frac{u}{\beta} \left[ \frac{1}{s} - 1 \right]$$

$$j_1 = \frac{c}{u_V + p} y_1 (1 - j_1 - j_2)$$

Na segunda equação do modelo, chegamos à

$$\beta s j_1 - (u + \gamma_1 + q) y_1 = 0 \xrightarrow{y_1 \neq 0} s(1 - j_1 - j_2) = \frac{1}{R_1} = \frac{(u_V + p)(u + \gamma_1 + q)}{\beta c}$$

Como o equilíbrio é de coexistência, podemos cancelar  $y_2 (\neq 0)$  :

$$s \left[ 1 - \frac{u}{\beta} \left( \frac{1}{s} - 1 \right) \right] \Leftrightarrow s = \frac{\beta + u R_1}{R_1 (\beta + u)}$$

$$j_1 + j_2 = \frac{u(R_1 - 1)}{\beta + u R_1}$$

Os valores  $y_1^*, y_2^*$  satisfazem o par de equações a seguir:

$$M_1 y_1^* + M_2 y_2^* = \frac{\beta}{R_1} \frac{u(R_1 - 1)}{\beta + u},$$

$$y_1^* + y_2^* = \frac{u_V}{c} \frac{u(R_1 - 1)}{\beta + u}$$

A solução do sistema é dada por

$$y_1^* = \frac{1}{M_2 - M_1} \times \frac{u\beta(R_1 - 1)}{R_1(\beta + u)} \times \left[ \frac{R_1}{R_2} - 1 \right]$$

$$y_2^* = \frac{1}{M_2 - M_1} \times \frac{u\beta(R_1 - 1)}{R_1(\beta + u)} \times \left[ 1 - \frac{u_V M_1}{(u_V + p)(M_1 + q)} \right]$$

5A fração  $\frac{y_1^*}{y_2^*}$  é fixa e independente do tamanho da população. Então restringindo o tamanho da população podemos controlar ou até tornar inviável a coexistência das doenças.

$$\frac{y_1^*}{y_2^*} = \frac{R_1 - R_2}{R_2} \times \frac{(M_1 + q)(u_V + p)}{(M_1 + q)(u_V + p) - M_1 u_V} = \frac{M_2 u_V - (M_1 + q)(u_V + p)}{(M_1 + q)(u_V + p) - M_1 u_V}$$

Para avaliar como esta fração varia com o parâmetro  $u_V$ , vamos derivar a fração com relação a  $u_V$  (Lembre que  $u_V = \frac{1}{T}$  onde  $T$  é o tempo médio de vida dos mosquitos). É fácil ver que

$$\frac{d}{du_V} \left( \frac{y_1^*}{y_2^*} \right) > 0 \Leftrightarrow \frac{d}{dT} \left( \frac{y_1^*}{y_2^*} \right) < 0.$$

Em outras palavras, a fração é decrescente com relação a  $T$  que permite-nos afirmar que na versão simplificada. Podemos concluir que o aumento da expectativa de vida dos mosquitos traria vantagem para a cepa 2. Isso é vai contra a expectativa criada em cima da vantagem da cepa com maior número reprodutivo básico. Lembramos que o equilíbrio só permite coexistência caso o  $R_1 > R_2$  e  $R_1 > 1$ .

Para a cepa mais forte, esta inversão seria prejudicial se a população onde a doença está se disseminando fosse muito pequena. Se a razão está diminuindo com o aumento de  $T$ , então teremos  $y_2^* > y_1^*$ . Mas, em uma população pequena o suficiente dada por  $N_0$  indivíduos, poderíamos ter

$$N_0 y_2^* = 1 > N_0 y_1^* \quad \Leftrightarrow \quad N_0 y_1^* < 1.$$

**Generalização com Mais Cepas:** considerando-se o modelo mais geral desta seção, também podemos encontrar o equilíbrio para o sistema a seguir. Note que a diferença aqui é que os parâmetros  $\beta_i$  e  $c_i$  são todos distintos.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 s j_2, \\ y_1' &= \beta_1 s j_1 - (u + \gamma_1 + q) y_1, \\ y_2' &= \beta_2 s j_2 - (u + \gamma_2) y_2 + q y_1, \\ j_1' &= c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - (u_V + p) j_1, \\ j_2' &= c_2 y_2 (1 - j_1 - j_2) - u_V j_2 + p j_1. \end{aligned} \tag{3.15}$$

O estudo do modelo com mutação em (10) para doenças de contágio direto buscou, entre outros objetivos, estudar possíveis influencias da virulência no modelo. Neste artigo, a virulência era identificada com o parâmetro taxa de mortalidade induzida pela doença. Mas, no caso de arboviroses com a dengue, a virulência não pode ser associada com a mortalidade, pois esta praticamente não existe. Para nossos fins, o aumento no tempo de recuperação da doença a nossa versão da virulência. Essa consideração é devido a dengue ser uma doença de sintomas intensos que enfraquece muito o portador e daria vantagem ao mosquito.

Encontramos o equilíbrio a seguir:

$$c_1 y_1 (1 - j_1 - j_2) - (u_V + p) j_1 = 0 \Leftrightarrow j_1 = \frac{c_1}{u_V + p} y_1 (1 - j_1 - j_2).$$

Resulta em

$$s(1 - j_1 - j_2) = \frac{1}{R_1} = \frac{(u_V + p)(u + \gamma_1 + q)}{\beta_1 c_1} \Leftrightarrow 1 - \frac{1}{R_1} \frac{1}{s} = j_1 + j_2 = \frac{R_1 s - 1}{R_1 s}.$$

Observe que podemos escrever  $y_1, y_2, j_2$  em função de  $j_1$  para nossos objetivos. Primeiro, observe que:

$$y_1 = \frac{\beta_1}{u + \gamma_1 + q} s j_1.$$

Podemos isolar mais uma relação útil conforme fizemos abaixo.

$$(c_1 y_1 + c_2 y_2)(1 - j_1 - j_2) = u_V (j_1 + j_2) \Leftrightarrow c_1 y_1 + c_2 y_2 = u_V \frac{j_1 + j_2}{1 - j_1 - j_2}$$

As últimas equações são capazes de simplificar as outras relações, obtendo-se

$$c_1 y_1 - (u_V + p) R_1 s j_1 = 0, \quad c_2 y_2 - u_V R_1 s j_2 + p R_1 s j_1 = 0.$$

$$y_2 = \frac{s}{u + \gamma_2} \times \left[ \beta_2 j_2 + \frac{q \beta_1}{u + \gamma_1 + q} j_1 \right]$$

Com a equação é possível escrever  $j_1$  em função de  $J_2$  como fica claro abaixo.

$$\left[ \frac{c_2 s}{u + \gamma_2} \times \left( \beta_2 j_2 + \frac{q \beta_1}{u + \gamma_1 + q} j_1 \right) \right] - u_V R_1 s j_2 + p R_1 s j_1 = 0$$

$$j_2 = \frac{p R_1 \beta_2 (u + \gamma_1 + q) + q \beta_1 u_V R_2}{u_V R_1 \beta_2 (u + \gamma_1 + q) - u_V R_2 \beta_2 (u + \gamma_1 + q)} j_1 = D j_1$$

$$y_2 = \frac{1}{u_V (u + \gamma_2) (u + \gamma_1 + q)} \times \left[ \frac{p R_1 \beta_2 (u + \gamma_1 + q) + q \beta_1 u_V R_1}{R_1 - R_2} \right] s j_1$$

Nesta altura, podemos escrever  $j_1$  em função de  $s$  para encontrar o valor do equilíbrio de  $s^*$  usando a equação a seguir.

$$u(1 - s) - \beta_1 s j_1 - \beta_2 D s j_1 \Leftrightarrow j_1 = \frac{u(1 - s)}{s(\beta_1 + \beta_2 D)}$$

$$y_1 = \frac{\beta_1}{u + \gamma_1 + q} \frac{u s (1 - s)}{s(\beta_1 + \beta_2 D)}$$

A partir da primeira relação que encontramos, podemos isolar o valor de  $s^*$ .

$$s(1 - j_1 - j_2) = 1/R_1 \Leftrightarrow s \left[ 1 - \frac{u(1-s)}{s(\beta_1 + \beta_2 D)} - D \frac{u(1-s)}{s(\beta_1 + \beta_2 D)} \right] = 1/R_1$$

$$s^* = \frac{\beta_1 + \beta_2 D + DuR_1 + uR_1}{R_1\beta_1 + R_1\beta_2 D + DuR_1 + uR_1}$$

É possível observar com as simulações numéricas a existência de situações onde observa-se a coexistência dos casos das duas cepas.

Com isso podemos encontrar todos os valores do equilíbrio, mas não faremos isto por enquanto. Antes disso focaremos na fração  $y_1^*/y_2^*$  por motivos especiais. Então a fração  $y_1^*/y_2^*(u_V)$ , onde os demais parâmetros são considerados constantes, é dada por

$$\frac{y_1^*}{y_2^*}(u_V) = \frac{\frac{\beta_1}{u+\gamma_1+q}}{\frac{1}{u+\gamma_2} \times \left[ \frac{pR_1\beta_2(u+\gamma_1+q)+q\beta_1u_V R_1}{u_V R_1(u+\gamma_1+q)-u_V R_2(u+\gamma_1+q)} \right]}$$

Simplificando

$$\frac{y_1^*}{y_2^*} = \frac{(u + \gamma_1)}{c_1(u + \gamma_1 + q)} \times \frac{(\beta_1 c_1(u + \gamma_2) - \beta_2 c_2(u + \gamma_1 + q))u_V - p\beta_2 c_2(u + \gamma_1 + q)}{q\beta_1 u_V + p\beta_2(u + \gamma_1 + q)}$$

Para simplificar a fração, definiremos

$$K = \frac{(u + \gamma_1)}{c_1(u + \gamma_1 + q)},$$

$$A = \frac{1}{(u + \gamma_2)(u + \gamma_1 + q)} ((u_V + p)R_1 - u_V R_2) > 0$$

$$B = p\beta_2 c_2(u + \gamma_1 + q), \quad C = q\beta_1, \quad D = p\beta_2(u + \gamma_1 + q).$$

A equação fica da forma

$$y_1^*/y_2^*(u_V) = F(u_V) = K \frac{Au_V - B}{Cu_V + D} \Leftrightarrow \frac{d}{du_V} \left( \frac{y_1^*}{y_2^*} \right) (u_V) = K \frac{AD + BC}{(Cu_V + D)^2} > 0.$$

Em todo caso, podemos concluir que a fração é crescente em relação a  $u_V$ . Entretanto, se  $u_V$  é a taxa de mortalidade podemos dizer que  $T = \frac{1}{u_V}$  é o tempo de expectativa de vida médio de um mosquito. Processos como o controle vetorial que abaixe a expectativa de vida média. Podemos citar o combate via inseticida, o aumento de predadores dos vetores, a evolução do mosquito que diminua a expectativa de vida ou o aumento da presença de armadilhas para

mosquito. Com relação a variável  $T$ , a fração é decrescente

$$\frac{d}{dT} \left( \frac{y_1^*}{y_2^*} \right) (u_V) = - \frac{d}{du_V} \left( \frac{y_1^*}{y_2^*} \right) (u_V) \frac{1}{T^2} < 0.$$

A fração  $y_1^*/y_2^*$  é decrescente com relação a  $T$ . Então a fração diminui conforme o período de vida diminuir. Isso pode causar uma estranha contradição, pois quanto maior o prazo de vida do mosquito, maior a possibilidade da cepa  $y_1^*$  ser excluída. Bastaria que a população  $N_0$  satisfizesse

$$y_1^* < y_2^* \quad \Leftrightarrow \quad N_0 y_1^* < N_0 y_2^* = 1.$$

Poderíamos afirmar que os casos de  $y_1^*$  seria em algum momento.

### 3.6 Modelos de Arboviroses com Vetores Compartilhados

Nesta seção, um modelo alternativo para arboviroses com várias cepas foi introduzido para determinar qual cepa é mais adaptada e conseqüentemente vencerá a competição com as outras. Este modelo possui uma grande vantagem de todo mosquito ser potencialmente um portador do patógeno e a taxa de transmissão dependerá de quão efetivo ele é para se estabelecer no mosquito. Deste modo, este modelo é mais realista, visto que um mosquito ao picar uma pessoa, possivelmente voltará a se alimentar se expondo as outras cepas da doença. No final a eficiência da cepa  $i$  em dominar o mosquito, que está relacionada a  $c_i$ , vai definir se o mosquito irá contaminar o suscetível picado com a cepa  $i$  ou outra da qual foi exposto em média.

Nesta seção, dividiremos  $N_H$  entre o compartimento  $s$ , os  $n$  compartimentos do infectados por uma das possíveis cepas  $(y_1, \dots, y_n)$  e o compartimento dos recuperados  $r$  (omitido por  $r(t) = 1 - s(t) - \sum_{i=1}^n y_i$ ). Por outro lado, a população de vetores  $N_H$  é dividida em dois únicos compartimentos  $s_V$  e  $j$ .

$s$  – indivíduos susceptíveis a doença;

$y_i$  – pessoas contaminadas com a variante  $i$  da doença;

$j$  – artrópodes contaminados sem discriminar cepa.

O modelo já normalizado e simplificado nos moldes que fizemos nas seções anteriores resulta

em:

$$\begin{aligned}
 s' &= u_H(1-s) - \sum \beta_k \frac{c_k y_k s}{c_1 y_1 + \dots + c_n y_n} j, \\
 y_i' &= \left( \beta_i \frac{s c_i}{c_1 y_1 + \dots + c_n y_n} j - u_H - \gamma_i \right) y_i, \quad i = 1, \dots, n, \\
 j' &= (c_1 y_1 + \dots + c_n y_n)(1-j) - u_V j.
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

Supomos, sem perda de generalidade, que as cepas são duas a duas distintas com relação  $R_i = \frac{\beta_i c_i}{u_V(u_H + \gamma_i)}$  (números reprodutivos básicos). O sistema admite equilíbrio dinâmico igual à

$$\mathcal{E}_i = (s^*, y_1^*, \dots, y_n^*, j^*).$$

onde  $s^*, y_i^*, j$  são da forma do equilíbrio 3.7 mudando apenas o número reprodutivo e  $y_k = 0$  se  $k \neq i$ .

Note que a fração adimensional dada por

$$\frac{c_i y_i}{c_1 y_1 + \dots + c_n y_n}$$

é a probabilidade relativa de um vetor ter sido infectado com a cepa  $i$  dado o atual estado de seres humanos infectados  $(y_1, \dots, y_n)$ .

**Teorema 3.7.** *Seja uma doença vetorial com  $n$  cepas  $y_1, \dots, y_n$  cada com seu respectivo número reprodutivo básico  $R_1, \dots, R_n$  dada pelo modelo 3.16. Então a cepa de maior número reprodutivo básico  $R_k$  poderá se manter, enquanto forçará as outras a se extinguirem.*

*Demonstração.* Para qualquer cepa, sempre é possível escrever as equações

$$u(t) = \frac{u_V s j}{c_1 y_1 + \dots + c_n y_n} = \frac{u_V}{\beta_i c_i} \frac{y_i'}{y_i} + \frac{(u_H + \gamma_i) u_V}{\beta_i c_i}$$

Tomando as primitivas da equação acima chegamos à

$$U(t) = \frac{u_V}{\beta_i c_i} \ln y_i + \frac{1}{R_i} t.$$

calculando a exponencial e chamando  $\omega_i = \frac{u_V}{\beta_i c_i}$ , chegamos a

$$W(t) = \omega_i \sqrt[y_i(t)]{} \exp\left(\frac{u_H + \gamma_i}{\beta_i} t\right).$$

Nesta altura, comparamos a equação com  $R_k$  que é maior que os outros números reprodutivos básicos das outras equações, chegaremos à

$$\begin{aligned} \omega_k \sqrt[\omega_k]{y_k(t)} \exp\left(\frac{1}{R_k} t\right) &= \omega_i \sqrt[\omega_i]{y_i(t)} \exp\left(\frac{1}{R_i} t\right) \\ y_i(t) &= (y_k(t))^{\frac{\omega_i}{\omega_k}} \exp\left[\left(\frac{1}{R_k} - \frac{1}{R_i}\right) t\right]. \end{aligned}$$

Neste caso, o número reprodutivo básico é dado por  $R_i = \frac{c_i \beta_i}{(u_H + \gamma_i) u_V}$ . Se  $y_k$  é a cepa com o maior número reprodutivo, então as outras cepas serão extintas, pois o expoente é negativo e quando  $t$  tende a infinito o valor de  $y_i(t)$  tende a zero.  $\square$

Suponha sem perda de generalidade que  $R_1$  é o maior número reprodutivo. Acabamos de mostrar que se  $(s(t), y_1(t), \dots, y_n(t), j(t))$  é solução do modelo, então

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (s(t), y_1(t), \dots, y_n(t), j(t)) = (s^*, y_1^*, 0, \dots, 0, j^*).$$

Portanto, o equilíbrio satisfaz o modelo 3.2 que resolvemos na primeira seção com  $R_1$ . Observe que com isso demonstramos o seguinte teorema.

**Teorema 3.8.** *Considere o sistema com  $n$  cepas  $y_1, \dots, y_n$ ; com seus respectivos números reprodutivos  $R_1 > R_2 > \dots > R_n$ . Supondo que nenhuma cepa está ausente na competição, então:*

- (a) *Se  $y_i(0) > 0$  e  $R_1 > 1$ , o equilíbrio  $\mathbb{E}_1 = (s^*, y_1^*, 0, \dots, 0, j^*)$  é globalmente assintoticamente estável.*
- (b) *Se  $R_1 < 1$ , o equilíbrio  $\mathcal{E}_0 = (1, 0, \dots, 0)$  é globalmente estável.*

## 4 EFEITO DE ESCALA: FIM DA PREVALÊNCIA DO MAIOR NÚMERO REPRODUTIVO

### 4.1 Introdução

Em uma epidemia, a doença se transmite a partir dos casos iniciais e se dissemina pela população. O recurso envolvido, que os infectados gradativamente consomem, são suscetíveis.

$$\begin{aligned}s' &= u(1-s) - \beta sy, \\ y' &= \beta sy - (u + \gamma)y.\end{aligned}$$

O modelo SIR de contágio direto é uma extrapolação da realidade. Haja visto que o modelo envolve originalmente os números de susceptíveis, infectados e recuperados que seriam quantidades expressas por números inteiros. Entretanto, para fins de simplicidade, os valores no modelo foram transformados em densidades.

Pelo abordagem clássica, o número reprodutivo básico  $R_0$  é o único parâmetro a determinar se uma doença irá ou não se perpetuar. Entretanto, no modelo, não existe nenhuma punição para uma doença que abaixe o valor  $y(t)$  excessivamente. Contudo, ao iniciar uma epidemia em uma população com  $N_0$  indivíduos, o valor de  $y(t)$  poderia diminuir em demasia e isto implicaria na extinção da doença. Se, por exemplo, apenas um indivíduo permanecer doente em uma população, que a esta altura composta principalmente de recuperados e escassa de suscetíveis, então em  $\gamma$  o indivíduo se recuperaria. Se no período necessário para sua recuperação, ele não for capaz de contagiar mais ninguém, o número permanecerá abaixo de um infectado e podemos assumir que a doença terá se extinguido.

Neste trabalho, assumimos como princípio fundamentador que qualquer doença que tenha um número de infectados excessivamente diminuído será extinta e estudaremos o que isso poderia acarretar para a competição de cepas, visto que em nenhum modelo clássico se preocupou com este ponto ao estudar a competição das cepas.

A hipótese que vamos sugerir para fundamentar nossa pesquisa é a seguinte:

Hipótese da **carga viral mínima** ou da **carga de infectados mínima** é o princípio balizador deste trabalho onde assumimos que uma doença só se torna uma ameaça real a partir do momento que satisfaz as condições mínimas para invadir e se manter no hospedeiro ou na comunidade.

É comum observar nos dados apurados de doenças que seus surtos são periódicos. Contudo o modelo clássico não apresenta a mesma periodicidade para os picos. Existem surtos da doença, mas não ocorrem com a mesma periodicidade. A discrepância entre os dados reais e os dados do modelo é algo que pode ser justificado pela exclusão momentânea da doença e sua reintrodução a partir de migração. Modelos estocásticos em (8) são sugeridos para estudar o período e a população mínima que mantém a doença ativa. Esta exclusão simplesmente não é prevista no modelo clássico, mas sugerimos uma adequação do modelo que supre esta falta no modelo clássico.

Podemos discutir as condições de permanência tanto em doenças de contágio direto, quanto em contágio vetorial. Prevendo, em ambos os casos, se a doença poderá se tornar endêmica na população. Essas observações mostram um possível motivo pelo qual algumas doenças surgem e desaparecem naturalmente na história da humanidade. Algumas desapareceram mesmo antes do desenvolvimento de vacinas ou outras medidas de prevenção. Isto indica que talvez haja razões antes desprezadas que podem ter sido a causa da exclusão de doenças gravíssimas.

**Efeito Allee:** O efeito Allee é um fenômeno biológico caracterizado pela correlação entre o tamanho da população (ou sua densidade) total e a adaptação média da espécie frequentemente relacionada com a taxa de crescimento da espécie.

A primeira descrição do fenômeno foi feita por Warder Clyde Allee em (2). No artigo, o autor mostrou que uma população de peixes dourados se desenvolvia melhor quando o grupo inicial de peixes no tanque era maior. Desta forma, Allee concluiu que baixas densidades populacionais penalizariam a espécie e poderiam ser responsáveis pela evolução da estrutura social em grupos de animais.

O termo 'princípio de Allee' foi introduzido por ecologistas quando estes estudavam a competição entre as espécies (16). Por outro lado, o crescimento logístico de uma população assume que quanto maior a comunidade, menor a porção de recursos para cada indivíduo,

podendo esta fração se tornar insuficiente para manter as taxas de crescimento ou até mesmo forçando a população a se estagnar (43). Sob este ponto de vista, o efeito Allee de certa forma vai na contramão do crescimento logístico, tendo em vista que ele implica que há um número mínimo de indivíduos de uma espécie em uma população que a torna viável. Assim a população ideal estaria dentro de uma faixa de valores que se ultrapassada ou leva a espécie a extinção (efeito Allee) ou força a volta para dentro da faixa (modelo de Malthus).

Os indivíduos dentro de uma comunidade necessitam da colaboração dos outros para superar as adversidades do ambiente, para exercer atividades como caçar, encontrar um parceiro qualificado ou se defender dos predadores. Sendo assim, mesmo que algumas espécies que tenham o hábito de viver isolados a maior parte do tempo, elas ainda precisam que a concentração de seus iguais em seu habitat torne viável encontrar um parceiro quando necessário por exemplo. Outra situação onde é necessário um grupo razoável de indivíduos no habitat vem de algumas espécies de animais caçam ou se defendem em grupo. Por exemplo, antílopes que se defendem em grupo de possíveis predadores e lobos que têm hábito de caçar em grupo. Assim existem situações onde o número de indivíduos é importante na definição na perpetuação da espécie.

**Efeito Allee** é uma correlação positiva entre a densidade e a taxa de crescimento. Este efeito penalizaria, portanto, o baixo número de indivíduos na população.

A forma que o efeito Allee age sobre a população pode ser classificada entre forte e fraca (16):

1. **Efeito Allee Forte:** se existir um tamanho mínimo (limiar) ou densidade populacional mínima, que chamaremos de população viável, necessária para que o grupo tenha condições de sobrevivência a longo prazo.
2. **Efeito Allee Fraco:** nesta categoria de efeito Allee, não há população mínima para o sucesso da população. Mas percebe-se uma acentuada diminuição na taxa básica de crescimento da população. Esta diminuição pode afetar significativamente o número reprodutivo e também levar a doença a extinção.

Também é possível caracterizar a fonte causadora do efeito Allee. Existem fatores causadores que agem tanto em nível de grupos de animais, quanto em nível unicelular ou mesmo em patógenos virais. Podendo estes serem fatores ecológicos, ambientais, sociais, entre outros.

1. **Causas naturais:** Citamos algumas causas naturais que estão associadas ao efeito Allee. Entre as causas naturais estão as dificuldades de ordem sociais como encontrar um parceiro, criar uma estratégia de defesa ou caçar de forma cooperativa. Estas ações muitas vezes só podem ser desenvolvidas em grupo. Existem dificuldades de ordem ambientais, quando o ambiente, força que os indivíduos se aglomerem para ter sucesso. Os grupos podem se formar para superar baixas temperaturas, para reduzir a resistência do ar durante a migração sazonal, entre outros fatores. Para patógenos, pode-se citar, por exemplo, que a presença de mais bactérias pode colaborar na diversidade genética, uma vez que existe uma forma de reprodução sexuada neste tipo de patógenos e um grupo pequeno de cepas uma vez reconhecido pelo sistema imune estaria fadado a extinção. No caso de doenças virais, que se reproduzem por replicação do DNA ou RNA através das células do hospedeiro, é mais natural pensar que um maior número de partículas virais tornaria mais provável que os vírus conseguissem contaminar as células do hospedeiro, pois o hospedeiro tem uma taxa máxima de produção de antígenos. Mesmo no caso dos vírus, a variação genética entre os pares se dá por mutações casuais. Por último, no aspecto social, quanto maior a densidade de indivíduos contaminados, maior será a probabilidade destes indivíduos encontrarem outros indivíduos suscetíveis e menos provável seria o isolamento geográfico das pessoas contaminadas.
2. **Causas artificiais:** são as introduzidas pelos seres humanos. No caso de doenças infecciosas, pode-se citar campanhas de vacinação, combate de vetores, melhora de saneamento e higiene, ou controle por isolamento por quarentena como fatores que limitam o potencial da epidemia. No caso de espécies de animais, a caça predatória, a extração de recursos naturais, a poluição são alguns fatores decorrentes das atividades humanas que podem levar espécies a extinção.

**‘Fade Out’:** uma doença também pode desaparecer simplesmente porque sua dinâmica não é capaz de manter condições mínimas para sua perpetuação. Deste modo, o ‘fade out’, o desaparecimento ou a erradicação natural é uma das formas que denominamos de fenômeno de exclusão de uma espécie por sua própria deficiência dinâmica (45). A diferença notável entre o ‘fade out’ e o efeito Allee é que no ‘fade out’ a dinâmica ineficiente da espécie poderá decidir a sobrevivência da espécie, enquanto o efeito Allee decorre de uma exigência externa à dinâmica. Quando o número reprodutivo  $R_0 < 1$  já esperávamos a exclusão; mas, mesmo quando  $R_0 > 1$ , a dinâmica poderia desgastar o recurso envolvido em excesso a ponto de ser impossível encontrar novos candidatos a infecção.

No caso de uma doença que não consegue sustentar ao menos um infectado (situação extrema), a doença irá sumir da comunidade onde ela está se desenvolvendo. Deste modo, os

fenômenos efeito Allee e ‘fade out’ são fenômenos equivalentes do ponto de vista da matemática envolvida. Bastando-se determinar o limite inferior que a doença deve respeitar para se manter na população.

O objetivo dos ecologistas, em geral, é manter condições para que certas espécies de animais ameaçadas de extinção não desapareçam, mantendo a variedade de espécies locais e o equilíbrio local. Neste caso, a extinção é o problema a ser combatido. Por outro lado, os epidemiologistas buscam justamente o oposto, a extinção de uma doença em uma comunidade seria o grande sucesso decorrente de um efetivo controle. Isto, a nível epidemiológico, basicamente fundamenta a necessidade de uma compreensão mais profunda do efeito Allee/‘fade out’, pois esses são alguns dos fatores que determinam a exclusão de uma espécie da comunidade.

Entretanto, a adversidade criada pelo homem através do controle pode ter consequências in-desejadas como gerar um sistema que seleciona inafortunadamente as cepas que matam mais, que contaminem mais ou que infectem por mais tempo entre outras consequências desvantajosas para a comunidade. Em outras palavras, o controle pode tanto forçar uma doença a desaparecer como a, se ineficiente, selecionar características indesejáveis da doença. Observa-se, por exemplo, consequências negativas do controle errôneo em superbactérias, que são resultantes do uso incorreto de antibióticos. O controle inadequado das bactérias levou a seleção genética das cepas mais resistentes aos antibióticos mais fortes. Um exemplo de superbactéria é a *Klebsiella Pneumoniae* sendo comum em hospitais, mas podendo ser encontrada em lugares comuns também (26).

## 4.2 Seleção por Efeitos de Escala

Os fenômenos ‘fade out’/efeito Allee são capazes de extinguir uma espécie a partir da ação humana ou até mesmo naturalmente. Uma doença sem mortalidade induzida significativa e que contagie muitos, poderia apresentar dificuldade de se tornar endêmica pelo rápido esgotamento dos ‘recursos’, ou seja, a diminuição de suscetíveis poderia chegar a um nível que inviabilizaria a transmissão. O interesse desta seção é particularmente voltado a estudar como os parâmetros da doença determinam o quanto  $y(t)$  cai. A diminuição de  $y(t)$  pode acarretar na extinção, que poderia ser causado pelo efeito Allee ou ‘fade out’ devido a dinâmica e o tamanho da população não sustentarem condições mínimas para manter um mínimo de contaminados. Através da evolução da medicina, várias doenças se tornaram localmente extintas devido a um efetivo controle das epidemias nas regiões que certamente forçaram as doenças a extinção local. Entretanto, enquanto a doença tiver casos no mundo, seria possível, teoricamente, reintroduzir seus surtos. Esta é uma preocupação recorrente para .

No modelo epidemiológico que adotamos, dividimos uma população de  $N_0$  indivíduos fixos em três grupos: o grupo de suscetíveis  $S(t)$ , o grupo de infectados  $Y(t)$  e o grupo de retirados  $R(t)$ . No sistema SIR simplificado, adota-se a densidade de suscetíveis  $s(t) = S(t)/N_0$ , a densidade de infectados  $y(t) = Y(t)/N_0$  e densidade de recuperados  $r(t) = R(t)/N_0$ . Mais detalhes do modelo podem ser lidos na Seção 2.2 do capítulo 1.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta sy, \\ y' &= (\beta s - \gamma - u)y, \end{aligned} \tag{4.1}$$

onde o conjunto de interesse biológico é dado por

$$\Omega = \{(s, y, r) \in \mathbb{R}^3 : s + y + r = 1, s, y, r \geq 0\}.$$

Assim é possível modelar a epidemia com o sistema de equações diferenciais no espaço contínuo. Entretanto, na realidade, os valores de  $S(t)$ ,  $Y(t)$  e  $R(t)$  são inteiros como podemos ver em Seção 2.2 e devemos ter consciência das implicações desta extrapolação. No sentido estrito de valores inteiros, o valor de  $Y(t) < 1$  ( $y(t) < 1/N_0$ ) não são plenamente razoáveis ao menos a primeira vista. O modelo trata-se portanto de uma extrapolação da realidade.

Pelo modelo 4.1, observa-se que os surtos são sucessivos (mas não ocorrem com período fixo) e a doença jamais abandona a população desde que o número reprodutivo satisfaça  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma + u} > 1$ . Mas, ressaltamos mais uma vez que, ao considerar o modelo contínuo estamos desprezamos o quão pequeno podem ser os valores de  $y(t)$ . Isto eventualmente seria determinante para decidir sobre o desaparecimento de uma doença e isto é um ponto importante quando estudamos a seleção natural e evolução de espécies ou estirpes.

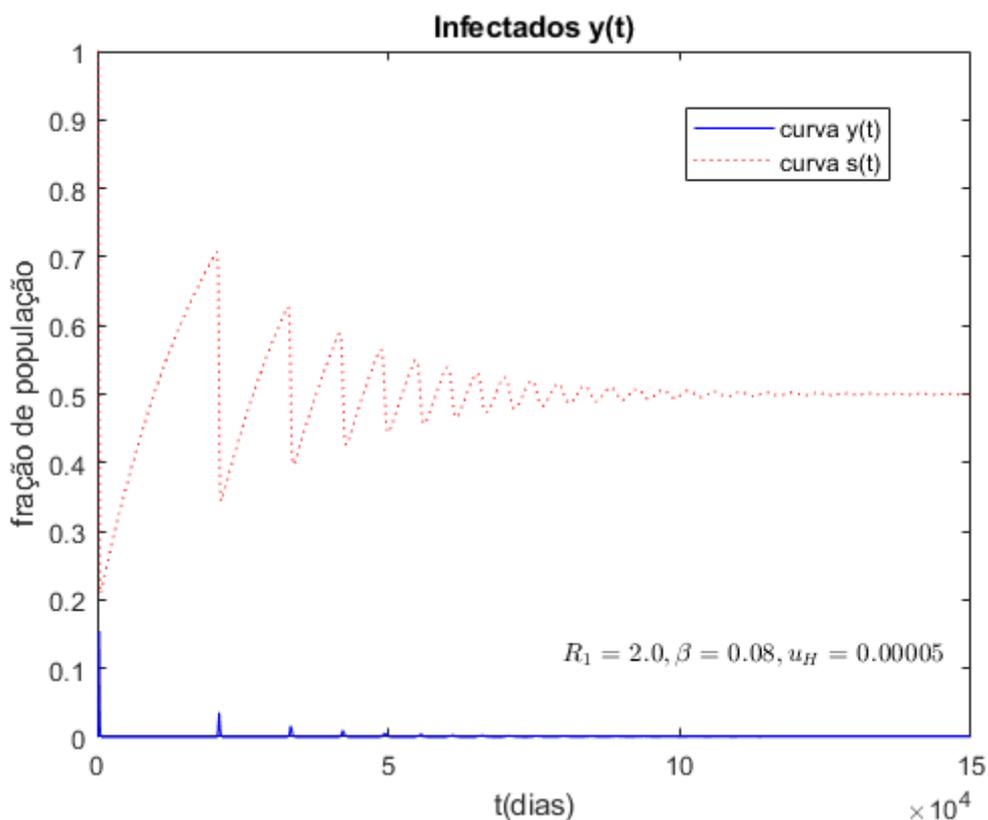


Figura 5 - Gráfico de  $y(t)$  e  $s(t)$  obtidos do 4.1.

A exclusão local de uma doença, que se observa na prática, é importante para entender de forma mais realista os surtos epidêmicos. Entretanto, o modelo 4.1 não prevê exclusão desde que  $R_0 > 1$ . Mas, na prática, essa erradicação natural já foi observada em alguns momentos para alguns registros de doenças. Isto ocorre justamente porque consideramos densidades e não os valores inteiros. Se considerarmos condições de população mínima, as doenças acabam desaparecendo. Nosso problema é determinar qual a exigência que devemos impor para tornar este modelo mais próximo do que ocorre na prática.

A princípio, vamos supor que quando o valor mínimo de  $y(t)$  se torna muito baixo pela dinâmica e conhecemos o número fixo de indivíduos  $N_0$ , isto implicaria que o valor médio de infectados seria  $Y(t) = N_0 y(t)$ . Por outro lado, se  $y(t) < 1/N_0$ , então isto representaria menos que um indivíduo infectado a partir deste instante. Não, raramente, o modelo sugere que esta situação se prolonga por dias. Claramente isto é uma situação que improvavelmente manteria a doença ativa.

Veremos na próxima seção que o mínimo de  $y(t)$  está relacionado com os parâmetros do modelo. Então o 'fade out' ou o efeito Allee podem agir selecionando as cepas cujos mínimos relativos a cada cepa sofra a ação da redução abaixo do limiar permitido. Isto motivaria

a suposição que faremos, onde nem sempre as doenças com o maior número reprodutivo básico tem vantagem competitivas estabelecida e a seleção pode depender de outros fatores. Visto que alterações nos parâmetros podem determinar quantos infectados restarão ao alcançarmos o primeiro ponto crítico ou, de outro ponto de vista, quantos suscetíveis a doença ‘consumirá’ durante seu primeiro surto.

### 4.3 Análise de População Mínima

Estamos interessados em estudar  $y(t)$ , a fração de indivíduos infectados da população no instante  $t$ . Caso a fração de infectados  $y(t)$  se torne muito pequena, podemos esperar, seja por consequência do ‘fade out’ ou do efeito Allee, que a doença se erradique como já indicamos anteriormente.

No intuito de estudar esse fenômeno, caracterizamos os mínimos de  $y(t)$  através do modelo SIR clássico com dinâmica vital.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta sy, \\ y' &= (\beta s - \gamma - u)y, \end{aligned} \quad (4.2)$$

definido no conjunto de interesse biológico dado por

$$\Omega = \{(s, y) : s, y \geq 0, s + y \leq 1\}.$$

Estes pontos críticos mostra até onde  $y(t)$  pode baixar e portanto dá um critério importante para tomar a decisão sobre a exclusão dos casos da doença na comunidade.

Estudamos o modelo anterior no capítulo 1. Na Seção 2.2, vimos que o único equilíbrio endêmico do sistema acima é dado por

$$\mathcal{E}_1 = \left( \frac{1}{R_0}, \frac{u}{\beta}(R_0 - 1) \right) = \left( \frac{1}{R_0}, \frac{uR_0}{\beta} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right). \quad (4.3)$$

que é globalmente atrator na região  $\Omega - \{(s, 0) : 0 \leq s \leq 1\}$  desde que  $R_1 > 1$ .

**Observação 12.** Com  $R_0 > 1$  e  $y(0) > 0$ , o equilíbrio é endêmico e tal que

$$y^* = \frac{uR_0}{\beta} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) > 0 \quad (4.4)$$

o que implica em  $y(t) > 0$  para todo  $t > 0$ .

Os valores mínimos de  $y(t)$  são caracterizados por  $y' = 0$  e  $y'' > 0$ . Existem situações que o  $y(t)$  converge para ínfimo. Caso o  $R_0 < 1$  e  $y(0)$  tenda a zero sem nunca assumir ou no caso de  $R_0 > 1$  grande onde  $y(t)$  converge para  $y^* = \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)$  por valores sempre maiores. Nestes casos, assumiremos que  $y(t)$  assintota  $y^*$  Equação 4.4. Em resumo, como a solução converge para o equilíbrio 4.3 sempre que  $R_0 > 1$ , temos duas possibilidades alternativas para  $y(t)$  :

- (a)  $y(t)$ ,  $t > 0$  não possui mínimo (tende a  $\frac{u}{\beta}(R_0 - 1)$  no infinito sem assumir nenhum mínimo no intervalo),
- (b)  $y(t)$ ,  $t > 0$  possui um único mínimo global, mas assumiremos o valor de  $y^*$  em Equação 4.4 como valor limite.

Assumindo as informações anteriores podemos construir exemplos de superfícies dos ínfimos de  $y(t)$  com os parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  livres e variando  $u$  que é intrínseco da poluição.

**Definição 4.1** (Superfície do Primeiro Mínimo).  $N(\beta, \gamma)$  é definido como o valor mínimo do qual  $y(t)$  se aproxima ou assume dada a condição inicial  $y(0) = \frac{1}{N_0}$ ,  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$ .

O objetivo desta seção é analisar numericamente o nosso modelo e perceber para qual tamanho fixo da população  $N_0$  garantimos a perpetuação da doença a longo prazo.

**Observação 13.** O gráfico 2 foi obtido do modelo 4.1 investigando-se o mínimo de  $y(t)$  conforme fixamos o tamanho da população  $N_0$  e mantivemos, a cada simulação, a condição inicial  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$  e  $y(0) = \frac{1}{N_0}$  dependendo deste  $N_0$ .

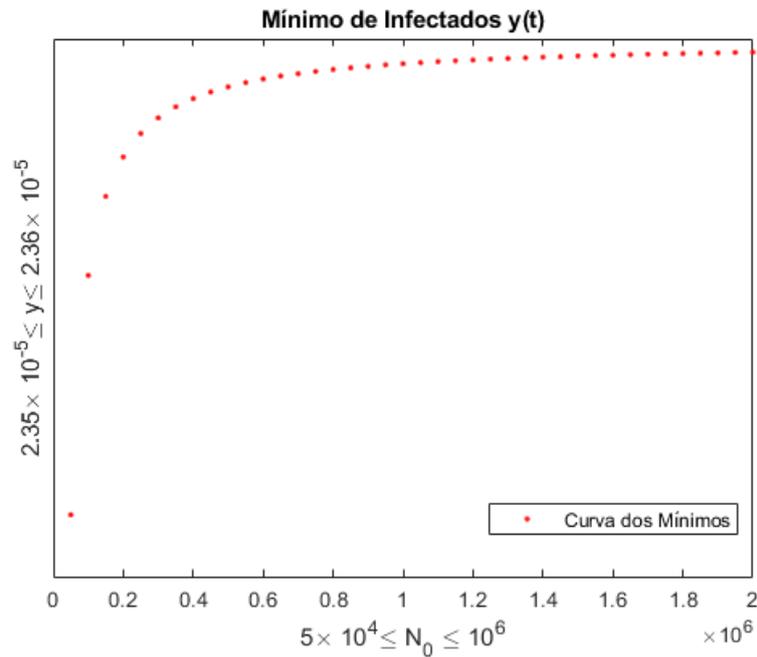


Figura 6 - Mínimos com relação ao tamanho  $N_0$  fixando  $\beta = 5.0 \times 10^{-3}$ ,  $\gamma = 2.5 \times 10^{-3}$

Podemos ver que o valor do primeiro ponto crítico (veremos ser este valor o mínimo global de infectados) de  $y(t)$  não é fixo, dependendo de  $N_0$  e da condição inicial induzida. Temos visivelmente uma assíntota horizontal, pois quando  $N_0$  se torna muito grande a curva forma praticamente uma reta horizontal.

De outra forma, podemos considerar a condição inicial do problema dada por  $0 \leq y(t) \leq 1$  e  $s(0) = 1 - y(0)$ . Iniciada a nossa investigação para uma condição inicial fixada, encontramos o mínimo de  $y(t)$  dado por  $y_{\min}$  e a população  $N_0$  necessária para que  $N_0 y_{\min} > 1$  é  $N_0 = \frac{1}{y_{\min}}$ . No eixo  $y$  exibimos o valor  $N_0 = \frac{1}{y_{\min}}$  associado a cada condição inicial  $0 \leq y(0) \leq 1$ .

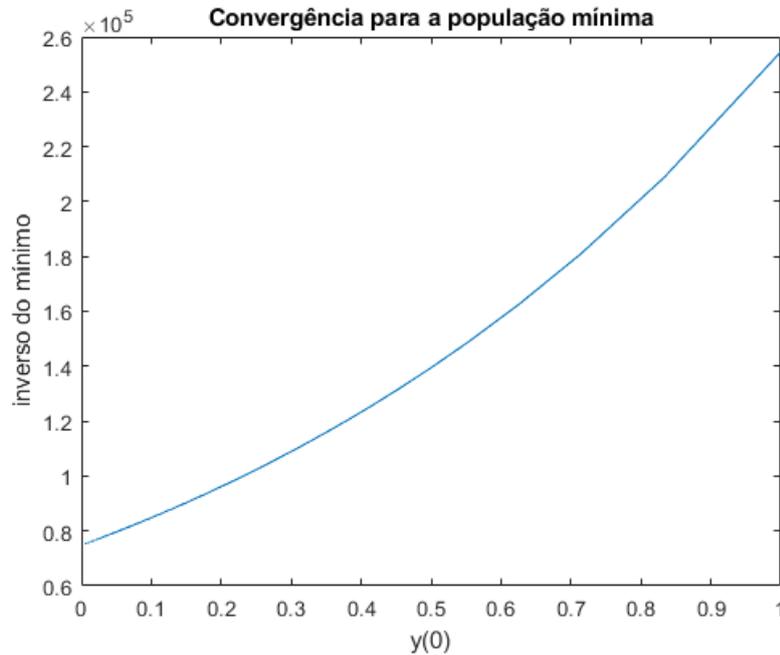


Figura 7 - População mínima exigida dada a condição inicial  $y(0)$  fixada

O gráfico 3 mostramos como a população mínima de  $y(t)$  varia com diferentes valores da condição inicial  $y(0)$ . Para obter este gráfico, fixamos  $R_0 = 4.0$ ,  $u = 5 \times 10^{-5}$  e  $\gamma = 3 \times 10^{-3}$ . Conclui-se deste gráfico que uma população de  $N_0 \geq 2.6 \times 10^5$  deve manter uma doença sob estes parâmetros.

Por simplicidade, fixamos o tamanho da população sendo  $N_0$  e escolhemos fixar as condições iniciais  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$  e  $y(0) = \frac{1}{N_0}$  correspondendo a um único indivíduo infectado. Além disso, fixamos a mortalidade natural da população  $u$  (no nosso caso, salvo referência explícita, estamos considerando  $u = 5 \times 10^{-5}$ ) que é um parâmetro intrínseco da população e não depende da doença em si.

**Observação 14.** Se fixamos a população com  $N_0$  indivíduos, a princípio sempre que o mínimo de  $y(t)$  for maior que  $\frac{1}{N_0}$ , consideraremos que a doença permanecerá na comunidade. Este  $N_0$  manteria a população de infectados sempre maior ou igual a pelo menos um indivíduo.

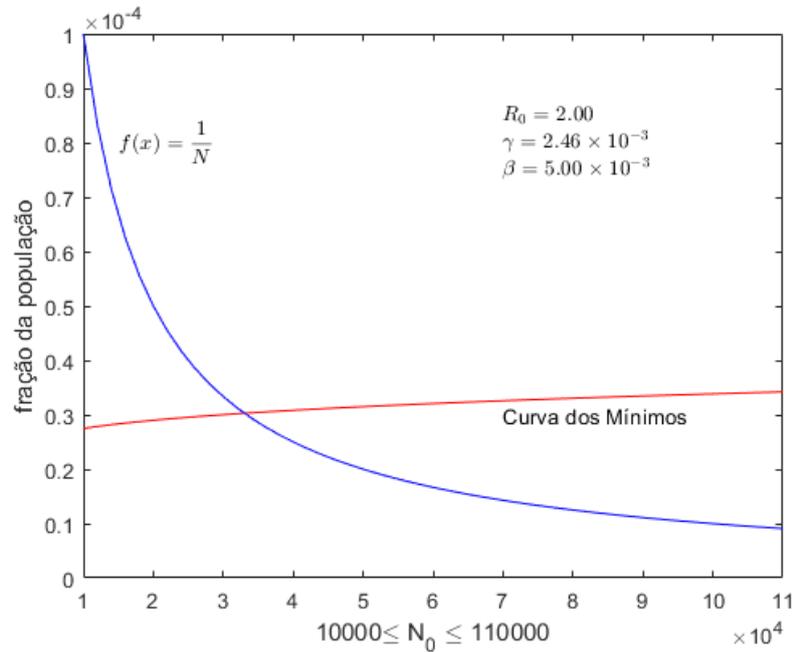


Figura 8 - Comparação dos mínimos da Figura 7 com a função relativa a  $f(N_0) = 1/N_0$

O gráfico do cruzamento 4 mostra que, com  $N_0$  suficientemente grande, a curva dos mínimos 2 mostra-se semelhante a uma reta horizontal, i.e., a curva tem um comportamento assintótico. O ponto de cruzamento é um ponto crucial, pois mostra o  $N_0$  para o qual as doenças que tenham os parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  sobreviverá por ser possível manter ao menos um indivíduo contaminado. A hipótese de manter ao menos um infectado foi nossa escolha para normalizar o problema, mas faremos uma restrição que consideramos melhor para garantir a permanência de uma doença na comunidade. Para sobreviver e manter ao menos um infectado, a doença  $y(t)$  não pode ter o mínimo inferior a  $\frac{1}{N_0}$ . O gráfico anterior confirma a existência de um valor para  $N_0$  mínimo para o qual o valor de  $y(t)$  jamais será inferior ao equivalente a um indivíduo.

**Observação 15.** A existência deste  $N_0$  decorre imediatamente de  $\lim_{N_0 \rightarrow \infty} \frac{1}{N_0} = 0$  e, que define a condição inicial  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}, y(0) = \frac{1}{N_0}$ , o mínimo de  $y(t)$  tem de ser maior que zero (caso contrário, se  $y(t^*) = 0$  no mínimo a solução deveria convergir para o equilíbrio livre de doença).

Devido ao modelo ser reduzido a duas equações, é possível usar a função de Lyapunov para mostrar que os mínimos locais de  $y(t)$  (caso existam) estarão dispostos em ordem crescente. Isto permite demonstrar que o primeiro mínimo será necessariamente o mínimo global de  $y(t)$  e este valor será muito importante para definir se uma doença com  $R_0 > 1$  irá ou não se perpetuar. Caso este valor esteja abaixo da população mínima viável, podemos concluir que a população de infectados se extinguirá.

**Teorema 4.1.** *Sejam os  $u, \beta$  e  $\gamma \in \mathbb{R}$  tais que  $R_0 = \frac{\beta}{u + \gamma} > 1$  e  $N_0 \in \mathbb{Z}$ . Então, considerando-se o modelo 4.2 com a condição inicial fixada em  $y(0) = \frac{1}{N_0}, s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$ , existe um mínimo de  $y(t)$  maior que zero.*

*Demonstração.* Se  $R_0 > 1$ , então  $y(t)$  convergirá no infinito para um determinado valor  $y_0 = \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)$ . Mostraremos que o conjunto dos mínimo é limitado por baixo (tem uma cota inferior). Como  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = y_0 = \frac{u}{\beta}(R_0 - 1)$ , então para  $\varepsilon = y_0/2 > 0$  existe  $A > 0$  tal que  $t > A$  implica em  $|y(t) - y_0| < \varepsilon \Rightarrow y_0(t) > y_0/2$ . Considere o mínimo de  $y(t)$  em  $[0, A]$  dado por  $y_1 > 0$  (a função  $y(t)$  é contínua num compacto). Conclui-se que  $y_{\min} \geq c$  onde  $c = \min\{y_0/2, y_1\}$ .  $\square$

O efeito Allee considera que existe uma quantidade mínima  $y_0$  de indivíduos para que a espécie possa ter sucesso. Suponha que  $y_0$  seja esta população mínima de indivíduos infectados para que haja surtos recorrente da doença. Se o mínimo global de  $y(t)$  for alcançado em  $y(t_1)$ , então a espécie seria viável apenas se  $y(t_1)N_0 \geq y_0$  onde  $N_0$  é a população total.

**Definição 4.2.** A **população mínima viável** é o número de indivíduo  $N_0$  necessário para garantir que jamais teremos menos que um indivíduo doente. Em outras palavras, é o  $N_0$  mínimo para que no mínimo de  $y(t^*)$  tenhamos  $N_0 y(t^*) > 1$ .

No resultado abaixo, demonstramos que só é necessário encontrar o primeiro mínimo da curva epidêmica  $y(t)$ , pois os pontos de mínimo estão dispostos em ordem crescente.

**Lema 4.1.** *A função  $V(S, Y)$  é uma função convexa em  $Y$ , i.e., se  $V(S, Y_1) > V(S, Y_2) \Rightarrow Y_2 \geq Y_1$ .*

*Demonstração.* Assuma que  $V(S, Y_1) > V(S, Y_2)$ . Podemos definir a função auxiliar  $f(t) = V(S, Y_2 + t(Y_1 - Y_2))$ . Pelo teorema do valor médio, existe um  $c \in [0, 1]$ . Chegamos à

$$V(S, Y_1) - V(S, Y_2) = f(1) - f(0) = f'(c) = \nabla V(S, Y_2 + c(Y_1 - Y_2)) \cdot (0, Y_1 - Y_2)$$

$$V(S, Y_1) - V(S, Y_2) = \left(1 - \frac{Y^*}{(Y_2 + c(Y_1 - Y_2))}\right) (Y_1 - Y_2)$$

Sabemos que  $Y_1, Y_2 < Y^* \Rightarrow 0 < Y_2 + c(Y_1 - Y_2) < Y^*$ . Portanto,  $1 - \frac{Y^*}{Y_2 + c(Y_1 - Y_2)} \leq 0$  que implica em

$$Y_1 - Y_2 = \frac{V(S, Y_1) - V(S, Y_2)}{\left(1 - \frac{Y^*}{(Y_2 + c(Y_1 - Y_2))}\right)} \leq 0 \Rightarrow Y_1 \leq Y_2.$$

Concluimos que  $V(S, Y_1) \geq V(S, Y_2)$  implica em  $Y_2 \geq Y_1$ .  $\square$

Demonstrado o lema anterior, podemos mostrar que os pontos de mínimo de  $y(t)$  estão dispostos em ordem crescente.

**Proposição 4.1.** *Dado o modelo a seguir*

$$\begin{aligned} s' &= u_H(1-s) - \beta sy, \\ y' &= \beta sy - (u_H + \gamma)y, \end{aligned}$$

que descreve uma doença de contágio direto onde  $u_H, \gamma$  e  $\beta \in \mathbb{R}$  são as taxas da doença e  $R_0 = \beta/(u_H + \gamma) > 1$ . Então os mínimos locais estão dispostos em ordem crescente  $y(t_1) \leq y(t_2) \leq \dots \leq y(t_i) \leq \dots$  com  $t_1 < t_2 < t_3 < \dots$ . Além disso, os máximos também encontram-se ordenados.

*Demonstração.* A função de Lyapunov 2.7 satisfaz  $V(S^*, Y^*) = S^* + Y^*$  apenas no equilíbrio. Este é o menor valor que a função  $V(S, Y)$  assume no conjunto de interesse. Um mínimo do sistema satisfaz a condição de ponto crítico, ou seja, em  $t_i$  vale que

$$y'(t_i) = \beta(sy - u_H - \gamma)y = 0.$$

Em resumo, isto implica em  $s(t_i) = \frac{1}{R_0}$ , pois  $y(t_i) \neq 0$  nos mínimos. Deste modo, usando a função de Lyapunov, obtemos que, para os pontos críticos  $t_1 \leq t_2$  e considerando a função  $f(t) = V(s(t), y(t))$ , existe  $t^* \in [t_1, t_2]$  tal que

$$\begin{aligned} V(1/R_0, y_2) - V(1/R_0, y_1) &= f(t_2) - f(t_1) \\ &= f'(t^*) \\ &= \frac{d}{dt}V(s(t^*), y(t^*)) \leq 0. \end{aligned}$$

Usando o lema anterior, como  $V(1/R_0, y_2) \leq V(1/R_0, y_1)$  implica em  $y_1 \leq y_2$ . Fazendo isto dois a dois, ordenamos a sequência de mínimos de  $y(t)$  como queríamos.  $\square$

Temos condições de construir uma superfície dos mínimos para  $y(t)$  quando fixamos os parâmetros da doença  $\beta$  e  $\gamma$ . Para construir a superfície dos mínimos 5, fizemos  $N = 10^6$  e  $u = 5 \times 10^{-5}$ .

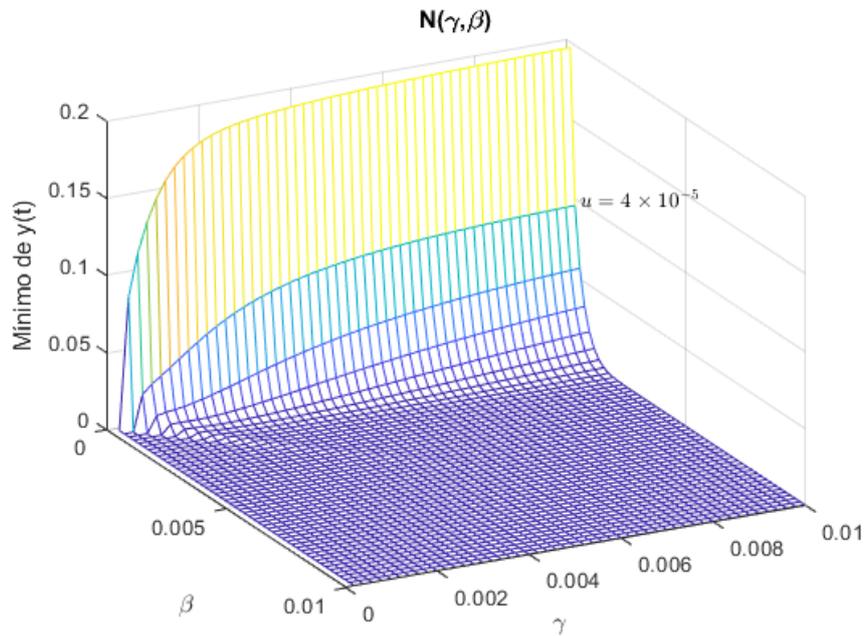


Figura 9 - Superfície dos mínimos  $N(\gamma, \beta)$  com mortalidade  $u$  fixa.

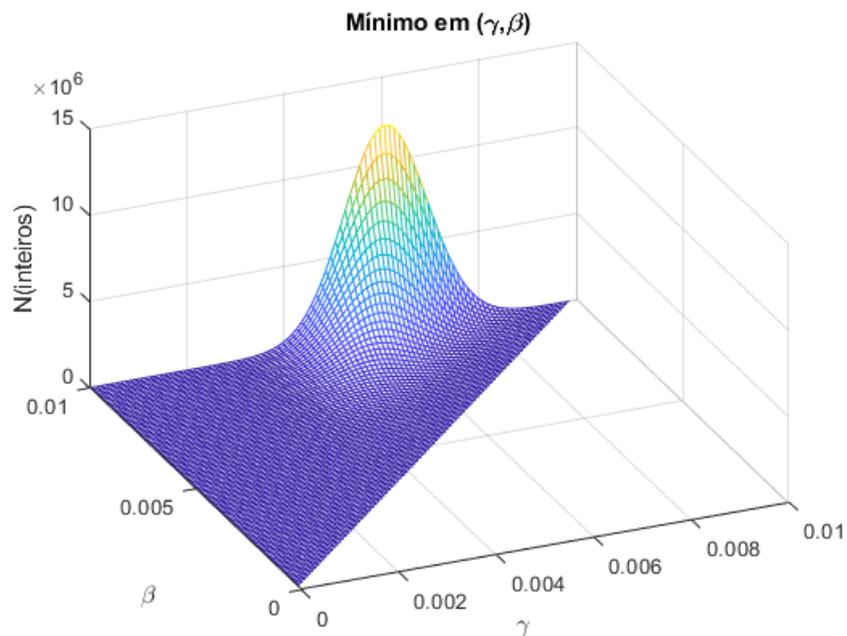


Figura 10 - Superfície dos inversos  $S(\beta, \gamma) = 1/N(\beta, \gamma)$

Obtemos a superfície anterior quando consideramos a função  $S(\beta, \gamma) = \frac{1}{N(\beta, \gamma)}$  para visualizar melhor a população necessária para manter a doença viável no seu mínimo. Caso tenhamos

fixado a população  $N = 10^6$ , exigiremos que  $S(\beta, \gamma)$  seja menor que este mesmo valor. Na próxima seção, exibiremos a região no plano  $\gamma \times \beta$  que limita os parâmetros que tornam a doença capaz de persistir.

#### 4.4 Como os Parâmetros $\beta$ e $\gamma$ Influenciam no Mínimo

Tendo em vista que queremos julgar a seleção de patógenos pela ação do ‘fade out’ e que o mínimo global  $y_{\min}$  de  $y(t)$  é muito importante para definir as condições para exclusão, nosso primeiro objetivo será entender como o mínimo varia dependendo de nossas escolhas de  $\beta$  e  $\gamma$ . Em geral, as cepas são selecionadas a partir dos números reprodutivos básicos, sendo a cepa campeã sempre a que tem maior número reprodutivo. As leis da seleção natural podem em algumas ocasiões inverter a ordem natural das coisas e é muito importante saber como a influência humana pode agir tando na direção de eliminar definitivamente uma doença da comunidade, como em apontar como as medidas podem fornecer pressão evolutiva e selecionar cepas mais ‘agressivas’ em algum sentido.

O número reprodutivo básico é dado por  $R_0 = \frac{\beta}{u_H + \gamma + \nu}$ , na forma mais genérica que trabalhamos na tese, para doenças de contato direto. Este número envolve  $\beta$  que é a taxa de contágio,  $u_H$  que é a taxa de mortalidade humana,  $\gamma$  que é a taxa de recuperação da doença (se a doença tiver cura) e  $\nu$  taxa de mortalidade induzida. O mais curioso da seleção natural de cepas vinda do modelo SIR clássico é que nenhum desses fatores isoladamente apresentava força seletora, ou seja, uma doença pode ter uma alta taxa de contágio, mas seu número reprodutivo pode ainda ser menor que o dos outros e esta acabar sendo extinta a longo prazo. A mesma lógica vale para os outros parâmetros.

Embora o  $R_0$  seja muito importante, considere a situação onde a cepa 1 consiga sobreviver em uma comunidade com  $5 \times 10^3$  indivíduos de forma endêmica, enquanto cepa 2 só consegue sobreviver em comunidade acima de  $5 \times 10^5$  de forma endêmica. A adaptação agora passa a ser uma questão relativa, e estimamos que os outros parâmetros terão mais importância nesta seleção.

Vamos fixar o número reprodutivo  $R_0$ , enquanto variamos um dos parâmetros básicos  $\beta$  e  $\gamma$ , um de cada vez, que sabemos serem diretamente proporcionais pela relação  $R_0(\gamma + u_H) = \beta$ . Desta forma, as curvas tendem a ser semelhantes a menos de uma mudança de variável linear.

Primeiro vejamos a Figura 11 que mostra o valor do mínimo de  $y(t)$  com relação a taxa de contágio  $\beta$ . O valor de  $\gamma_i = \frac{\beta}{R_i} - u_H$  e  $u_H = 5 \times 10^{-5}$ . Por exemplo, uma doença com  $\beta = 2 \times 10^{-2}$ ,  $9 \leq R_0 \leq 11$  consegue sobreviver endemicamente em populações acima de 100

indivíduos.

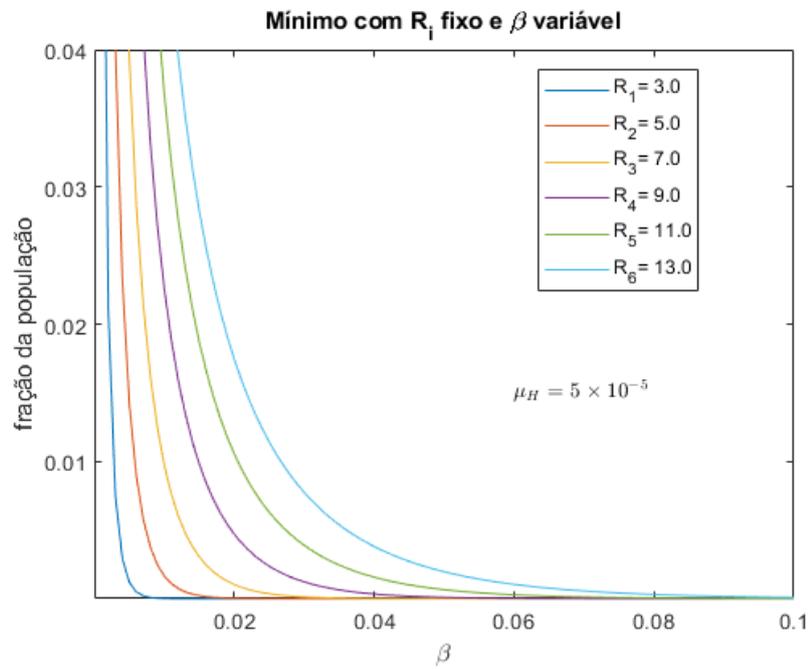


Figura 11 - Variação do mínimo com relação a R.

A seguir na Figura 12 vemos a variação dos mínimos com relação ao parâmetro  $\gamma$  onde percebe-se valores pequenos de  $\gamma$  são boa escolha pra evitar o 'fade out' quando a população for pequena.

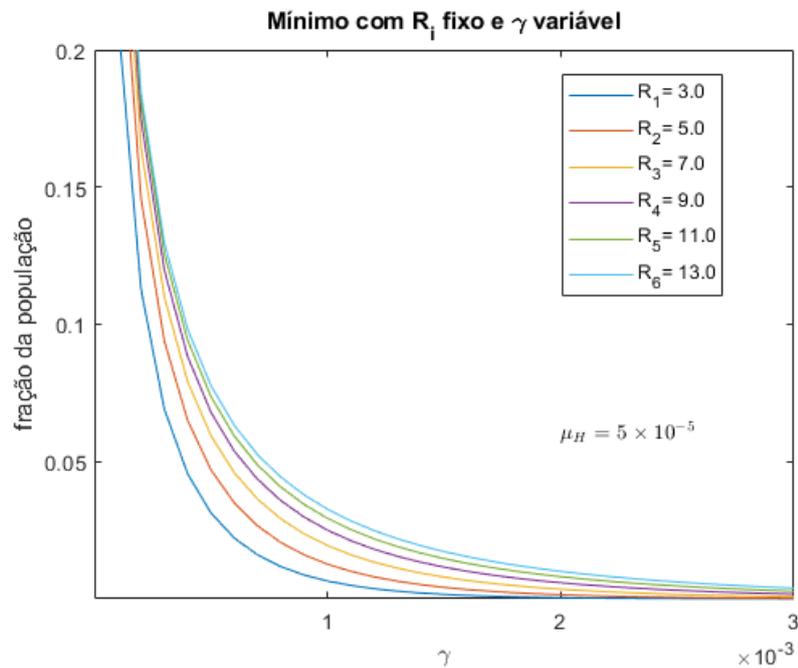


Figura 12 - Variação do mínimo com relação a  $\beta$

Agora permitindo-se a variação do número reprodutivo básico, podemos fixar  $\gamma$  e variar  $\beta$  ou fixar  $\beta$  e variar  $\gamma$ . Desta forma, é possível encontrar as curvas da população mínima que viabiliza a manutenção da epidemia de forma endêmica. Podemos dizer que aumentando-se o valor de  $\beta$ , em geral, aumenta-se o valor  $N_0$  dos indivíduos da população necessária para manter a doença. Fizemos isto encontrando o mínimo de  $y(t)$  para cada par de parâmetros e o invertemos.

A Figura 13 a seguir exhibe a curva onde fixamos  $\gamma$ , cujos valores estão referenciados na legenda, e variamos  $\beta$ . Aumentando  $\beta$  com os outros parâmetros fixados, podemos nos deparar com uma situação onde a população mínima pode superar nosso recurso. Este é um freio evolutivo na direção do aumento do  $\beta$ .

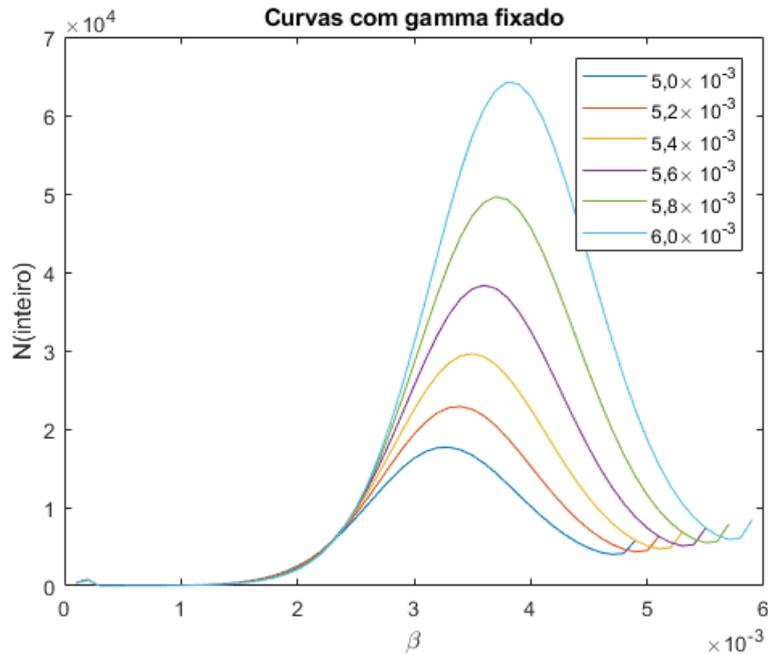


Figura 13 - Fixamos o  $\gamma$  e variamos o  $\beta$  para obter  $S(\gamma, \beta) = 1/N(\gamma, \beta)$

Além disso, observa-se que para um determinado  $\gamma$  fixo, o valor de  $N$  admite um máximo (no intervalo viável). Se a população for maior que esse máximo, o  $\beta$  tem liberdade total para sem ser extinto.

Supondo uma população é invadida por uma doença que de parâmetros  $\beta, \gamma$  e tem população  $N_0$  fixa. Vimos que o sucesso desta doença; quando  $y(0) = \frac{1}{N_0}$ ,  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$  e  $N_0 > 0$  é um inteiro fixo, depende dos valores dos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$ . Caso o mínimo de  $y(t)$  que denotaremos por  $y_{\min}^*$  for tal que  $y_{\min}^* \times N_0 < 1$  (ou menor que uma cota mínima pre-estabelecida como mínimo aceitável), então esta doença será extinta. Caso contrário, o número  $y_{\min}^* \times N_0$  é o mínimo de casos esperados na comunidade quando estivermos na baixa. Um critério para quando começamos uma epidemia com um indivíduo é estabelecer que no mínimo de  $y(t)$  não deverá ser inferior a um indivíduo contaminado também. Portanto obtemos que os casos da doença não desaparecerão onde se

$$M_0 \geq \frac{1}{y_M^*},$$

pois assim o produto  $M_0 \times y_M^* \geq 1$ .

**População Viável: Garantia de Sobrevivência:** como estabelecemos antes, considerando-se uma população com  $N_0$  indivíduos, se o mínimo de  $y(t)$  for maior ou igual a  $\frac{1}{N_0}$ , então pode-se dizer que a doença é viável (existirá sempre ao menos um infectado nesta população).

A viabilidade da transmissão se torna impossível se  $y(t)$  cair abaixo do nível exigido. Para este fim, consideramos a função descontínua dada por

$$\beta_c(y) = \begin{cases} \beta, & c \leq y \leq 1, \\ 0, & 0 \leq y < c. \end{cases}$$

Neste caso, o modelo que usaremos para testar a viabilidade da estirpe é dado por

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta sy, \\ y' &= \beta_c(y)sy - (u + \gamma)y. \end{aligned} \quad (4.5)$$

O valor de  $c$  é definido de forma a agir segundo as exigências do efeito Allee ou do ‘fade out’. No caso da seção anterior, exigimos que  $y(t) \geq \frac{1}{N_0}$  e portanto pusemos  $c = \frac{1}{N_0}$ . Entretanto, poderíamos ter uma limitação mais apropriada a depender do problema.

Considerando-se o conjunto de parâmetros da epidemia dados por  $u, \beta, \gamma$  fixos e a condição inicial  $y(0)$ . Podemos mostrar que existe uma população mínima  $N_0$  para o qual a epidemia é viável, ou seja,  $N_0 y_{\min} \geq 1$  para todo  $t > 0$ . Isto significa que o mínimo de  $y(t)$  satisfaz  $y(t) \geq \frac{1}{N_0}$  e jamais teríamos menos que um indivíduo no grupo. Caso uma determinada doença necessite ter ao menos  $y_0$  indivíduos contaminados para que a doença não seja extinta por consequência da subpopulação (efeito Allee), então precisaríamos de uma população de no mínimo  $M_0 = y_0 N_0$  para manter as condições iniciais equivalentes quando iniciamos a epidemia com ao menos  $y_0$ .

$$\begin{cases} y(0) = y_0/M_0 = 1/N_0 \\ s(0) = 1 - y(0) = 1 - 1/N_0 \end{cases}$$

Nas condições acima, se  $N_0$  é a população viável, então a população usada garante que  $y_{\min} \geq \frac{1}{N_0}$ , ou seja, o número de doentes será sempre maior ou igual a  $M_0 y_{\min} \geq s_0$ . Por isso, neste sentido, o efeito Allee e o ‘fade out’ agem de forma equivalente.

É importante ressaltar que as afirmações acima valem para uma comunidade isolada onde a erradicação é teoricamente possível. Entretanto, nas populações que sejam conectadas a outras, a extinção por redução de casos pode se tornar impossível. Isto porque acredita-se que uma doença possa ser mantida se houver migração entre outras comunidades vizinhas. Isto será mais explorado em Equação 4.6.

Nos artigos (8, 7), os autores argumentam que o modelo com equações diferenciais não são eficazes para prever periodicidade dos surtos e o ‘fade out’ ou o tamanho da população mínima viável para manter a cepa. No fim, o autor julgou mais apropriado o tratamento com

modelos estocásticos e obteve estimativas para o tamanho viável da população. Entretanto, vemos que em modelos determinísticos o fato do número de indivíduos na população viável estimado ser grande é uma questão da seleção dos parâmetros. Modelo com ‘fade out’ e reintrodução periódica da doença podem representar a reconciliação dos modelos determinísticos com as estimativas de população mínima. Contudo, há uma necessidade clara de tabelar dados de diversa doenças para verificar a adequação dos modelos propostos ao problema epidemiológico real.

Sobre o limiar de sobrevivência que adotamos sendo  $y(t) \geq \frac{1}{N_0}$ , podemos fazer considerações mais estritas sobre a região de interesse. Sabemos que o modelo descreve o comportamento médio da doença. Assumindo que  $y(t) \leq \frac{1}{N_0}$  a partir de  $t^*$ , teremos a expectativa de cerca de um infectado nesse instante. Se a função se mantém  $y(t) \leq \frac{1}{N_0}$  por um intervalo de tempo maior igual à  $\frac{1}{\gamma}$ , então a cura do único indivíduo é esperada. Está aí outro possível limiar para decidir sobre a exclusão da doença. Associamos este limiar a um valor através do lema a seguir.

**Lema 4.2.** *Seja o modelo de equações diferenciais dado por*

$$\begin{cases} s' &= u_H(1-s) - \beta sy, \\ y' &= \beta sy - (u_H + \gamma)y. \end{cases}$$

com  $N_0$  sendo a população local fixa. Então, se  $y(t^*) \geq \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u_H + \gamma}{\gamma}\right)$ , o valor em  $\frac{1}{\gamma}$  dias antes era

$$y\left(t^* - \frac{1}{\gamma}\right) \geq \frac{1}{N_0} \quad (4.6)$$

*Demonstração.* Suponha que no dia  $t_1$  tenhamos reduzido o número médio de casos a um. Este número representa a fração da população de  $\frac{1}{N_0}$ . A equação que descreve  $y(t)$  é dada por

$$y'(t) = (\beta S - u - \gamma)y \geq -(u + \gamma)y.$$

A menor taxa de decrescimento que esta equação poderia ao menos se aproximar era  $y' \approx -(u + \gamma)y$  e, neste caso, partindo de  $y(t_1) = \frac{1}{N_0}$  teríamos

$$y(t) = \frac{1}{N_0} \exp(-(u + \gamma)(t - t_1)).$$

Basta fazer  $t_1 = t^* - \frac{1}{\gamma}$  e  $t = t^*$  e termos

$$y(t^*) \geq \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u_H + \gamma}{\gamma}\right)$$

e, pela construção vale a relação exigida Equação 4.6.

□

Dito de outra forma, se  $y(t^*) \leq \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u_H + \gamma}{\gamma}\right)$ , então  $y(t^* - \frac{1}{\gamma}) \leq \frac{1}{N_0}$ . Isto cumpre o nosso objetivo, ou seja, garante que tivemos em média um doente por tempo suficiente para que este doente se recuperasse. Neste caso, espera-se que este doente tenha se recuperado. Na verdade, o conjunto que cumpre esta condição estende o conjunto que foi explicitado em 13. Entretanto é seguramente maior, vamos exibir a região a seguir.

No caso onde o efeito Allee exija ao menos  $y(0)$  infectados para manter a doença, a condição de mínimo para  $y(t)$  seria

$$y(t) \geq \frac{s_0}{N_0} \exp\left(-\frac{u + \gamma}{\gamma}\right). \quad (4.7)$$

Existe forma de decidir sobre a exclusão da cepa, que envolve simulações numéricas e permitem extrair a região de interesse para parâmetros. Dizemos que a doença será excluída se, após chegarmos a ter em média um indivíduo infectado, se passarem  $\frac{1}{\gamma}$  dias sem esta média aumentar. Teríamos menos de um infectado em média que após este período de  $\frac{1}{\gamma}$  o doente deveria ter voltado a ficar saudável. Essa abordagem deve ser implementada no algoritmo para explorar áreas mais abrangentes onde podemos procurar quais parâmetros sustentam a doença.

#### 4.5 Região de Perpetuação da Doença

Como mostraremos nesse trabalho, as condições de desaparecimento de uma doença podem agir como fatores seletores de um patógeno ou mesmo de estirpes deste patógeno. Isto é interessante por possibilitar prever o caminho evolutivo do patógeno modificado. Nesta direção, entender o caminho da evolução destas doenças pode melhorar nossa percepção sobre a hipótese de que uma doença de contágio direto evolui para o comensalismo. Os patógenos que sofreram mutação, mas guardam semelhanças com o precursor da doença são chamados de cepas ou estirpes.

Como sabemos, mutações são alterações aleatórias no DNA ou RNA de uma espécie viral, que causam possíveis vantagens ou desvantagens para a cepa que sofreu mutação. Assim,

novas cepas surgem a partir de outras já existentes, através da mutação do material genético dos patógenos. Durante o processo de síntese proteica, os erros aleatórios podem eventualmente modificar alguns dos parâmetros  $\beta, \gamma$  que regem o nosso modelo epidemiológico. Em um primeiro momento, vamos supor a existência de duas cepas no ambiente com parâmetros epidêmicos próximos (mas distintos) e comparar a influência da modificação no valor mínimo de infectados. A pluralidade destas cepas pode ser muito grande como no caso da *Streptococcus pneumoniae* que possui cerca de 90 cepas ou significativamente menor como no caso de doenças a Dengue cujo o patógeno têm bem menos.

O princípio da competição exclusiva é uma lei da ecologia, que foi formulada a primeira vez pelo ecologista russo Georgy Gause (25) ao realizar experimentos em laboratório. Estudamos nesta mesma tese com mais detalhes este fenômeno sob a ótica dos modelos no capítulo 1. Mostramos nos estudos anteriores que, na competição de  $n$  cepas, a mais adaptada é a que possui o maior número reprodutivo básico 2.3 e que esta será a única a sobreviver com o tempo. Entretanto nos modelos que estudamos não havia efeito que punisse populações muito pequenas.

Veremos em 10 a seguir como uma doença pode ser extinta em uma população  $N_0 = 10^6$  a depender dos parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  da doença. Se os parâmetros se encontram dentro da região colorida, o mínimo de  $y(t)$  denotado por  $y_{\min}$  garante que  $N_0 y_{\min} \geq 1$ . Escolhemos fixar a condição  $y(0) = 10^{-6}$  para obter o primeiro mínimo de  $y(t)$ , que também é mínimo global de  $y(t)$ .

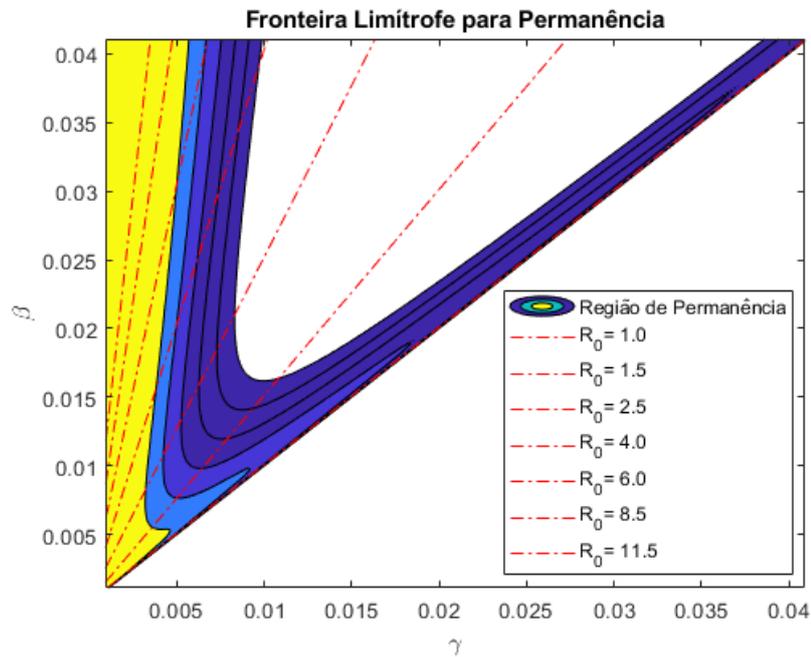


Figura 14 - Curvas de  $N(\beta, \gamma)$  com  $u = 5 \times 10^{-5}$ .

As curvas em 10 são algumas das intersecções da superfície  $N(\beta, \gamma)$  com planos  $\pi : N(\beta, \gamma) = \frac{s_0}{N_0}$  que definem a fronteira da região em  $\gamma \times \beta$  que garante pelo menos que  $y(t) \geq s_0$ . Estamos exigindo que  $y(t) \geq 1$ , isto certamente garantirá a perpetuação da espécie. Contudo lembramos que temos condições mais fracas que garantem a existência da doença e exporemos no decorrer do trabalho.

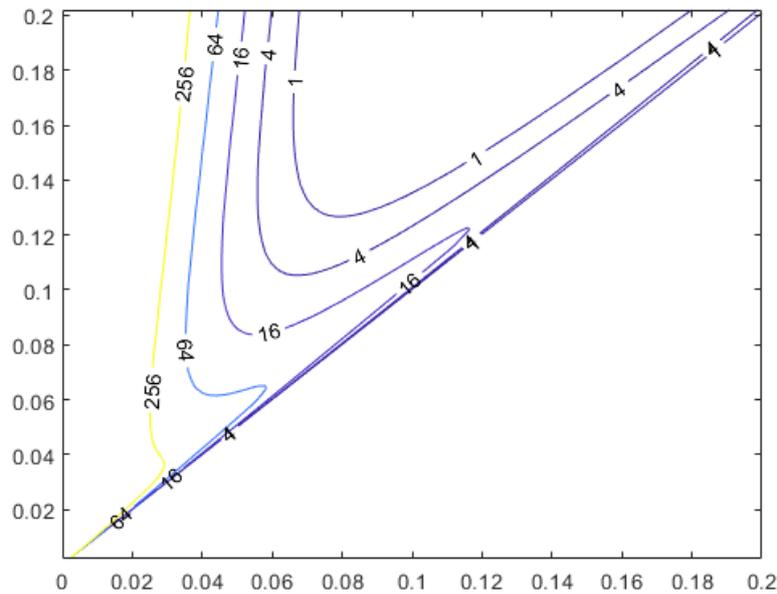


Figura 15 - Curvas de nível menor número de indivíduos

As fronteiras na Figura anterior são as curvas de nível da superfície  $s(\beta, \gamma)$  vista em 6.

Determinadas por

$$S(\beta, \gamma) = \frac{1}{N(\beta, \gamma)} = 4^i, \quad i = 0, 1, 2, 3, 4.$$

Dentro da região delimitada, o mínimo de  $y(t)$  será maior que o valor na fronteira. Mais precisamente as curvas de nível da superfície 5 são limitantes do quão pequenas podem ser as populações mínimas para cada par  $(\gamma, \beta)$  escolhido.

**Observação 16.** De forma semelhante, se uma doença precisa de ao menos  $s_0$  indivíduos para que um surto seja bem sucedido. Então, se pusermos a população  $N_0 = 10^6 \times s_0$ , a densidade de infectados no início será  $y(0) = 10^{-6}$  e escolhermos  $(\gamma, \beta)$  dentro da região de sobrevivência, então concluímos que a infecção tem boas chances de sobreviver. Então a mesma Figura 14 também é aplicável para fins do efeito Allee.

Como fixamos o parâmetro  $u_H$ , então para avaliar a influência nas superfícies de mínimo devemos construir algumas curvas de nível para taxas de mortalidades distintas.

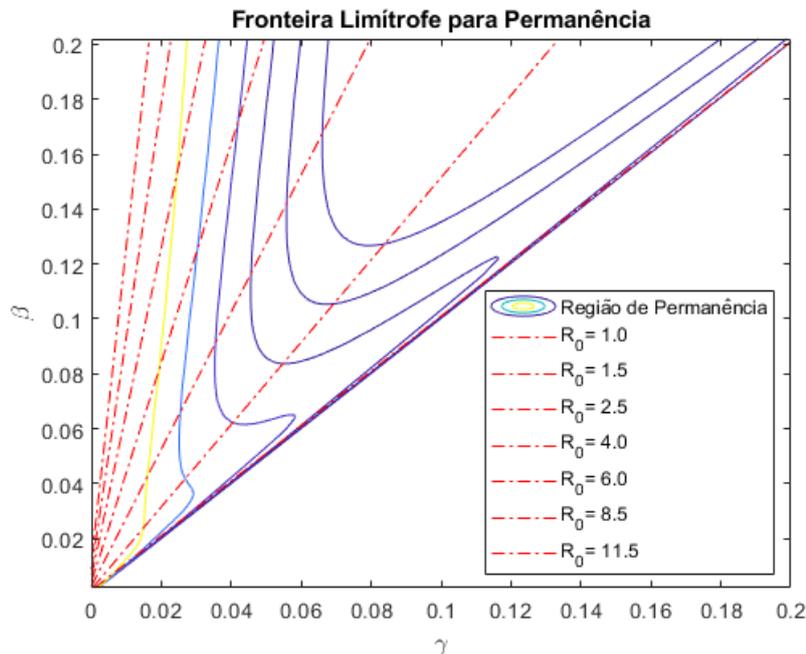


Figura 16 - Fronteira de parâmetros viáveis para  $u = 1 \times 10^{-3}$ .

Fixamos a mortalidade  $u = 1 \times 10^{-4}$  e a população em  $N_0 = 10^6$ . As curvas de nível foram obtidas como antes. Percebe-se que as regiões limitadas foram ampliadas quando aumentamos a taxa de mortalidade para  $u_H = 0,001$ . Isto ocorre pois, apesar de estarmos numa comunidade onde os indivíduos morrem mais, há uma taxa de renovação maior. Em outras palavras, temos sempre novos suscetíveis sendo adicionados na população.

Mais uma vez, o gráfico 12 mostra que o aumento da mortalidade  $u_H$  expande a região onde a doença é viável. Uma linha surge naturalmente: como os vírus normalmente atacam células específicas e usamos a mesma para replicar seu material genético, cogitamos a hipótese de considerar as células como os indivíduos do modelo e sua taxa de renovação. Contudo isto, embora seja uma hipótese interessante, foge dos nossos objetivos no momento.

Algo também interessante que pode ser notado aqui é que quanto maior o parâmetro  $R_i$ , mais é possível que a reta  $\beta = R_i(\gamma + u_H)$  esteja inteiramente contida na região sombreada. Em outras palavras, com  $R_i$  suficientemente grande, o valor de  $y_{\min} \geq \frac{1}{N_0}$  quaisquer que sejam  $(\gamma, \beta)$  (satisfazendo  $R_i = \frac{\beta}{u+\gamma}$ ).

Em resumo, a fronteira mais importante dessa região é exposta logo abaixo na Figura 15. Determinada pela coloração azul e que garante que não teremos  $N_0 y(t) < 1$  desde que  $(\gamma, \beta)$  esteja na região e que o modelo satisfaça a condição inicial  $y(0) = \frac{1}{N_0}, s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}$ .

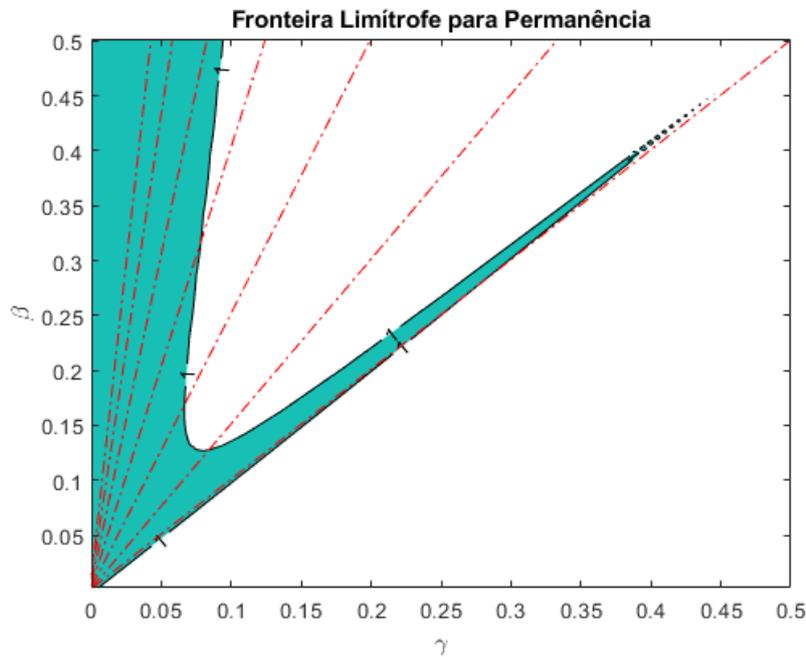


Figura 17: Curvas de nível menor número de indivíduos.

Variando os parâmetros  $\gamma$  e  $\beta$  de modo a manter o  $R_0 = \frac{\beta}{u+\gamma}$  fixo, obtemos curvas do mínimos de  $y(t)$ . Esta curva está sobre a reta  $\beta = R_0(u + \gamma)$ . De um modo geral, podemos notar que: aumentando o  $R_0$ , também percebemos o aumento do valor do primeiro mínimo de  $y(t)$ . Isto confirma o fato que aumentando o  $R_0$ , as doenças têm maior probabilidade de sobreviver mesmo em populações menores. Contudo doenças que tenham  $1 < R_0 \leq 2.5$  e  $\gamma \geq 0.07$  correm risco de extinção se o beta aumentar com a mutação, pois correm o risco de caírem fora da região de permanência. Por outro lado, as cepas com  $\gamma < 0.07, R_0 > 2.5$  caso aumentem o valor de deste parâmetro  $\gamma$  pode cair na região de extinção.

As curvas de nível em 10 permitem-nos concluir:

- (i) Devido a limitações no tamanho da população, os parâmetros  $\beta$  e  $\gamma$  são selecionados por força de 'feed out' para serem pequenos. Caso a população  $N_0$  seja muito pequena, é possível que não haja parâmetros  $(\gamma, \beta)$  para os quais a doença consiga persistir. Observamos em 11 que para garantir no mínimo de indivíduos infectado com a doença, precisamos tomar  $\gamma$  e  $\beta$  dentro de regiões específicas.
- (ii) É muito provável que as doenças sofram ciclos de exclusão natural nas comunidades de tamanho insuficiente para manter a epidemia constantemente. Elas talvez sejam mantidas no conjunto de comunidades vizinhas justamente por fluxo de migração.

#### 4.6 Consequência da Hipótese do ‘Fade Out’/Efeito Allee

Ao assumirmos a presença de fenômenos como o ‘Fade Out’ e o Efeito Allee, possibilitamos situações que não seriam possíveis através do modelo clássico. Muitas dessas consequências dão uma nova percepção para a evolução da doença. Dedicamos esta Seção a abordar as nuances dos princípios anteriormente desprezados nos modelos clássicos.

**Exclusão da Cepa com Maior Número Reprodutivo Básico:** o princípio de Gauge ou da exclusão competitiva afirma que competidores completos não podem coexistir. Em nosso caso, duas cepas que disputam o mesmo recurso, os suscetíveis, e que uma vez imune a uma cepa o retirado também seja imune a outra, caracteriza a competição entre as cepas como completa. Além disso, uma característica observada no modelo é a prevalência da cepa que possui o maior número reprodutivo básico. Nosso objetivo é mostrar que não é sempre que o número reprodutivo básico será o único responsável por determinar a sobrevivência de uma estirpe.

O modelo que adotamos para estudar a competição entre  $n$  cepas foi estudado no capítulo 1. A seguir apresentamos a versão para duas cepas

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \beta_1 s y_1 - \beta_2 s y_2, \\ y_1' &= \beta_1 s y_1 - u y_1 - \gamma_1 y_1, \\ y_2' &= \beta_2 s y_2 - u y_2 - \gamma_1 y_2 \end{aligned} \quad (4.8)$$

onde o conjunto de interesse biológico é dado por

$$\Omega = \{(s, y_1, y_2) \in \mathbb{R} : 0 \leq s, y_1, y_2 \leq 1, s + y_1 + y_2 \leq 1\}.$$

Vimos na Seção 2.3 que, se  $R_1 > R_2$ , apenas a cepa correspondente a  $R_1$  sobreviverá. Desta forma, a longo prazo, o equilíbrio seria

$$E_1 \left( \frac{1}{R_1}, \frac{u}{\beta_1} (R_1 - 1) \right).$$

Entretanto, considerando-se o efeito Allee/‘fade out’ que punem a cepa menos econômica de recursos, observamos que tal fato não se verifica necessariamente. Pois o mínimo global das funções  $y_1(t)$  ( $y_2(t)$ ) varia com os parâmetros  $\beta_1, \gamma_1$  (respectivamente  $\gamma_2$ ) que determinam as características da cepa.

Num primeiro momento, vamos considerar o modelo 4.8 com  $R_1 = R_2$ , que neste caso são consideradas equivalentes e admite-se a coexistência de casos. Embora o valor de convergência

não fique determinado, conhecemos a bacia de atração  $\Xi$  dada por

$$\Xi = \left\{ (s, y_1, y_2) : s = \frac{1}{R_1} = \frac{1}{R_2}, \beta_1 y_1 + \beta_2 y_2 = u(R_1 - 1) \right\}.$$

No caso em que  $R_1 = R_2$ , vamos comparar como os parâmetros modificam os valores da população mínima de cada cepa. Considere o gráfico que compara os mínimos de cada cepa a seguir

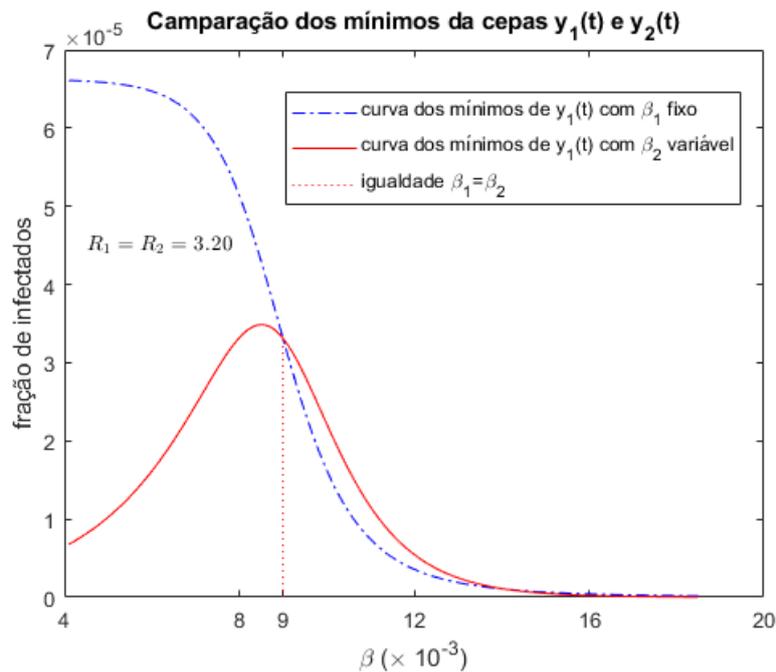


Figura 18: (a) Mínimo de ambas as cepas ao variarmos  $\beta_2$  ( $N_0, \gamma_1, \beta_1$  e  $\gamma_2$  mantidos fixos).

A curva em azul e tracejada coleta o primeiro ponto crítico da cepa  $y_1(t)$  cujos parâmetros são  $R_1 = 3.25, \beta = 9 \times 10^{-3}, u = 5 \times 10^{-5}$  em competição com outra cepa com parâmetros  $R_0 = 3.25, u = 5 \times 10^{-5}$  e valor de  $\beta$  variando segundo o eixo  $OX$ . O pontos críticos de  $y_2(t)$  formam a curva em vermelho. Como  $R_1 = R_2$ , então não há vantagem exclusiva aqui segundo o modelo clássico. Mas como os mínimos variam com  $\beta$ , então uma cepa pode ser eliminada pela outra por efeito de ‘fade out’. Ao menos na vizinhança de  $\beta_2 = 9 \times 10^{-3}$ , a cepa com maior parâmetro  $\beta_i$  apresentou mínimo mais alto. Ele teria mais condições de sobrevivência, assumindo-se o ‘fade out’.

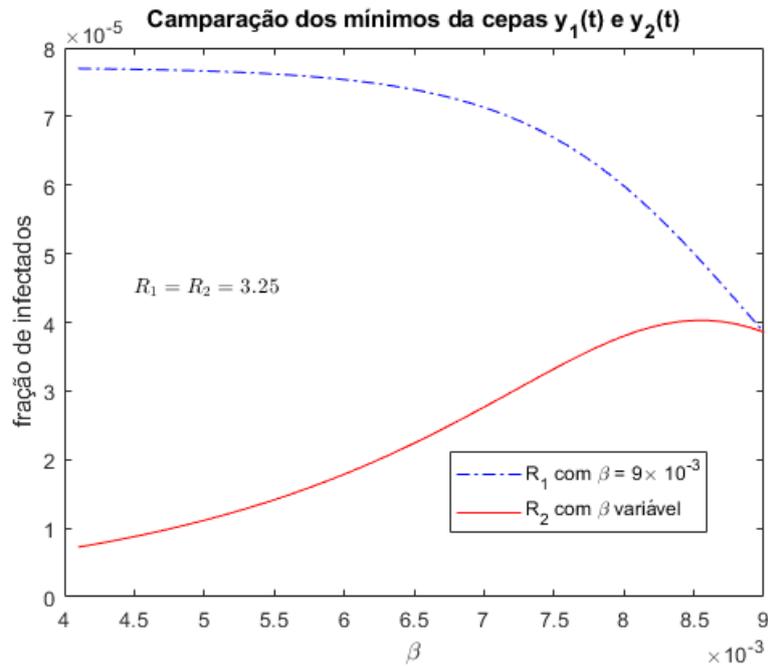


Figura 19 - Mínimo de ambas as cepas ao variarmos  $\beta_2$  ( $N_0$ ,  $\gamma_1$ ,  $\beta_1$  e  $\gamma_2$  mantidos fixos)

Na Figura anterior, mantivemos o  $\beta_1$  correspondente a primeira cepa  $y_1(t)$  fixo, enquanto variamos o  $\beta_2$  da segunda cepa  $y_2(t)$  e coletamos os primeiros pontos críticos de  $y_1(t)$  e  $y_2(t)$  para formar as curvas. Podemos ver que o parâmetro  $\beta$  influencia o valor do primeiro ponto crítico. Na ausência de outros fatores parecem ser decisivos, o  $\beta$  pode agir selecionando cepas que estejam mais aptas a sobreviver em populações menores, pois um  $\beta$  maior implica em um primeiro ponto crítico mais alto. Embora em uma população com  $N_0 = 10^6$  nenhuma das cepas realmente corra risco de exclusão nessas condições pois seus valores mínimos são bem grande com relação a  $\frac{1}{N_0}$ . Contudo, esse gráfico nos foi útil ao mostrar que para ter  $y_{\min} \approx 10^{-6}$ , precisamos de  $\beta_1, \beta_2 \geq 1.2 \times 10^{-2}$ .

Vamos construir o gráfico na proximidade do ponto próximo ao valor de exclusão da cepa, ou seja, com os parâmetros na região onde  $y_i \approx \frac{1}{N_0}$ . Vamos assumir que se

$$y(t)_i \leq \frac{1}{10^6} \times \exp\left(-\frac{\gamma_i + u}{\gamma_i}\right), \quad (4.9)$$

então a cepa será excluída pela ação do 'fade out'. Para isto, observe o gráfico 16 a seguir.

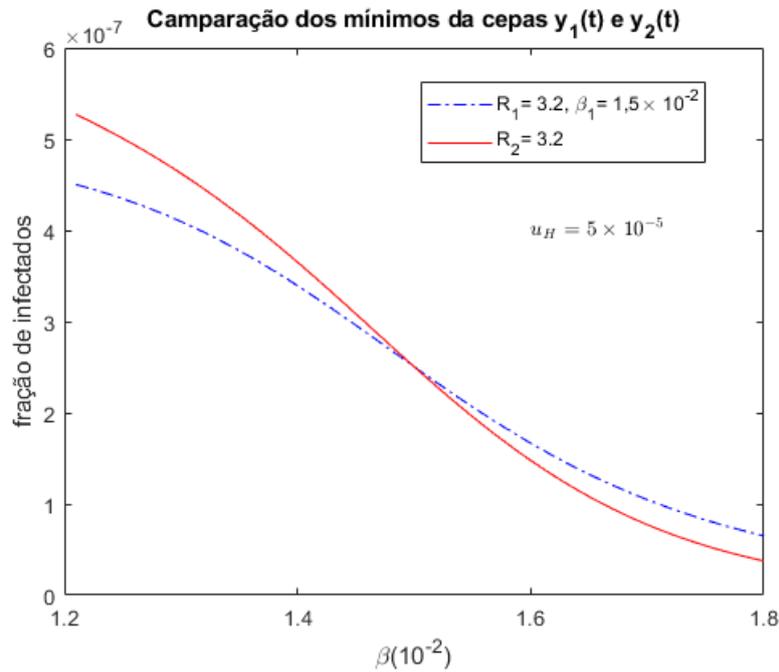


Figura 20 - Duas cepas que competem com parâmetros próximos.

A competição com a condição 4.9 resultou na seleção de uma das cepas e não na coexistência. Na Figura 21, usando os dados que obtivemos no gráfico 16, foi possível escolher entre duas cepas virais com mesmo número reprodutivo básico segundo o ‘fade out’. Isto é importante, pois mostra que embora o  $R_0$  seja um importante balizador da evolução das cepas, outros parâmetros influenciam na seleção das cepas desde que consideremos, por exemplo, efeito Allee/‘fade out’. Lembrando que quando incluímos controle no problema, a margem de sobrevivência tende a se tornar mais apertada.

Agora, considerando duas cepas com números reprodutivos básicos próximos  $R_1 > R_2$  (mas  $R_1 \approx R_2$ ). Nosso objetivo é mostrar que existem situações onde a cepa considerada mais adaptada poderá ser extinta pela ação das punições por subpopulação.

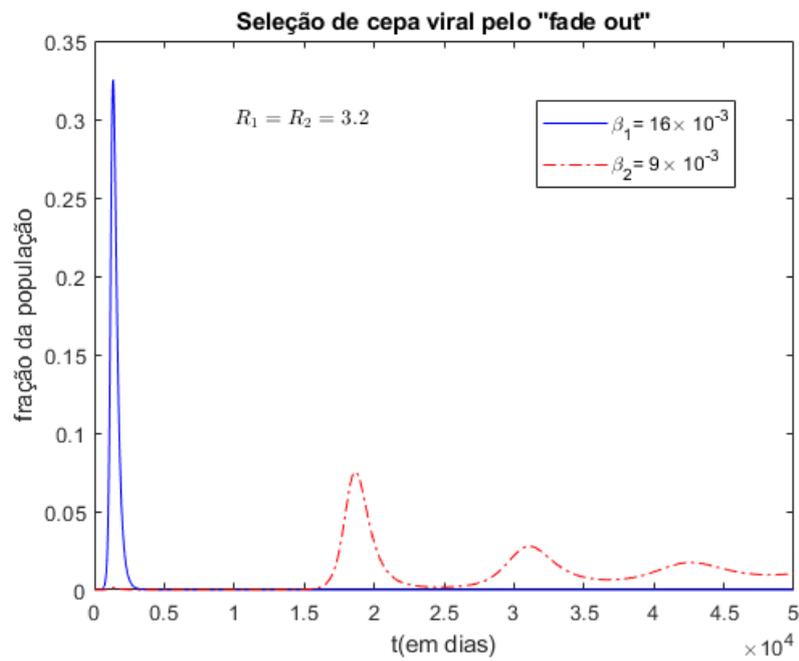


Figura 21 - Seleção entre cepas pelo 'fade out' sem a ação do número reprodutivo básico.

A seguir o gráfico 22 mostra a aparência das curvas dos mínimos de duas cepas com  $R_0$  distintos.

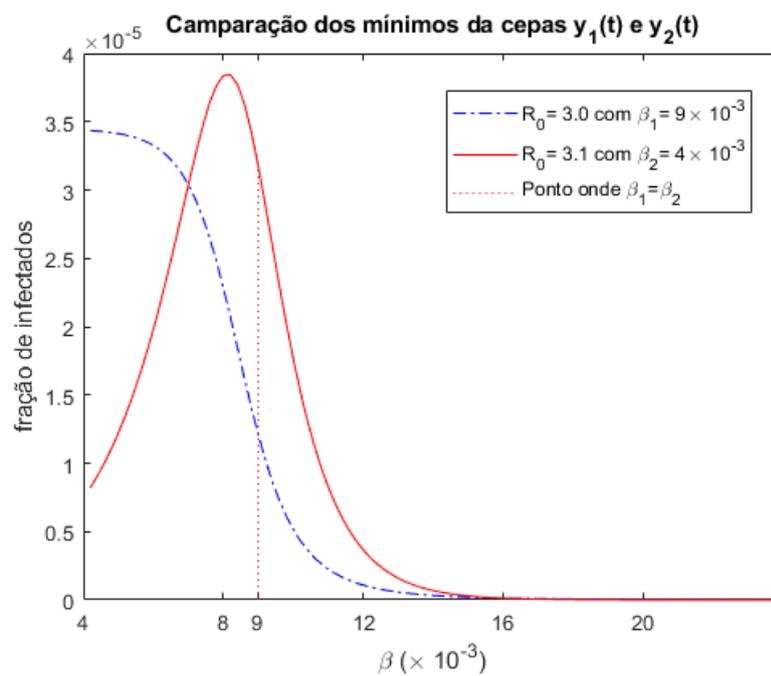


Figura 22 - Curva dos mínimos com parâmetro  $u = 5 \times 10^{-5}$ .

Na Figura 26, vemos o maior número reprodutivo da segunda cepa garante uma vantagem quando o  $\beta_1 = \beta_2$ , porque o primeiro ponto crítico de  $y_2(t)$  sendo maior que o primeiro ponto crítico de  $y_1(t)$  implica que a população mínima de infectados com a segunda cepa, que tem o número reprodutivo maior  $R_2 = 3.1$ , é maior. Ressaltamos que fixamos  $\beta_2 = R_0(u_h + \gamma_2)$ . Entretanto, a vantagem neste ponto não é tão relevante, pois não sofreria a ação do ‘fade out’ pois o  $N_0 = 10^6$ .

Percebe-se na Figura 26 que com  $\beta_2$  pequeno a ordem dos mínimos tende a se inverter. Plotamos duas situações a seguir:

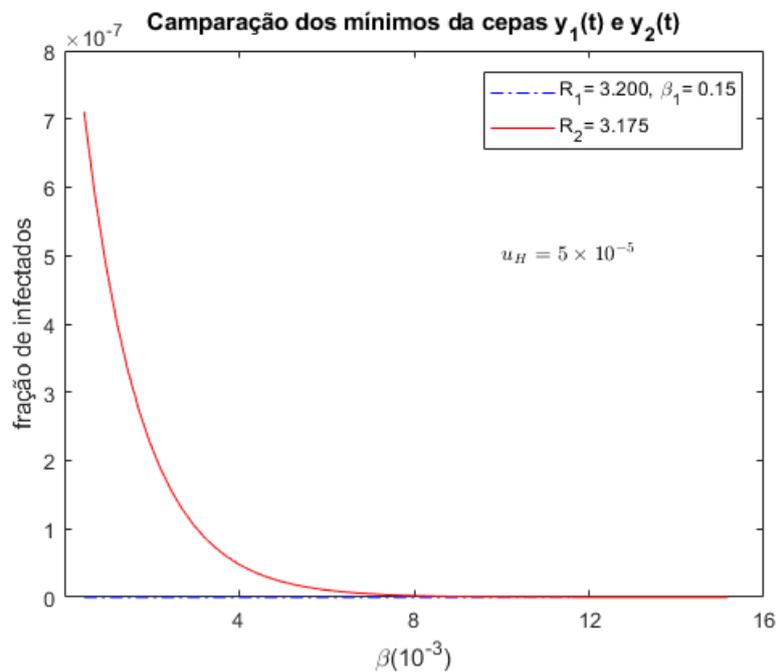


Figura 23 - Curva dos mínimos com parâmetro  $u = 5 \times 10^{-5}$

Na Figura anterior, vemos que uma cepa  $y_2(t)$  com uma taxa de contágio bem débil com relação a primeira cepa dada por  $\beta_2 \approx 1 \times 10^{-3}$  é capaz de vencer a competição com uma cepa de número reprodutivo maior pelo que prevê o modelo. Talvez por ser uma doença bem ‘econômica’, não gasta demasiadamente o recurso.

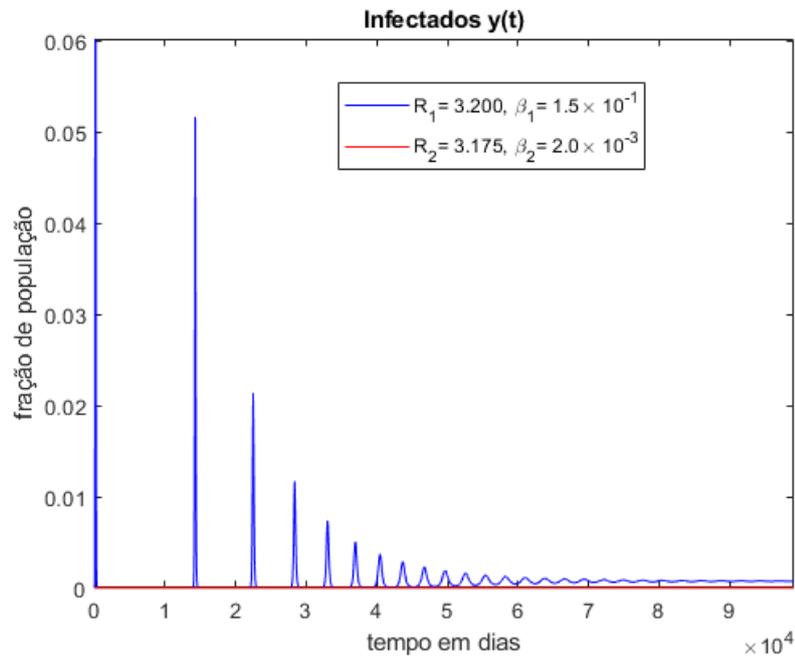


Figura 24 - Doença com maior número reprodutivo básico vence sem restrição de mínimo.

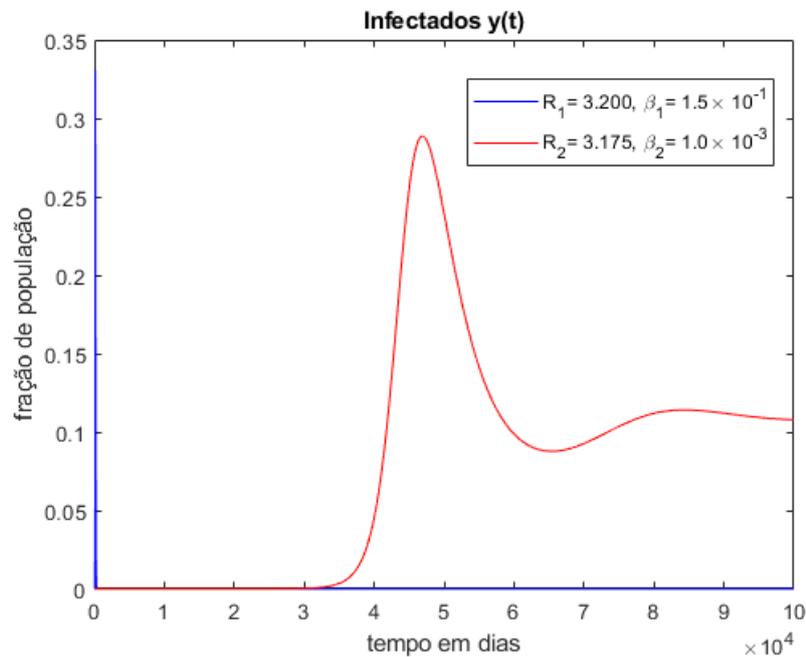


Figura 25 - Doença com menor número reprodutivo básico vence com a restrição de mínimo.

A baixa taxa  $\beta_2$ , por outro lado, leva o equilíbrio a ser alto. Como podemos ver  $\beta_2$  pequeno, implica em  $\gamma$  pequeno  $\gamma_2 = \frac{\beta_2}{R_2} - u$ .

Abaixo vemos a Figura 26 foi tomada com os números reprodutivos bem altos. O objetivo

é deixar a linha azul tracejada correspondente a cepa de maior  $R_0$  mais visível. Mas trata-se de uma situação semelhante a 19

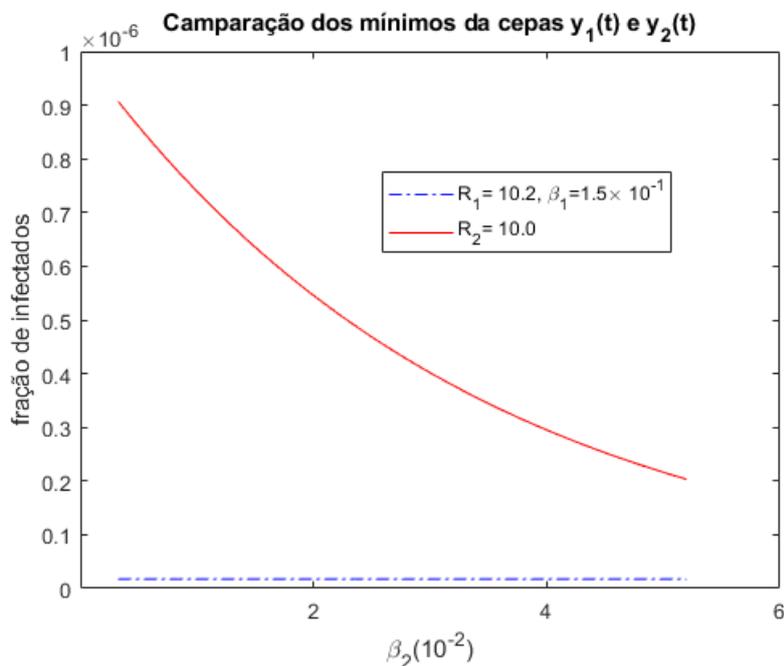


Figura 26 - Curva dos mínimos com parâmetro  $u = 5 \times 10^{-5}$ .

A situação anterior mostram que uma cepa pode se tornar menos suscetível a ação do efeito Allee ou ao efeito 'fade out' quando evolui para ter uma taxa  $\beta$  menor. Podendo eventualmente superar até mesmo cepas com número reprodutivo básico.

Reunindo as informações colhidas do modelo até o momento, podemos concluir:

- (1) Uma doença cujo o número  $\gamma$  é alto (ou, em outros termos, o tempo de recuperação  $\frac{1}{\gamma}$  é pequeno) exige uma população viável grande para se manter a longo prazo. Nestas condições, essas doenças permanecem existindo devido a ciclos de exclusão e reinclusão entre comunidades vizinhas.
- (2) Doenças que deixam o infectado doente por muito tempo conseguem se manter em comunidades menores e portanto é sempre possível encontrar portadores desta doença nas comunidades de tamanho razoável onde esta doença foi introduzida.

Mais geralmente, o trabalho mostra que a evolução de uma doença não é tão previsível como poderíamos pensar. Não basta saber qual cepa tem o maior número reprodutivo para determinar qual doença vence a competição. É preciso determinar se a comunidade têm condições mínimas para manter a doença presente.

**‘Fade Out’ e Efeito Allee Modelos Descontínuos:** a presença do efeito Allee, o resultado se torna mais difícil a determinação analítica da proporção final de infectados (quando comparada ao princípio da competição exclusiva por exemplo). A pesquisa busca determinar exemplos que evidenciem a importância de conhecer muito bem a cadeia evolutiva do patógeno para determinar as possíveis consequências do controle.

De fato, a situação torna-se complexa mesmo para um número pequeno de cepas. No exemplo a seguir, mostramos a competição de cinco cepas considerando o ‘fade out’ na seleção.

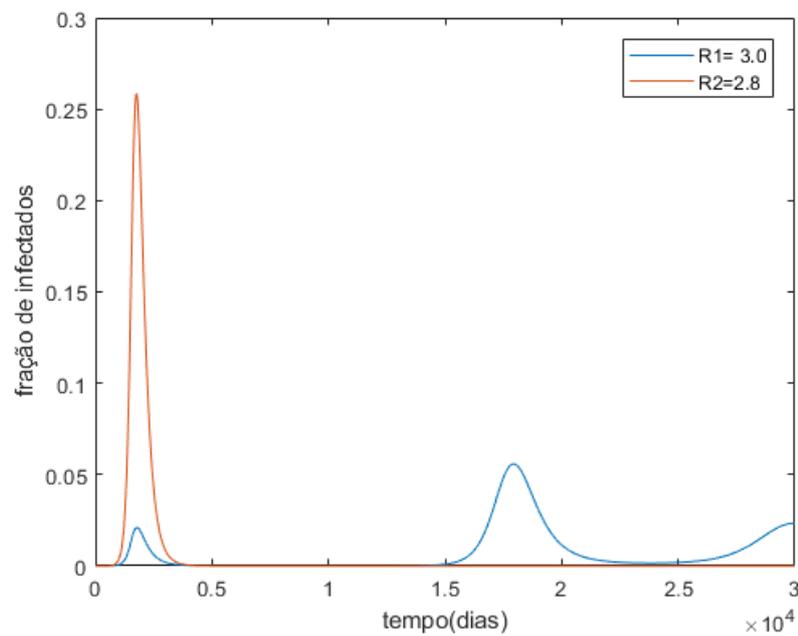


Figura 27 - Situação mais comum onde se seleciona a cepa mais ‘fitness’

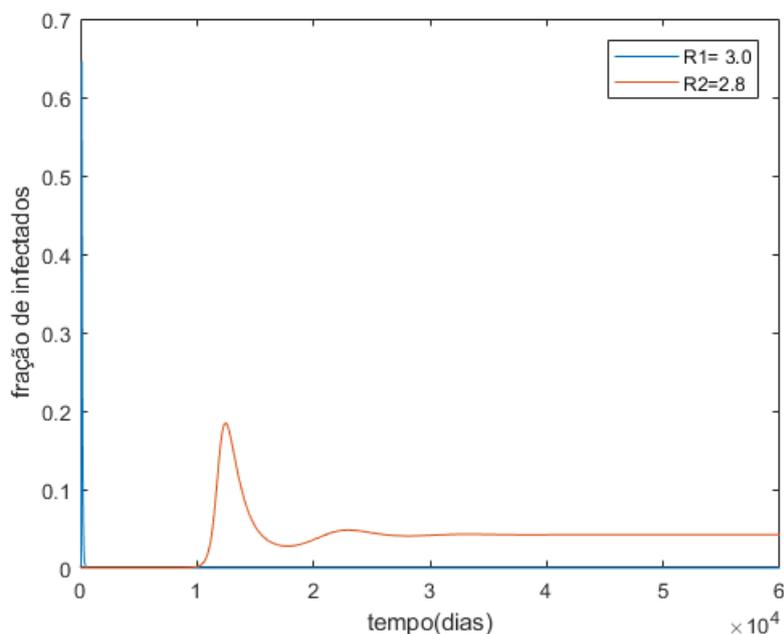


Figura 28 - Selecionamos a cepa mais fraca.

No Figura anterior, selecionamos a cepa mais forte aplicando uma limitação no mínimo que a função  $y(t)$  pode se reduzir. Esta situação não caracteriza uma situação diferente, pois é possível selecionar a cepa com maior  $R_0$ . Quem determina o mínimo da curva são os outros parâmetros da doença.

Voltando para o gráfico 4, observamos que, fixando os parâmetros, se esta densidade estiver abaixo de uma cota mínima, o próximo mínimo estaria abaixo da densidade inicial que implica em menos que  $n_0$  indivíduos infectados neste momento. Considerando isto, cada conjunto de parâmetros  $\beta, \gamma, u$  determinam uma população mínima na qual uma epidemia está habilitada à sobrevivência representada por  $N(\beta, \gamma, u)$ .

**Surtos Periódicos como Consequência da Exclusão Local:** como vimos anteriormente, as epidemias em pequenas populações tendem a se extinguir. Em consequência da diminuição do número de suscetíveis e ao acúmulo de pessoas imunes na localidade, a doença tem que migrar para manter-se ativa. A difusão espacial da doença provoca um espalhamento em frentes pelas vizinhanças. Este tema foi tratado matematicamente por alguns autores (7), (17), (47) conforme citado em (20). Não aprofundaremos aqui estudos sobre como se dá a difusão da doença, nosso objetivo é simular o comportamento de doenças em populações pequenas onde há uma reintrodução artificial de um novo infectado com o tempo.

Estudo de modelos que tratem a disseminação de forma discreta seriam interessantes e necessários. Mas esta seção foi criada para justificar a ocorrência de surtos periódicos como

os observados em 25. Para que haja ocorrência de surtos em um intervalo de tempo constante, é necessário que a epidemia, após um surto epidêmico anterior, tenha um tempo mínimo para recuperar parte dos susceptíveis. Isto significa que o tempo após o surto tem que ser o suficiente para que no fim o número de suscetíveis possibilite um novo surto.

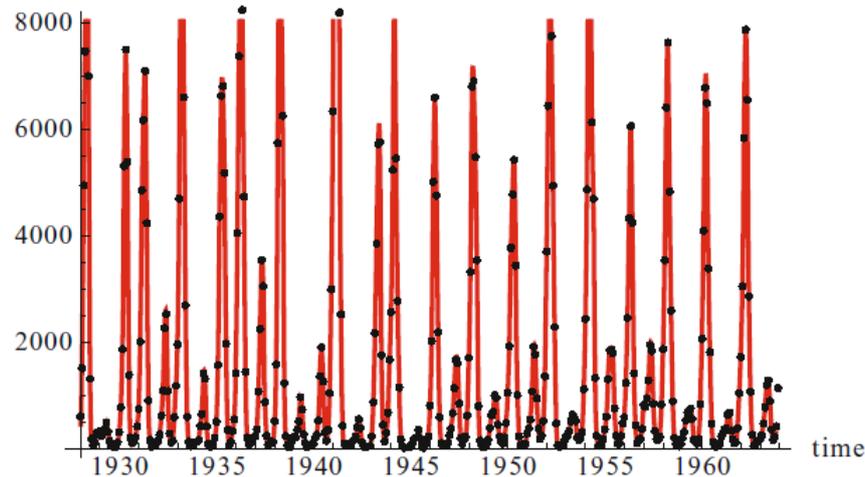


Figura 29 - Dados da rubéola entre os anos de 1928-1963 (extraído de (44))

$$y' = b \left( s - \frac{1}{R_0} \right) y > 0 \Leftrightarrow s > \frac{1}{R_0}. \quad (4.10)$$

A condição 4.10 é necessária para que quando reintroduzimos um infectado, este tenha condição de espalhar a doença. Por outro lado, se  $s < \frac{1}{R_0}$  o  $y$  continuaria a tendência decrescente mesmo com a reintrodução artificial do infectado. Como sabemos que  $s$  é crescente quando  $y = 0$ . Desta forma, um novo surto é apenas uma questão de tempo até que tenhamos a condição  $s > \frac{1}{R_0}$ .

Se não houvesse punição por subpopulação, a epidemia avançaria como no modelo contínuo. Jamais observaríamos gráficos de dados como em 25. Mas ao impor um modelo descontínuo como em 4.5, a reintrodução de uma doença na comunidade ou sua exclusão definitiva passa a depender do nível de interação entre as outras comunidades e a capacidade que ela tem em se espalhar. Mais estudos para modelos deste tipo, podem ajudar a compreender porque doenças apresentam surtos periódicos ao invés de surtos espaçados como prevê o modelo.

**Simulações Numéricas Resultando em Surtos Epidêmicos:** pudemos estimar que algumas doenças necessitam de uma população muito grande para se manter a longo prazo. Em alguns casos, estes números de tão grandes chegam a ser impossíveis na prática. Conforme (20), após o número de indivíduos infectados se tornar muito pequeno, chegamos a uma situa-

ção onde o número de indivíduos na localidade é zero. A ocorrência de um novo ciclo depende da introdução de novos infectados por migração e esta introdução só terá sucesso se o número de susceptíveis crescer o suficiente.

Observam-se ciclos periódicos (ou aproximadamente periódicos) em algumas localidades. A rubéola, por exemplo, apresenta um ciclo de dois anos entre os surtos. Em (4), associou-se a periodicidade de  $y(t)$  a oscilação do parâmetro  $\beta$ . No artigo (20), obteve-se pela linearização do sistema em torno do equilíbrio dinâmico  $(1/R_0, \frac{u}{\beta}(R_0 - 1))$  fornecendo a seguinte equação de segunda ordem dada por

$$\frac{d^2\eta}{dt^2} + u_h R_0 \frac{d\eta}{dt} + (\gamma + u_h)(R_0 - 1)\eta = 0. \quad (4.11)$$

Considerando-se que a população de infectados se excluiria se  $y(t)$  ficasse abaixo de alguma cota mínima de infectados. Em outras palavras, o último infectado se recuperaria e a doença ficaria inviabilizada de se transmitir.

$$\delta_c(y(t)) = \begin{cases} 1, & y(t) \geq c, \\ 0, & y(t) < c. \end{cases}$$

No que se segue introduzimos uma excitação artificial do sistema para simular a reintrodução de indivíduos infectados na população de forma periódica.

$$E_T(t) = \begin{cases} \frac{1}{N_0}, & t = nT, \\ 0, & t \neq nT. \end{cases} \quad n \in \mathbb{N}, N_0 \text{ é a população.}$$

Nestas condições, o nosso modelo assume a seguinte forma

$$\begin{cases} s' &= u(1-s) - b\delta_c(y)sy, \\ y' &= \delta_c(y)(bs - u - \gamma)y + E_T(t) \end{cases}$$

Usaremos o modelo anterior para simular situações onde uma doença é excluída e reintroduzida ciclicamente. Primeiramente, vamos analisar o que ocorre com o modelo quando  $y(t) < \frac{1}{N_0}$ . A equação dos susceptíveis se reduz à

$$s' = u(1-s). \quad (4.12)$$

Portanto,

$$\frac{ds}{dt} = u(1-s) \Leftrightarrow \frac{ds}{s-1} = -udt. \quad (4.13)$$

A solução desta equação é dada por

$$\int_{s_0^*}^s \frac{dv}{v-1} = - \int_{t_0}^{t_0+\Delta t} u dt. \quad (4.14)$$

Integrando a equação acima, obtemos

$$\ln |s-1| - \ln |s_0^*-1| = \ln \left( \frac{1-s}{1-s_0^*} \right) = -u\Delta t$$

A condição anterior de  $s > \frac{1}{R_0}$  é imposta para que no fim deste período tenhamos um novo surto. Assim o intervalo de tempo  $\Delta h$  é o intervalo mínimo de garantia para que haja um novo surto. Isolando o  $\Delta h$  chegamos à

$$\Delta h = -\frac{1}{\mu} \ln \left( \frac{\frac{1}{R_0} - 1}{s_0^* - 1} \right).$$

Considerando-se os parâmetros  $u = 4 \times 10^{-5}$ ,  $\beta = 1.6 \times 10^{-2}$ ,  $R_0 = 4.0$ ,  $N_0 = 10^6$ , obtemos  $s_0^* \approx 0.2218$ . Nestas condições, o período de recuperação gira em torno de 2.5 anos. Embora este tempo seja o mínimo para que haja um novo surto, não garante as ocorrências sucessivas de surtos da doença.

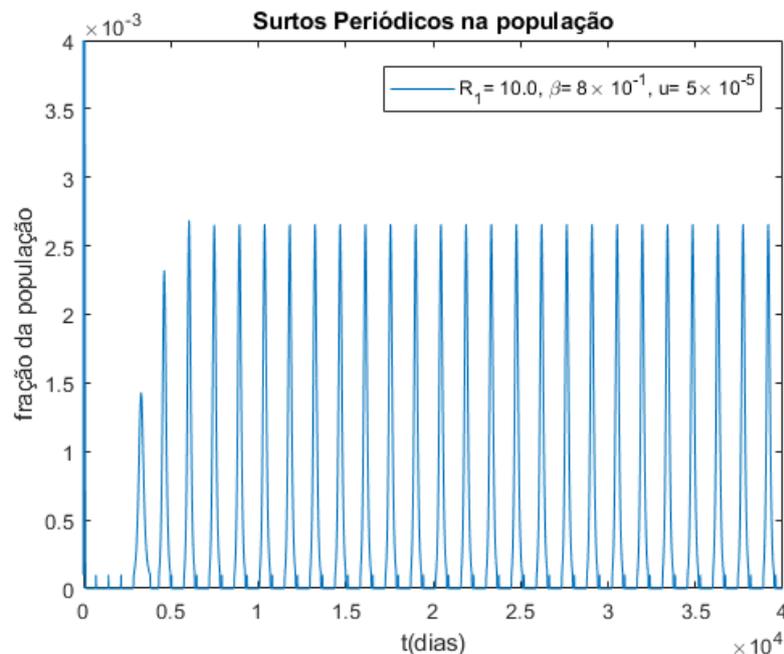


Figura 30 - Frequência de entrada de novos infectados definida por  $E_{720}(t)$ .

Caso não consideremos a introdução periódica dos indivíduos, a dinâmica ocorrerá da forma natural que pode ser observada para fins de comparação a seguir.

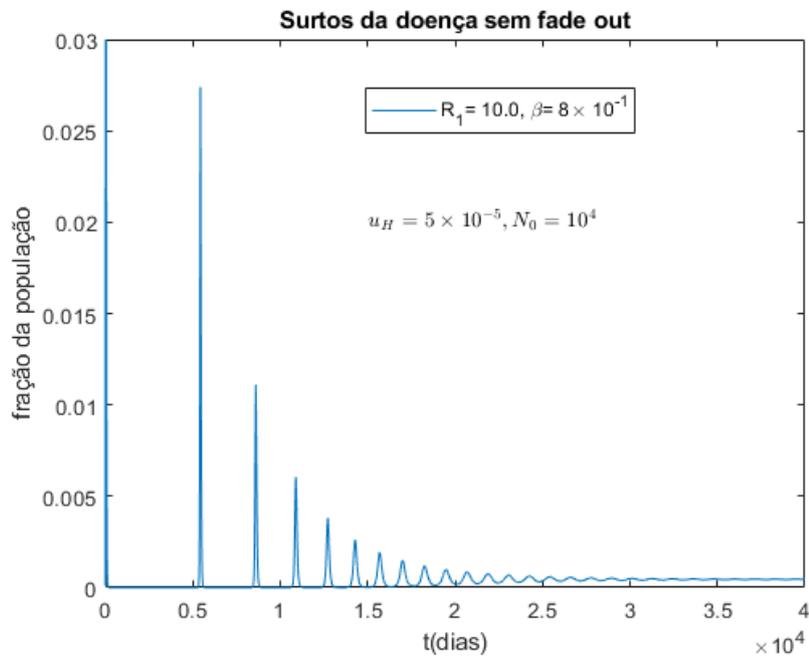


Figura 31 - Frequência de entrada de novos infectados definida por  $E_{720}(t)$ .

O gráfico anterior mostra a mesma doença, i. e., com os mesmos parâmetros tem comportamento diferente quando considera-se exclusão por efeito Allee ou ‘fade out’. Introduzimos forçadamente um novo indivíduo infectado periodicamente para simular uma situação de migração média e obtivemos a Figura 30 que mostra uma situação onde os picos são sucessivos com período aproximadamente constante e que representam aparentemente a mesma fração da população. Enquanto em Figura 31 os picos vão se reduzindo constantemente até o atrator global.

O indício dos gráficos acima apontam que mesmo a população não sustentando a doença, a interação entre comunidades possibilita o tempo necessário para a recuperação dos susceptíveis.

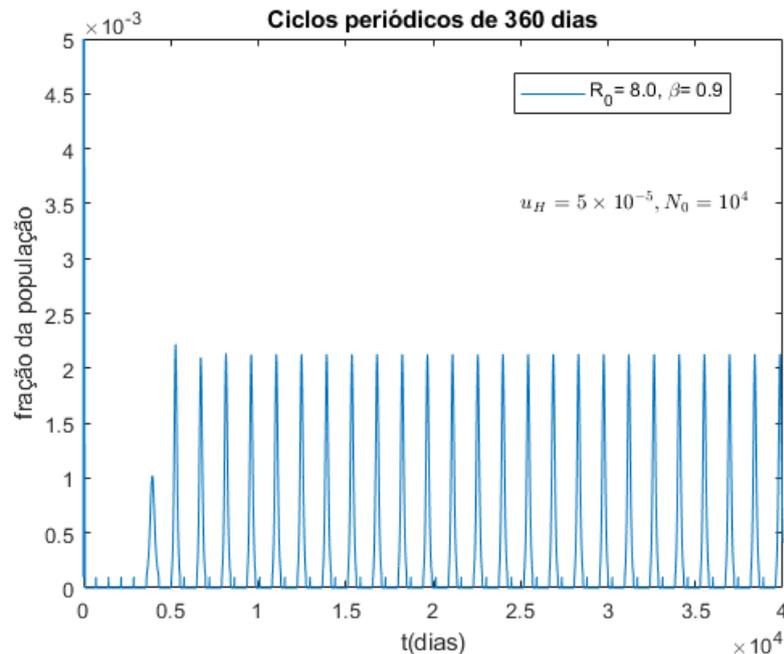


Figura 32 - Frequência de entrada de novos infectados definida por  $E360(t)$

Neste segundo caso, a frequência dos surtos aumentou. É possível perceber que em cerca de 1 ano a população se recupera a ponto de ter outro surto epidêmico ( $\gamma = 9.0 \times 10^{-1}$ ,  $R_0 = 8.0$ ). Considerando-se que em média de um indivíduo infectado voltar a integrar a comunidade a cada anos, então teríamos ciclos periódicos de 1 ano. O modelo já previa surtos ininterruptos, mas não tão regulares e nem com intensidade tão semelhante.

Este modelo junto ao ‘fade out’ e a migração pode nos ajudar a conduzir a pesquisa sobre a periodicidade dos surtos. A taxa em que um indivíduo externo entra na comunidade e a probabilidade dele estar infectado se associam aos fatores que definirão a periodicidade da doença.

Observe finalmente que se o fluxo entre as comunidades for alta, ou seja, indivíduos infectados migrarem com frequência para nossa comunidade isolada, raramente observaremos periodicidade.

Além da observação numérica que fizemos anteriormente, em (20) o autor expõe a observação de ciclos periódicos uniformes em doenças vetoriais, portanto espera-se que adaptações para o modelo vetorial possa ajudar a prever surtos periódicos em doenças vetoriais. Estes gráficos estão em acordo com dados obtidos em Nova York entre 1928-1963 que pode ser consultado na referência (44) página 57 como pode ser visto em 25. O gráfico mostra semelhanças entre os dados do modelo e os dados observados, indicando que a periodicidade do modelo pode ser consequência de sequências do ‘fade out’ que não é capturado no modelo clássico,

seguidas de reintrodução da doença nas comunidades.

Se a excitação fosse aleatória, teríamos uma imagem ainda mais próxima. Mas nossas simulações são mais úteis para ratificar a precisão da estimativa de tempo mínimo de reintrodução.

Podemos inferir do que vimos que a consequência dos surtos periódicos e a baixa efetividade do controle pode ser devida a três fatores:

- (a) a negligência das comunidades vizinhas em manterem a doença controlada;
- (b) o fluxo constante (praticamente impossível de ser evitado) entre as comunidades;
- (c) a própria natureza da doença que, ao se excluir na comunidade, permite que o número de susceptíveis volte a crescer. Desta forma, essas doenças funcionam com rotatividade e isto impede que ela se extinga globalmente.

**‘Fade Out’ de Doenças de Contágio Direto Através da Vacinação:** o modelo de competição de  $n$ -cepas para uma doença viral de contato direto é dado por

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \sum \beta_i s y_i, \\ y_i' &= \beta_i \left( s - \frac{1}{\mathcal{R}_i} \right) y_i, \end{aligned} \quad (4.15)$$

no conjunto de interesse  $\Omega = \{(s, y) : s + y_1 + \dots + y_n = 1, s, y \geq 0\}$ . Note que optamos por denotar os números os números reprodutivos por  $\mathcal{R}_i = \frac{\beta_i}{u + \gamma_i}$ .

A partir deste modelo, incluiremos uma taxa de vacinação  $\rho$ . Ressaltamos que, por hipótese, a imunidade entre as cepas é cruzada. Isto significa que, quando vacinada, a pessoa entra no conjunto dos retirados para ambas as cepas.

$$\begin{aligned} s' &= u(1-s) - \sum_{i=1}^n \beta_i s y_i - \rho s, \\ y_i' &= (\beta_i s - u - \gamma_i) y_i, \end{aligned}$$

Vamos assumir, sem perda de generalidade, que  $\mathcal{R}_1$  é o maior número reprodutivo básico para simplificar a exposição dos equilíbrios.

A seguir, expressamos os equilíbrios do sistema. Um equilíbrio com a total exclusão da doença que chamaremos equilíbrio livre de doença e outro com a presença de casos de ao menos uma das cepas.

$$s^* = \frac{u + \gamma_1}{\beta_1} = \frac{1}{\mathcal{R}_1}, \quad y_1 = \frac{u \left[ \left( \frac{\beta_1}{u + \gamma_1} - \frac{\rho}{u} \right) - 1 \right]}{\beta_1}, \quad y_k^* = 0, \quad k > 1. \quad (4.16)$$

$$s^* = 1, \quad y_k^* = 0, \quad k = 1, \dots, n. \quad (4.17)$$

O número reprodutivo básico de cada cepa, neste caso, seria dado por

$$R_k = \frac{\beta_k - (\rho/u)(u + \gamma_k)}{u + \gamma_k} = \mathcal{R}_k - \frac{\rho}{u}.$$

Então, para que tenhamos  $R_0 = 1$ , é necessário que

$$1 - (\rho/u)s^* = s^* \Leftrightarrow \rho = u(\mathcal{R}_1 - 1).$$

Observe que  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{u+\gamma}$  é o número reprodutivo intrínseco da doença. Perceba também que caso  $\mathcal{R}_1 < 1$ , a vacinação se mostra desnecessária como é de se esperar.

**Definição 4.3.** Uma vacina é considerada imperfeita se não é capaz de levar a doença a extinção.

O efeito da vacinação pode ser observada na Figura 33. Percebe-se que com a vacina, os surtos passam a ser menos intensas e com espaço de dias maior entre as ocorrências.

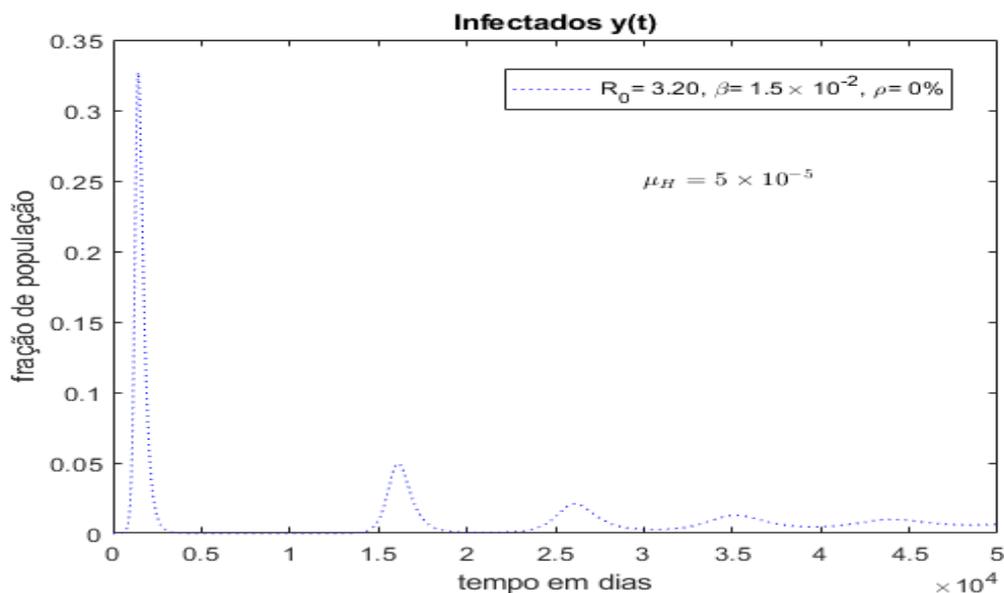


Figura 33 - Efeito da vacinação com efetividade 0%.

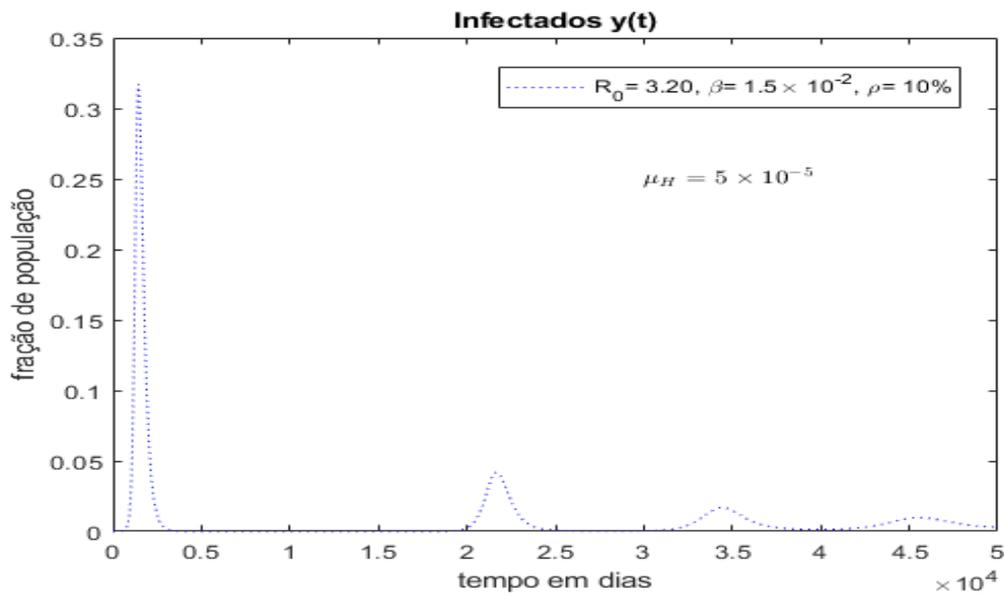


Figura 34 - Efeito da vacinação com efetividade a 10%.

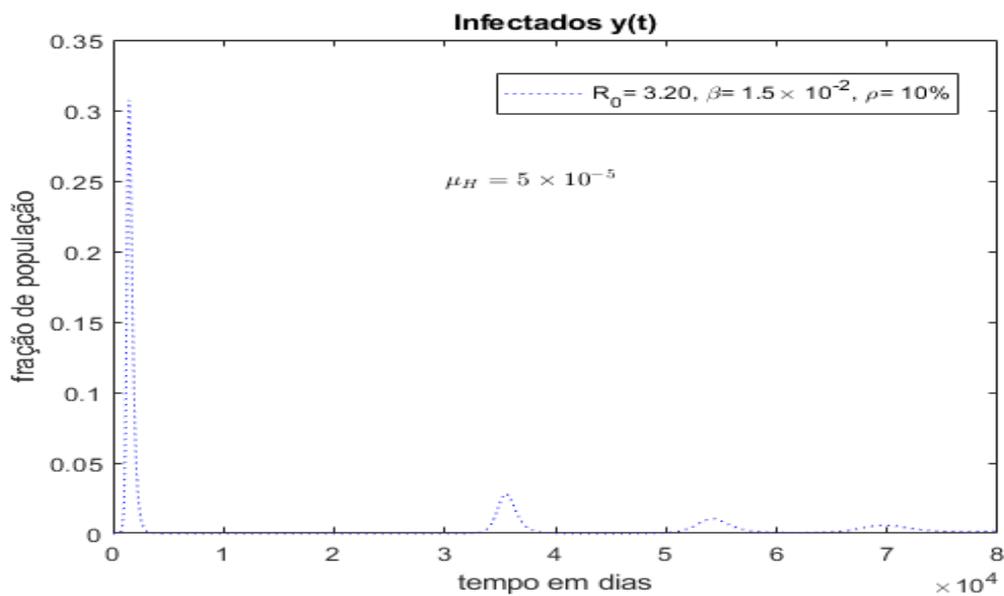


Figura 35 - Efeito da vacinação com efetividade a 20%.

Nas Figuras acima 33, 34 e 35 vemos o efeito da vacinação com diferentes níveis de agindo como atenuante dos surtos. Para eliminar uma epidemia, considerando-se o ‘fade out’ poderíamos gastar menos recurso. Mas lembramos que apenas extinguir a doença localmente não garante uma solução permanente para o problema.

Nestas condições, a epidemia é forçada a entrar em extinção se o  $\rho$  for maior ou igual a taxa

que encontramos. O objetivo é investigar quais as consequências de tentar controlar a epidemia com uma vacina imperfeita e considerando-se o efeito de ‘fade out’.

Focaremos em duas cepas pelos seguintes motivos: o problema é parcialmente tratável do ponto de vista analítico e os fenômenos de ‘fade out’/Allee são mais claramente compreendidos.

Caracterização dos equilíbrios especificamente para o caso com duas cepas:

(a) Equilíbrio livre de doença onde não existem casos de infectados dado por

$$E_1(1, 0, 0).$$

(b) Equilíbrio endêmico onde para onde uma das cepas continua a gerar casos

$$E_2\left(\frac{1}{\mathcal{R}_1}, \frac{u}{\beta_1} \left[\left(\mathcal{R}_1 - \frac{\rho}{u}\right) - 1\right], 0\right)$$

ou alternativamente

$$E_3\left(\frac{1}{\mathcal{R}_2}, \frac{u}{\beta_2} \left[\left(\mathcal{R}_2 - \frac{\rho}{u}\right) - 1\right], 0\right)$$

**Teorema 4.2.** *O equilíbrio  $E_1$  é localmente assintoticamente estável se  $R_1, R_2 < 1$ . Por outro lado,  $E_2$  é localmente assintoticamente estável se  $R_1 > R_2$  e  $R_1 > 1$ .*

*Demonstração.* Queremos mostrar que o equilíbrio em  $E_1$  é estável, quando  $\rho > u \left(\frac{\beta_k}{u+v+k} - 1\right)$ . Considere a matriz jacobiana:

$$J(s, y_1, y_2) = \begin{pmatrix} -u - \sum \beta_i y_i - \rho & \beta_1 s & \beta_2 s \\ \beta_1 y_1 & \beta_1 \left(s - \frac{1}{\mathcal{R}_1}\right) & 0 \\ \beta_2 y_2 & 0 & \beta_2 \left(s - \frac{1}{\mathcal{R}_2}\right) \end{pmatrix}$$

Em particular, no equilíbrio  $E_1(1, 0, 0)$  a matriz jacobiana é da seguinte forma

$$J(1, 0, 0) = \begin{pmatrix} -u - \rho & \beta_1 & \beta_2 \\ 0 & \beta_1 \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_1}\right) & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2 \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_2}\right) \end{pmatrix}$$

Esta matriz triangular superior tem os termos da diagonal da matriz como autovalores. Estes termos são todos negativos desde que  $R_1, R_2 < 1$ . Podemos concluir que o equilíbrio é localmente assintoticamente estável.

Por outro lado, a matriz jacobiana em  $E_2$  é dada por

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -u\mathcal{R}_1 & -\beta_1/\mathcal{R}_1 & -\beta_2/\mathcal{R}_1 \\ u[(\mathcal{R}_1 - \frac{\rho}{u}) - 1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2(\frac{1}{\mathcal{R}_1} - \frac{1}{\mathcal{R}_2}) \end{pmatrix}$$

Os autovalores da matriz acima são  $\lambda_1 = \beta_2(\frac{1}{\mathcal{R}_1} - \frac{1}{\mathcal{R}_2}) < 0$  e as raízes do polinômio característico da submatriz dado por (lembre que  $R_1 = (\mathcal{R}_1 - \frac{\rho}{u}) - 1$ )

$$p_c(\lambda) = \lambda^2 + u\mathcal{R}_1\lambda + \frac{u\beta_1(R_1 - 1)}{\mathcal{R}_1}.$$

Esse polinômio, caso tenha raízes reais, terá ambas as raízes negativas. Por outro lado, se tem as raízes complexas, a parte real sempre negativa e, portanto, sempre converge. Podemos dizer que o equilíbrio é localmente assintoticamente estável para  $E_2$  já que assumimos que  $R_1 > 1$  e  $R_1 > R_2$ .  $\square$

Ressaltamos que queremos investigar se a vacinação tem potencial de eliminar a cepa mais forte se for imperfeita ou se aplicada numa taxa inferior a taxa de erradicação, pois sabemos que se aplicada a taxa necessária elimina as duas. Para isto, convém elaborar um gráfico para comparar os mínimos de duas cepas. O mínimo ser menor que a cota de eliminação será nosso critério de extinção da cepa

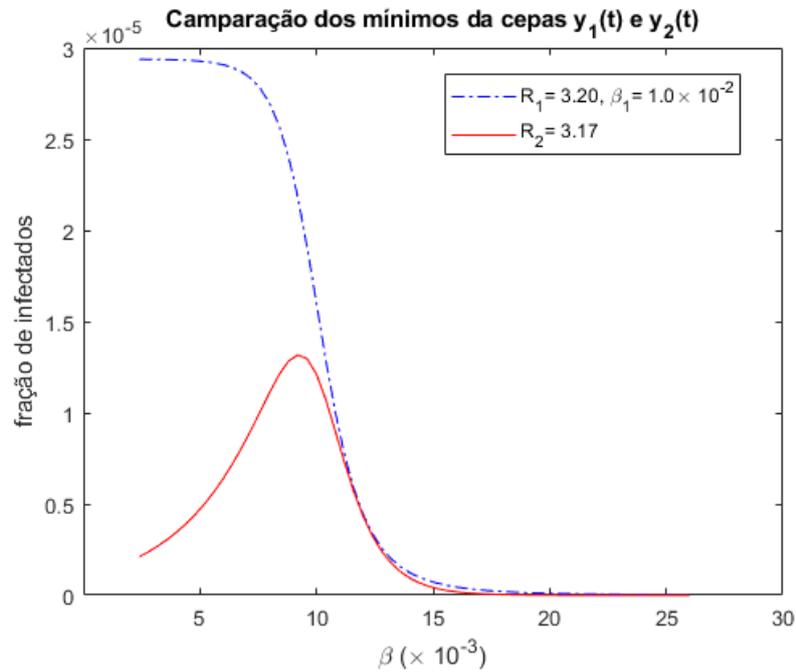


Figura 36 - Os primeiros pontos críticos quando  $R_1 \approx R_2$  tem vacinação.

Com a vacinação, temos uma mudança de posição entre os mínimos é modificada a ponto da segunda cepa ficar mais suscetível a exclusão por ‘fade out’.

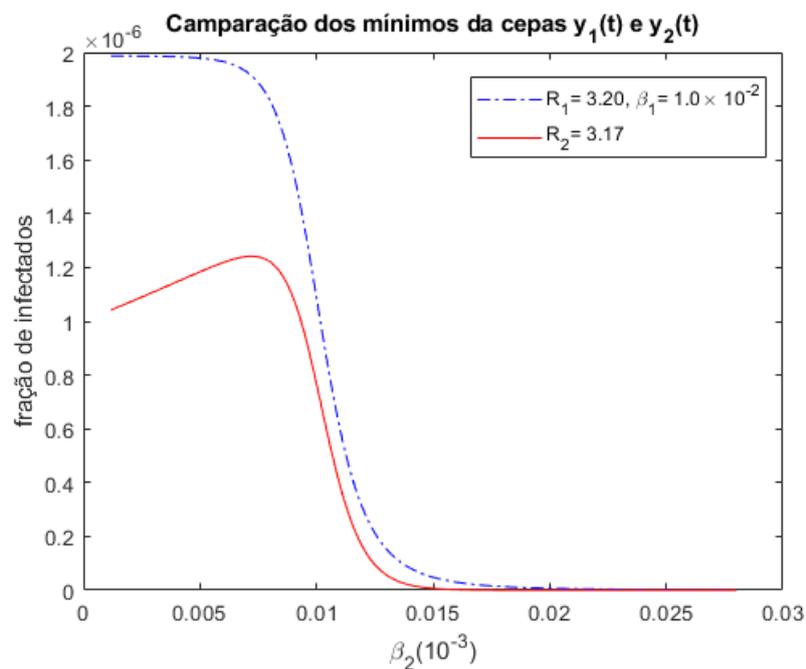


Figura 37 - Vacinação com 10% de efetividade.

Segundo o último gráfico é possível selecionar a cepa com maior número reprodutivo básico. Como a vacinação tende a não ser continuada, há a possibilidade de exclusão com inversão da ordem natural do princípio da exclusão.

Percebe-se a partir dos gráficos que a ação da vacinação é capaz de trocar a ordem dos mínimos a ponto do mínimo da cepa maior número reprodutivo ficar sob o mínimo da cepa de menor número reprodutivo. Isto significa que o ‘fade out’ é capaz de selecionar o

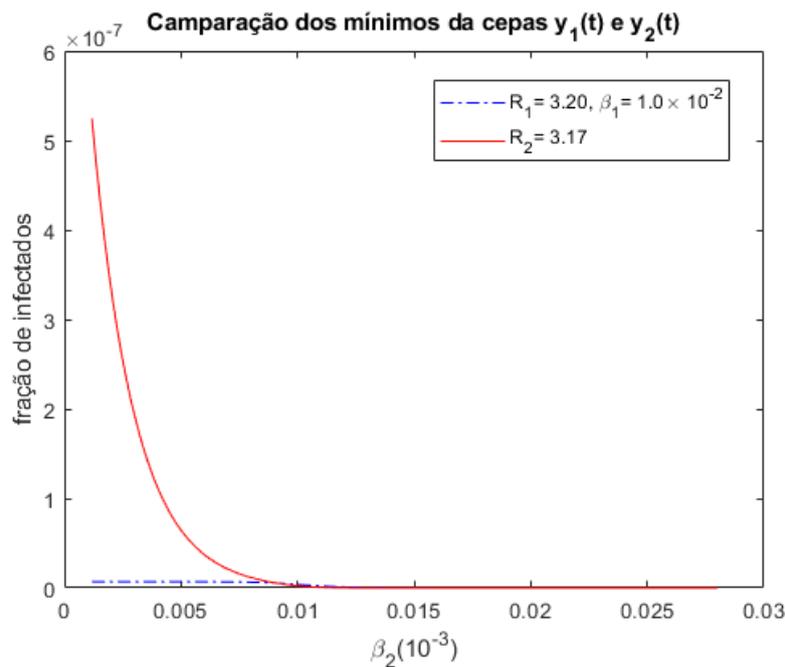


Figura 38 - Vacinação com 20% de efetividade.

**Observação 17.** Relembramos que o valor da mortalidade que estamos usando aqui é  $u_H = 5 \times 10^{-5}$  e a população para fins de ‘fade out’ foi adotada como  $N_0 = 10^6$ .

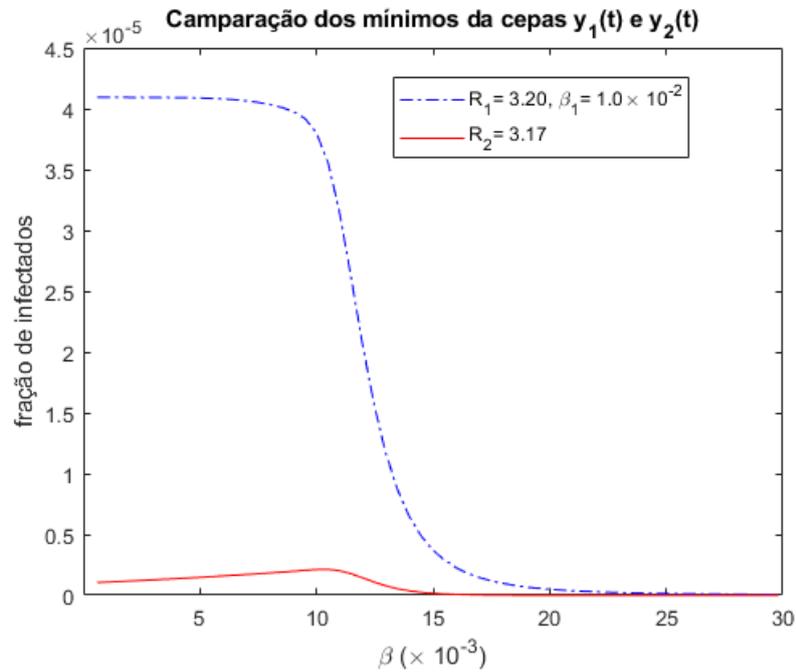


Figura 39 - Gráfico dos primeiros pontos críticos sem vacinação.

A partir do gráfico anterior, impondo a condição de mínimo para as funções  $y_1(t)$  e  $y_2(t)$  que garantam a exclusão das cepas. Observemos condições onde a seleção da cepa mais forte é a única possibilidade viável.

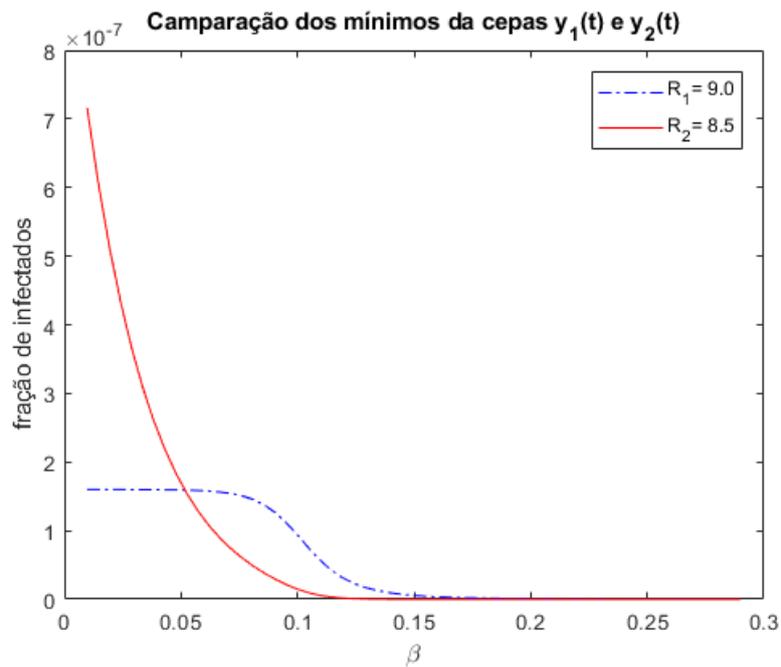


Figura 40 - Inversão de mínimos com vacinação de 10% de eficiência

Na simulação, foi possível deixar o mínimo de cepa mais forte sujeita a exclusão. Resultando em

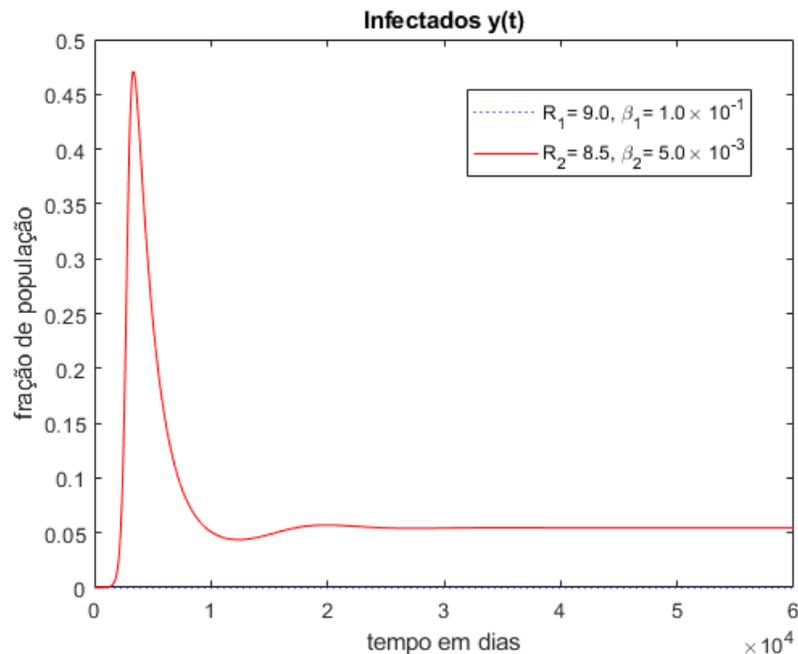


Figura 41 - Seleção de cepa de número reprodutivo menor

Essa seleção vai na contramão da competição exclusiva. Para que a seleção satisfaça a seleção da mais adaptada, basta que ele não fique a baixo da região de exclusão por 'fade out'.

Por outro lado, a virulência é a taxa de mortalidade induzida pela cepa. O aumento da virulência implica, caso todos os outros parâmetros sejam mantidos, que o número reprodutivo básico  $R_0$  diminui. Assim quanto menor o  $R_0$ , menor é o mínimo de  $y(t)$  e, portanto, a cepa estaria se expondo a um maior risco de exclusão.

A partir da afirmação que o aumento da virulência aumenta a probabilidade de autoexclusão por 'fade out', vemos que o aumento da virulência anda na contramão da perpetuação das espécies. A intuição de que doenças diretas tendem a ter mortalidade menor é fortalecido.

Pegando o exemplo anterior, considere uma população  $N = 4 \times 10^4$ . A vacinação pressiona as cepas para exclusão por diminuir o mínimo de cada uma delas. Na presença de efeito Allee podemos inclusive extinguir alguma delas e selecionar as que têm maior mínimo global (relacionado com maior  $R_0$  e  $\beta$ ). Recursos investidos em vacinação são limitados, especialmente quando a vacina ainda é recente e medidas precipitadas podem interferir negativamente nas mortes e sequelas causadas pela doença.

#### 4.7 Caso Vetorial: Superfície Mínima e Região de Permanência

Em doenças vetoriais, com população humana e de mosquitos fixas, temos o seguinte modelo 4.18 que estudamos na seção Seção 3.1.

$$\begin{aligned} s' &= u_H(1-s) - \beta sj, \\ y' &= \beta sj - (u_H + \gamma)y, \\ j' &= cy(1-j) - u_V j. \end{aligned} \tag{4.18}$$

A partir deste modelo, vamos definir condições para uma doença vir a ser extinta. Nossos parâmetros populacionais fixos são

$N_0$  : a população fixa de humanos fixa,

$A$  : taxa de recrutamento que determina a população fixa  $A/u_V$  de artrópodes (mosquitos).

Para estudar o problema como fizemos no caso de doenças transmitidas por contato direto, precisamos fixar uma condição inicial. Poderíamos fixar a condição

$$s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}, \quad y(0) = \frac{1}{N_0} \quad \text{e} \quad j(0) = 0 \tag{4.19}$$

por entendermos que a ordem natural das coisas é que o indivíduo contaminado seja introduzido e não que um mosquito infectado seja introduzido em uma população isolada. Mas como nossas soluções são contínuas, tomando  $y'(0) = -(u + \gamma)\frac{1}{N_0} < 0$  e  $j'(0) = c\frac{1}{N_0} > 0$ , numa vizinhança suficiente próxima de zero teremos  $y < \frac{1}{N_0}$  e  $j < \frac{u_V}{A}$ . Se considerássemos esse limiar, a epidemia nem iniciaria o processo que é algo inesperado.

Para evitar este problema, considere que a o indivíduo infectado permanece  $1/\gamma$  dias infectado. Por hipótese, no dia  $\frac{1}{\gamma} + 1$  o indivíduo estará sadio. Para fins de definir um ‘fade out’ precisamos estabelecer um limiar para garantir a permanência da epidemia. Faremos isto em um lema mais a frente.

**Definição 4.4.** Fixados os parâmetros  $c, u_H, u_V, N_0, A$  e a condição inicial  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}, y(0) = \frac{1}{N_0}$  e  $j(0) = 0$ . As funções  $y(t)$  e  $j(t)$  definidas pelo modelo 4.18 admitem ínfimos que dependem dos parâmetros livre  $\beta, \gamma$ . Definimos  $N_H(\beta, \gamma) = \inf y(\mathbb{R}_+)$  e  $N_V(\beta, \gamma) = \inf j(\mathbb{R}_+)$ .

As superfícies  $N_H(\beta, \gamma)$  e  $N_V(\beta, \gamma)$  associam os parâmetros ao valor ínfimos (em alguns casos, as funções podem não assumir os ínfimos e apenas tendem para estes valores). Essas superfícies serão úteis para determinar condições para as quais os parâmetros permitem a permanência da doença.

Como a convergência do modelo foi garantida em (22) para  $R_0 > 1$ , então o mínimo  $N_H$  com relação a  $\beta$  e  $\gamma$  para  $y(t)$  está no intervalo  $(0, y^*]$  onde  $y^*$  denota o equilíbrio dinâmico. Analogamente, o valor de  $N_V(\beta, \gamma) \in (0, j^*]$ .

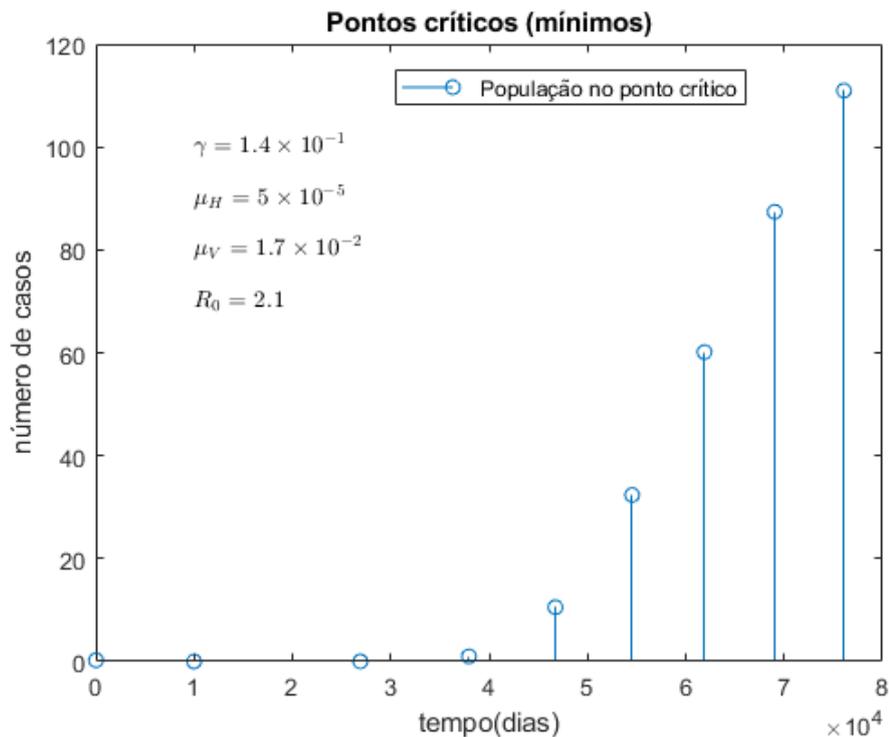


Figura 42 - Valores dos pontos críticos de  $y(t)$ .

Como falamos antes, observe que ao iniciar com a condição inicial escolhida em Equação 4.19, temos  $y'(0) < 0$ . Isto implica que  $y(0)$  é um máximo local. Como iniciamos com apenas um indivíduo, se considerássemos a condição  $y(0) \geq \frac{1}{N_0}$  suficiente para julgar se a doença se extinguirá, então fatalmente confirmaríamos a exclusão. Entretanto, clamamos que o primeiro caso gera mosquitos infectados e, mesmo que a curto prazo o indivíduo inicial se recupere, os mosquitos que se infectaram através do infectado inicial passariam  $1/\mu_V$  dias infectando novos indivíduos. Por isso é necessário considerarmos que a extinção só é possível em uma doença com parâmetros  $\beta, c, \gamma, u_H, u_V, N_0$  e  $A$  em uma condição mais específica. Quando temos em média um indivíduo humano com a doença e em média um mosquito infectado e supondo que a doença decaí sem ser capaz de infectar pessoas suficientes (neste ponto, os suscetíveis -

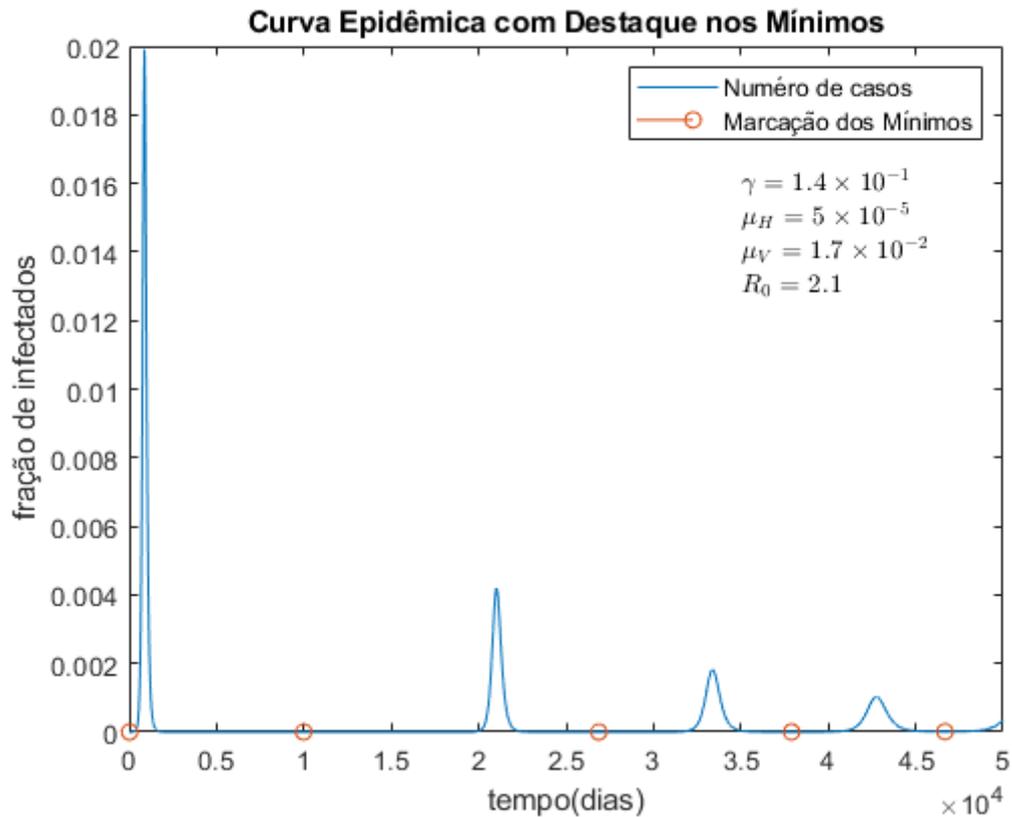


Figura 43 - Comportamento dos mínimos

recurso envolvido - já estão mais escassos) após passado  $1/\gamma$  dias para o ser humano e  $1/\mu_V$  para o mosquito, podemos assumir que não haverá novos casos. O lema a seguir fornece o limiar pretendido para definir se uma doença têm capacidade de existir em uma comunidade de tamanho fixo  $N_0$  com população de mosquitos também fixa dada por  $\frac{\mu_V}{A}$ .

A curva epidêmica  $j(t)$  com destaque para seus mínimos é dada a seguir que estão dispostos em ordem crescente como vemos na Figura 44.

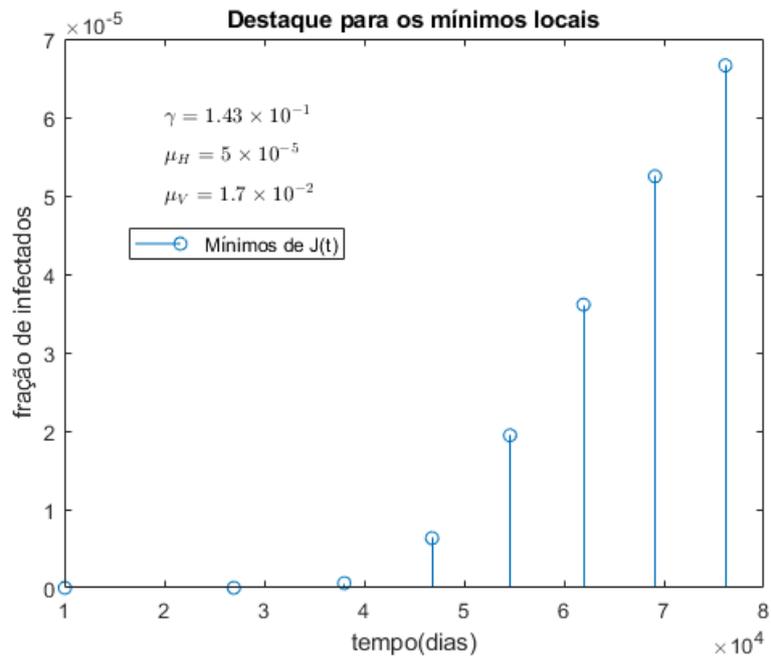


Figura 44 - O mínimos de  $J(t)$  dispostos em ordem crescente.

Na Figura 45, postamos o gráfico  $j(t)$  e os mínimos destacados nas bases. Os mínimos de  $j(t)$  estão em ordem crescente e isso facilita bastante exibir o mínimo global.

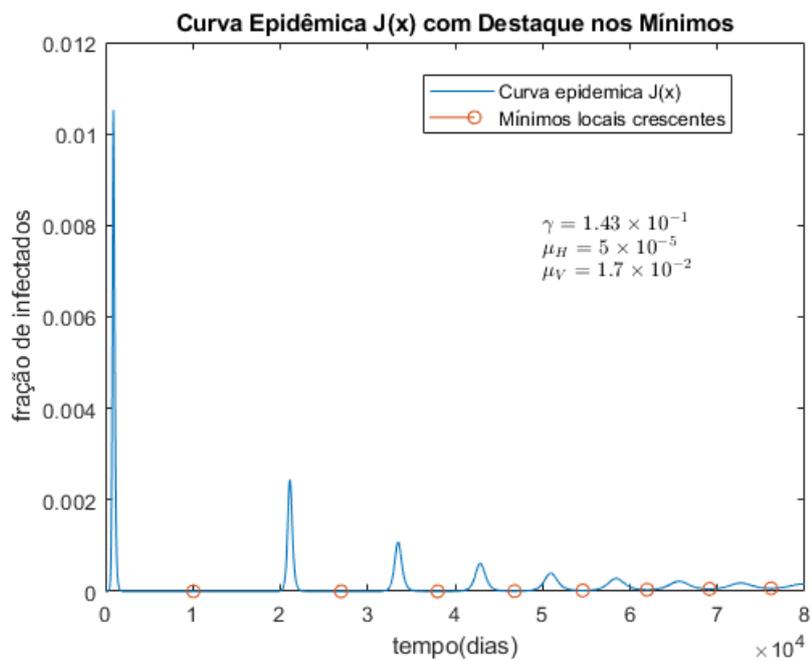


Figura 45 - O mínimos de  $J(t)$  dispostos em ordem crescente.

**Lema 4.3.** Sejam  $y(t)$  e  $j(t)$  as funções determinadas pelo modelo 4.18. Se  $y'(t^*) < 0, j'(t^*) < 0$  e

$$y(t) = \frac{1}{N_0} \times \exp\left(\frac{-(\gamma + u_H)}{\gamma}\right) \quad \text{e} \quad j(t) = \frac{u_V}{A} \times e^{-1},$$

então essas funções satisfariam  $y\left(t - \frac{1}{\gamma}\right) \leq 1/N_0$  e  $j\left(t - \frac{1}{u_V}\right) \leq u_V/A$ .

*Demonstração.* Este lema é uma estimativa do valor de  $y(t)$  e  $j(t)$  em determinadas condições. Se temos que

$$y'(t) = \beta s j - (u + \gamma)y > -(u + \gamma)y,$$

então supondo que no ponto  $t^* - \Delta t$  vale que  $y(t^* - \Delta t) = \frac{1}{N}$ . Além disso, teremos que

$$y'(t) \geq -(u + \gamma)y, \quad y(t^* - \Delta t) = \frac{1}{N_0} \Rightarrow y(t - t^* + \Delta t) \geq \frac{1}{N_0} e^{-(u+\gamma)(t-t^*-\Delta t)}$$

Nessas condições, fazendo  $\Delta t = \frac{1}{\gamma}$  e  $t = t^*$ , obteremos

$$y(1/\gamma) \geq \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u + \gamma}{\gamma}\right).$$

De forma análoga, temos que se para  $j(t)$  se  $j(t^* - \Delta t) = \frac{u_V}{A} e^{-1}$ , então

$$j'(t) = -u_V j \quad \Rightarrow \quad j(1/u_V) = \frac{u_V}{A} e^{-1}$$

□

A limitação anterior é importante, porque não temos condições de iniciar com a condição inicial  $s(0) = 1 - \frac{1}{N_0}, y(0) = \frac{1}{N_0}, j(0) = 0$  e exigir que  $y(t) \geq 0$ . Já em um primeiro momento  $y'(0) < 0$  e isto implica que  $y(0)$  é um máximo local. Isto complica bastante nosso trabalho, mas é possível fazer algumas limitações da região, mas é possível deixar a condição de perpetuação tão afinada quanto se deseje.

**Lema 4.4.** A função  $f(\gamma) = \frac{1}{N} \exp\left(-\frac{u + \gamma}{\gamma}\right)$  é decrescente.

*Demonstração.* Basta verificar que a derivada de  $f(\gamma)$  é estritamente negativa

$$f'(\gamma) = -\frac{1}{N} \exp\left(-\frac{u_H + \gamma}{\gamma}\right) \frac{u_H + \gamma}{\gamma}$$

□

Então no intervalo  $[\gamma_1, \gamma_2]$  o menor valor que a função assume é definido em  $f(\gamma_2)$ . Além disso, com  $y(0) = \frac{1}{N_0}$  é um máximo local, temos que definir um limiar um pouco abaixo dado por  $\frac{u\gamma}{A}e^{-1}$ . Convém dizer que esta condição é suficiente para garantir a exclusão, mas não necessária.

Primeiramente, vamos esboçar visualizações do conjunto onde  $N_H(\beta, \gamma)$  implica em  $y(t) > \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u+\gamma}{\gamma}\right)$  dado por

$$\Omega_H = \left\{ (\beta, \gamma) \in \mathbb{R}^2 : N_H(\beta, \gamma) < \frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u+\gamma}{\gamma}\right) \right\}.$$

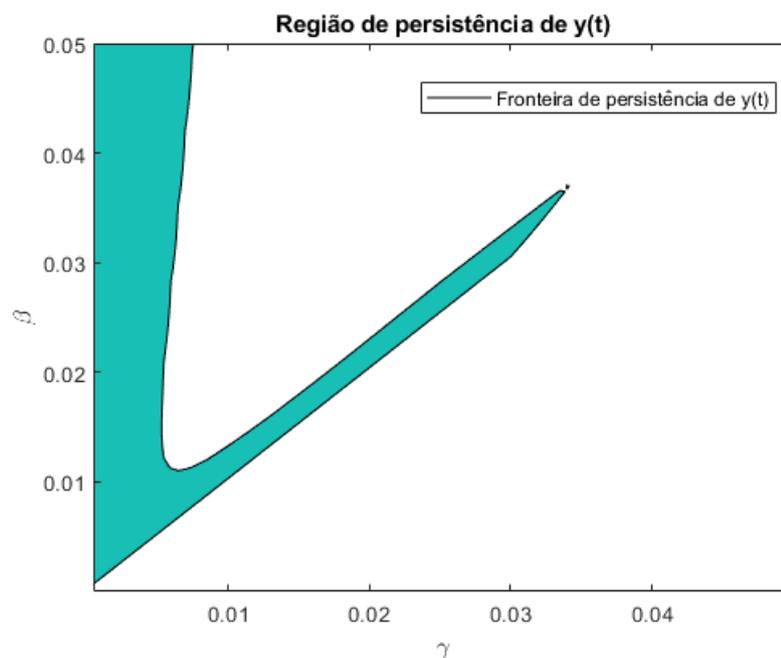


Figura 46 - Região  $\Omega_H$  de persistência de  $y(t)$

A superfície de cuja a região foi obtida é exibida na Figura 47 a seguir. Observe a superfície têm mínimo global sempre abaixo de  $10^{-6}$ . Há um vão onde o mínimo de  $y(t)$  cai de forma mais íngreme.

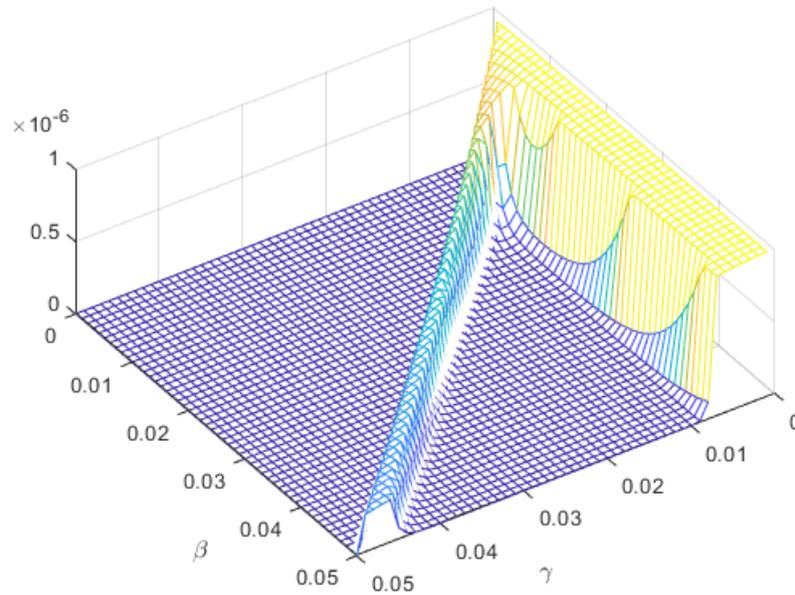


Figura 47 - Superfície de  $y(t)$ .

A Figura 48 exibe uma região amarela onde garantimos sempre mais que um infectado em média para  $y(t)$ . A faixa extra em roxo exibe a margem até onde seria possível a doença sobreviver. Estar fora das faixas é suficiente para garantirmos a exclusão da doença após o primeiro surto. Fazemos isto a partir da superfície  $N_V(\beta, \gamma)$  que determina o conjunto

$$\Omega_V = \{(\beta, \gamma) \in \mathbb{R}^2 : N_V(\beta, \gamma) < \frac{u_V}{A} e^{-1}\}.$$

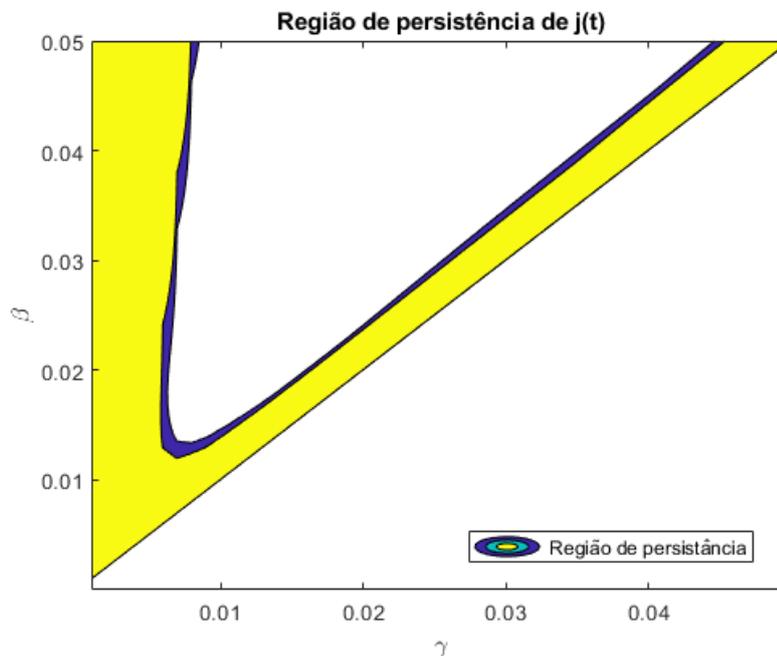


Figura 48 - Região  $\Omega_V$  de persistência de  $j(t)$

Nos nossos exemplos de superfícies, consideramos  $N_0 = 10^6$ ,  $A = N_0/60$  e  $c = u_V = \frac{1}{60}$  por uma questão de simplicidade.

Decidimos sobre a exclusão ou não de uma doença em uma comunidade, se o modelo aponta para a exclusão concomitante de casos de infectados entre os humanos e os mosquitos. Em termos de conjuntos, a nossa região de interesse é dada por  $\Omega_H \cup \Omega_V$  onde jamais teremos menos que um elemento infectado ao mesmo tempo para cada classe de indivíduos.

#### 4.8 Ação do Controle Vetorial sobre os Mínimos

Estamos assumindo a hipótese que o ‘fade out’ pode agir excluindo patógenos ou uma das cepas de um patógeno quando esta não for adaptada o suficiente para permanecer na comunidade. O indicativo de que uma doença poderá ser excluída pelo ‘fade out’ é o número mínimo se torna muito pequeno.

Ao efetuar tentativas de controle dos vetores de uma doença, temos duas possíveis abordagens.

- (a) Podemos reduzir a taxa de recrutamento ao diminuir os recursos reprodutivos, ou seja, diminuindo as opções onde os mosquitos podem depositar seus ovos.
- (b) Podemos aumentar a taxa de mortalidade do mosquito. Dito de outra forma, podemos

reduzir a expectativa de vida do inseto com o uso de inseticidas, armadilhas e larvicidas, entre outras medidas.

Para obter o gráfico 45, usamos a população humana fixa  $N_0 = 10^5$ ,  $\mu_H = 5 \times 10^{-5}$ ,  $\beta_V = \beta_H = 9 \times 10^{-2}$ . Além disso,  $A \in [2 \times 10^3, 2 \times 10^5]$  e  $\mu_V$  com determinado no gráfico. Este gráfico mostra como agem essas medidas sobre o mínimo de casos da doença. O ‘fade out’ neste gráfico é representado pela linha preta tracejada, sendo que esta demarca para quais valores de  $A$  a doença com  $\mu_V$  fixo terá menos que um infectado no mínimo.

Podemos notar que o aumento da taxa de mortalidade põe uma região maior do gráfico sob a ação do ‘fade out’. Em outras palavras, o inseticida seria capaz em alguns casos de colaborar com a extinção da doença na comunidades. Entretanto não estamos considerando fatores como o custo da diminuição da expectativa de vida do mosquito ou mesmo o desenvolvimento de resistência por parte dos mosquitos.

Fica claro também que a diminuição da taxa de recrutamento  $A$  também poderia ajudar na exclusão ao menos temporária da doença.

No fim, podemos afirmar que medidas conjuntas com o uso do inseticida mais a eliminação de criadouros ou medidas que diminuam a taxa de fecundidade dos artrópodes têm potencial de excluir os casos na população. Mas não entramos no aspecto do custo para tornar a exclusão da doença possível.

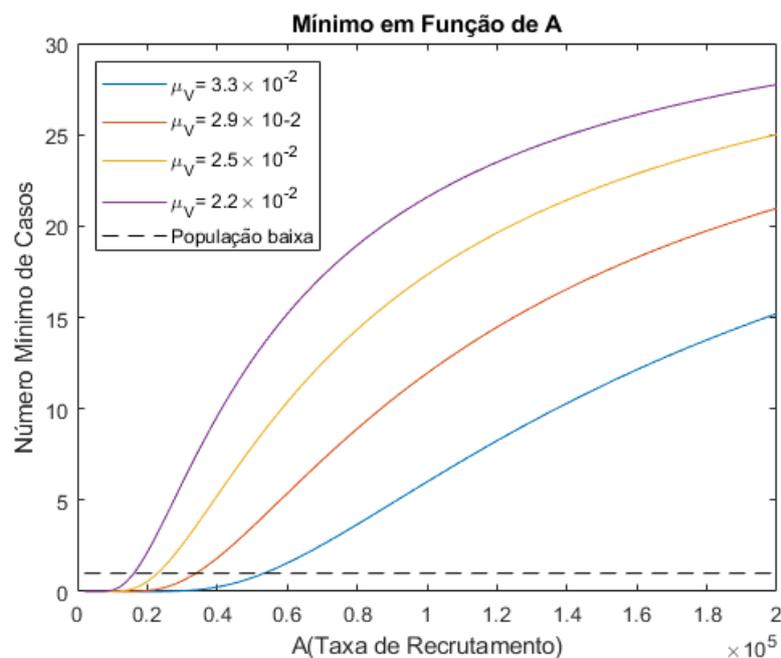


Figura 49 - Mínimo variando com a taxa de recrutamento e o tempo de vida do mosquito

Na seleção de cepas pelo efeito Allee ou ‘fade out’, precisamos comparar o que acontece quando duas cepas competem pelo mesmo recurso. Para isto, obteremos gráficos de duas cepas com o mesmo número reprodutivo inicialmente e variamos as formas de controle (limitando  $A$  ou aumentando  $\mu_V$ ) para que possamos observar o efeito sobre a competição.

Iniciamos a análise do gráfico 46 onde mantivemos o  $b, \beta_V, \beta_H, \mu_V$  e  $\mu_H$  constantes. Enquanto isto os coeficientes a seguir variavam

$$b = b\beta_H \frac{A/\mu_V}{N_H + m} \quad \text{e} \quad c = b\beta_V \frac{N_H}{N_H + m}$$

de modo a manter o número reprodutivo. Neste caso, ao variarmos  $A$ , estamos variando o parâmetro  $b$  de cada cepa. Desta forma, se iniciamos com os mesmos números reprodutivos em cada cepa, os parâmetros se alterarão sem implicar mudança nos números reprodutivos.

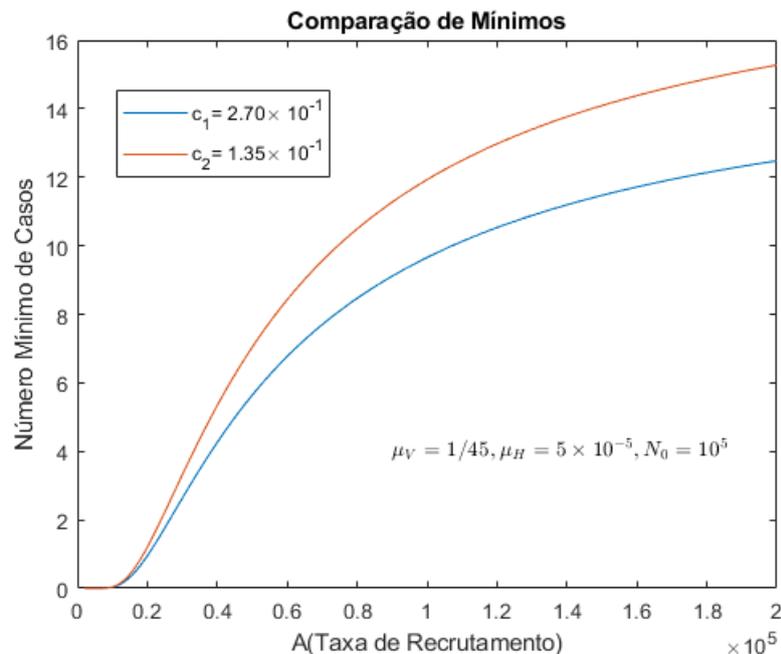


Figura 51 - Comparação de cepas com mesmo  $R_0$  onde variamos  $A$ .

Pela Figura anterior, a cepa de maior parâmetro  $b_i$  tem uma ligeira vantagem competitiva se considerarmos os mínimos globais e o ‘fade out’. Isto caracteriza o  $b_i$  como um parâmetro relevante na seleção natural de cepas.

## 5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O primeiro capítulo trata-se de uma revisão do conteúdo, seguido de uma extensão dos resultados para  $n$  cepas virais. Para discutir os resultados do terceiro capítulo, é necessário por em contra ponto os resultados do modelo clássico que, em geral, apontam para prevalência do número reprodutivo básico sem considerar em momento nenhum o desgaste dos suscetíveis. Estas generalizações contribuem para formalização da validade do princípio da competição exclusiva nos modelos clássicos e para a consagração do número reprodutivo básico como balizador de quem vence a competição entre as cepas.

Observamos em particular que, segundo o modelo com mutação, os casos mais frequentes, nem sempre são os casos com maior número reprodutivo básico e se consideramos a limitação do tamanho da população poderíamos retirar a cepa mais forte e ‘mantenedora’ da doença da população.

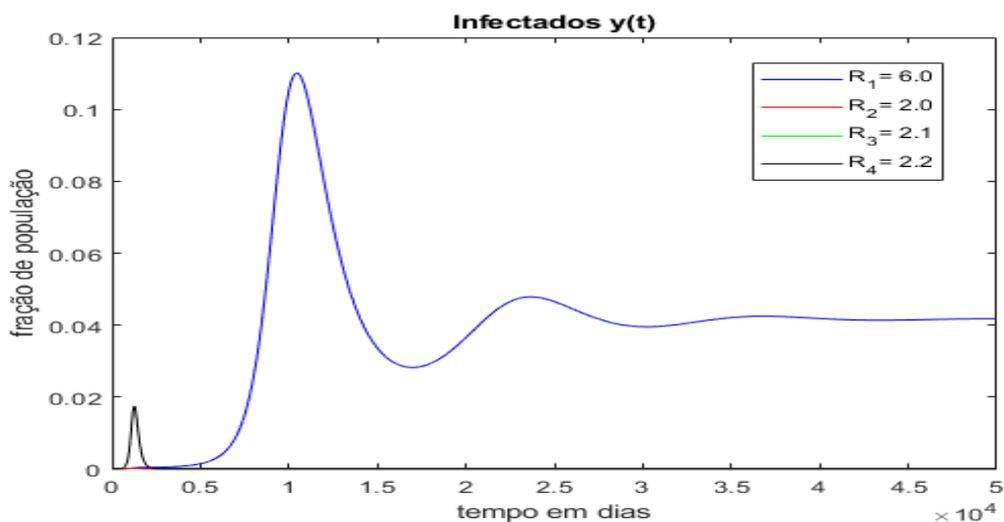


Figura 52 - Seleção de cepas virais por efeitos de escala

Em oposição a figura acima, quando há mutação os valores da cepa de maior número reprodutivo tendem a se tornarem relativamente menores.

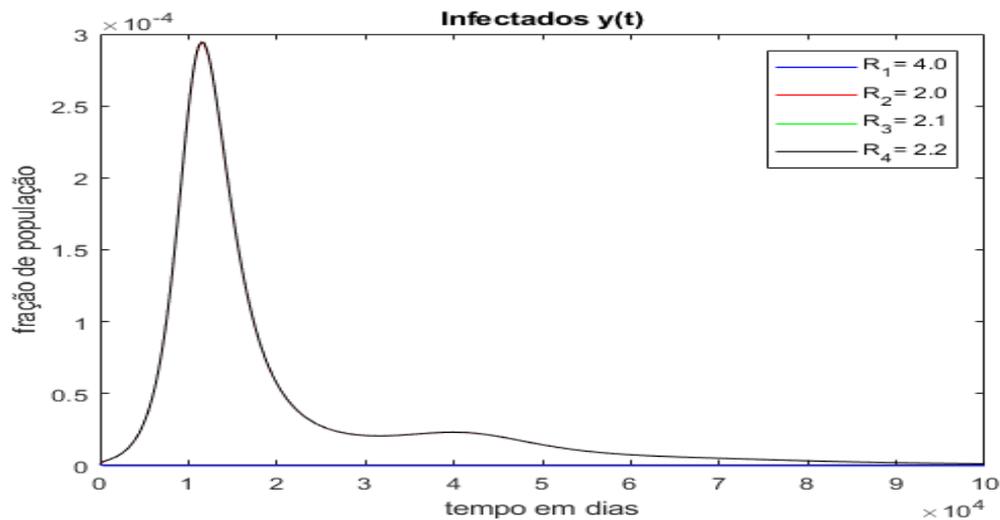


Figura 53 - Seleção de cepas menos adaptas por efeito de escala

A figura expõe a necessidade de considerarmos o tamanho da população que a princípio não influencia no modelo determinístico clássico. Inclusive é perceptível que as cepas mais fracas podem ser bem mais frequentes.

No segundo capítulo, iniciamos discutindo o modelo clássico de uma doença com apenas um patógeno e mostrando a implicação deste modelo para a convergência assintótica para um equilíbrio a longo prazo. E ampliamos o modelo original de duas formas alternativas. Um dos modelos admite que os mosquitos podem se contaminar com apenas uma das cepas na comunidade, enquanto o outro assume que a contaminação do mosquito é um retrato do nível de contaminação dos humanos na comunidade. A dominação da comunidade pela cepa dependerá, a princípio, do parâmetro epidemiológico  $R_0$  que é o número reprodutivo básico em ambos os casos. O primeiro caso mostra a convergência local e apresenta uma dificuldade na demonstração na convergência global. Inclusive a demonstração no caso de uma cepa só foi possível devido a dimensão do sistema de equações.

Entretanto o segundo modelo, além de mais realista, permite a conclusão da convergência global para o caso com extinção das cepas mais fracas. Embora, considerando a vantagem do segundo modelo sobre o primeiro, enxergamos vantagens nos dois modelos, podendo os dois sendo auxiliares do estudo da evolução das cepas.

No caso de duas cepas com mutação, percebe-se há uma dependência da razão  $\frac{y_1^*}{y_2^*}$  com os parâmetros de controle  $A$  e  $\mu_V$ . Isto abre as portas para estudo de controle vetorial agindo na seleção das cepas virais. Especialmente se as doenças já estejam endêmicas na comunidade

e não estejam mais suscetíveis ao fade-out epidêmico, mas ainda possam sofrer o fade-out endêmico.

Nesta seção, consideramos nos modelos os efeitos de escala. Este eram ignorados pelos pesquisadores dos modelos clássicos, mas se mostraram relevantes ao determinar se uma doença tem ou não um potencial de se manter em um ambiente de população controlada. Além disso, a consideração deste efeito resultou em varias consequências que estão mais próximas do observamos na realidade. Dentre as observações que fizemos, mostramos que não é sempre verdade que a cepa de maior número reprodutivo básico sempre apresenta vantagem competitiva frente a seus concorrentes.

Por outro lado, efeitos de periodicidade observados na natureza se demonstraram mais próximos dos nossos resultados, quando considerávamos o efeito de escala.

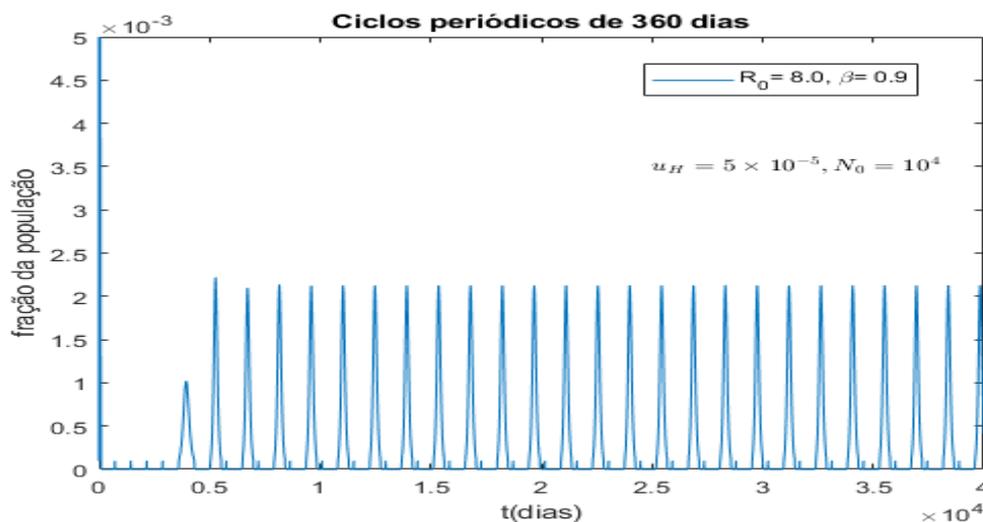


Figura 54 - Frequência de entrada de novos infectados definida por  $E_{360}(t)$ .

Além disso, embora já saibamos que a extinção da doença decorra de uma vacinação suficiente, para fins econômicos a consideração do ‘fade-out’ epidêmico pode fornecer informação sobre a menor taxa de vacinação que ‘estacaria’ a epidemia no fim do primeiro surto epidêmico. Entretanto poderia também agir como seletor das cepas das doenças.

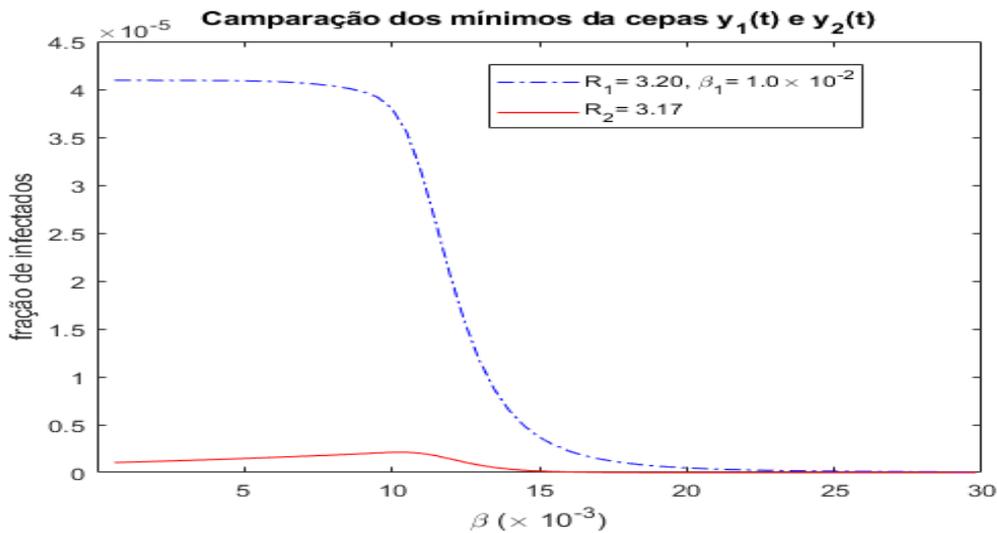


Figura 55 - Gráfico dos primeiros pontos críticos sem vacinação.

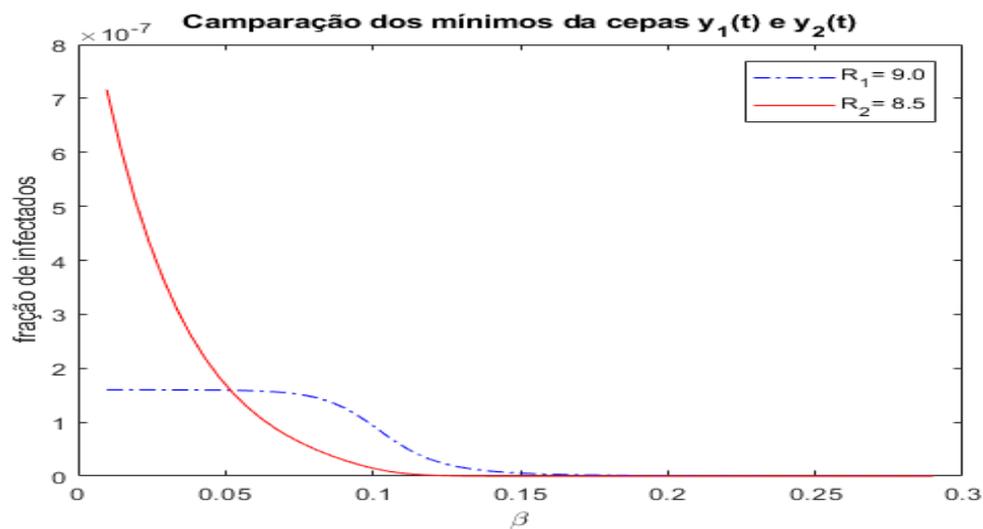


Figura 55 - Inversão de mínimos com vacinação de 10% de eficiência

A extinção da doença no caso vetorial, depende de determinarmos condições que garantam a anulação de casos. Determinamos o limiar de exclusão como sendo  $\frac{1}{N_0} \exp\left(-\frac{u+\gamma}{\gamma}\right)$  com  $N_0$  o número de pessoas no grupo.

No caso vetorial, a extinção da doença depende da exclusão simultânea dos infectados, tanto entre os infectados humanos, quanto entre os mosquitos infectados. Pudemos exibir uma região de garantia de permanência da doença onde, escolhidos os parâmetros apropriados, há uma relativa segurança de manutenção da doença a longo prazo.

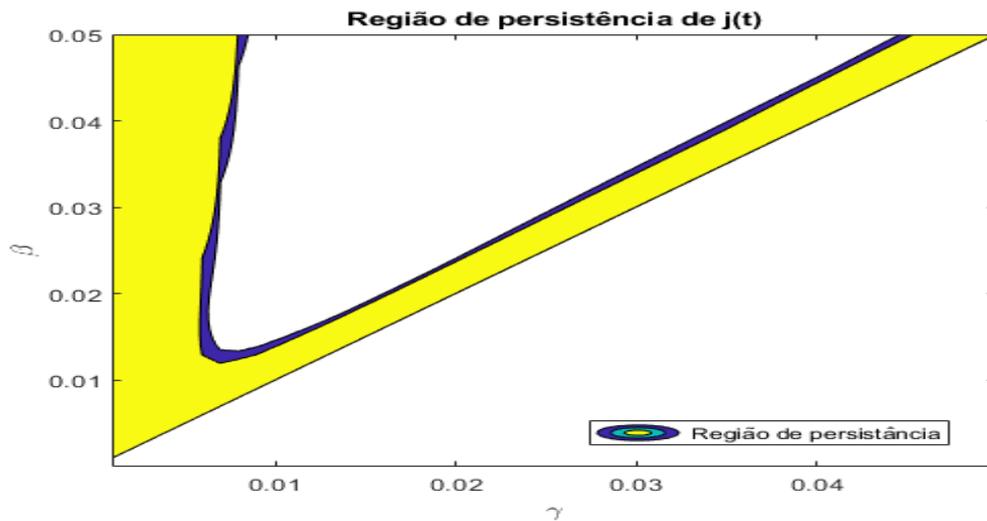


Figura 56 - região de persistência de  $j(t)$ .

Entretanto, o modelo para este tipo de doença depende de diversos fatores externos como a taxa de recrutamento da doença (natalidade dos mosquitos) e a mortalidade média deles. Estes últimos parâmetros podem ser modificados pelo controle da população de mosquitos. Mostramos assim como o controle influencia na seleção de cepas de patógenos.

## REFERÊNCIAS

- [1] ALCHON, S. A. *A pest in the land: new world epidemics in a global perspective*. UNM Press, 2003.
- [2] ALLEE, W., AND BOWEN, E. S. Studies in animal aggregations: mass protection against colloidal silver among goldfishes. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 61, 2 (1932), 185–207.
- [3] ANDERSON, R. M., MAY, R. M., AND ANDERSON, B. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*, vol. 28. Wiley Online Library, 1992.
- [4] BAILEY, N. T., ET AL. **The mathematical theory of epidemics.**
- [5] BALLARD, P., BEAN, N., AND ROSS, J. **Intervention to maximise the probability of epidemic fade-out.** *Mathematical biosciences* 293 (2017), 1–10.
- [6] BARRETO, M. L., AND TEIXEIRA, M. D. G. L. C. **Dengue no brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa.**
- [7] BARTLETT, M. The critical community size for measles in the united states. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* (1960), 37–44.
- [8] BARTLETT, M. S. Measles periodicity and community size. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* 120, 1 (1957), 48–70.
- [9] BEREC, L., ANGULO, E., AND COURCHAMP, F. Multiple allee effects and population management. *Trends in Ecology & Evolution* 22, 4 (2007), 185–191.
- [10] BONHOEFFER, S., AND NOWAK, M. A. Mutation and the evolution of virulence. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 258, 1352 (1994), 133–140.
- [11] BRAUER, F., CASTILLO-CHAVEZ, C., AND CASTILLO-CHAVEZ, C. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, vol. 40. Springer, 2001.

- [12] BRAUER, F., CASTILLO-CHAVEZ, C., AND CASTILLO-CHAVEZ, C. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, vol. 1. Springer, 2012.
- [13] BREMERMAN, H. J., AND THIEME, H. A competitive exclusion principle for pathogen virulence. *Journal of mathematical biology* 27, 2 (1989), 179–190.
- [14] CAPASSO, V., AND CAPASSO, V. *Mathematical structures of epidemic systems*, vol. 88. Springer, 1993.
- [15] CASTILLO-CHAVEZ, C., THIEME, H., ET AL. **Asymptotically autonomous epidemic models.**
- [16] COURCHAMP, F., BEREC, L., AND GASCOIGNE, J. *Allee effects in ecology and conservation*. Oxford University Press, 2008.
- [17] DALEY, D. J., AND KENDALL, D. G. Stochastic rumours. *IMA Journal of Applied Mathematics* 1, 1 (1965), 42–55.
- [18] DIAS, J. P. **Avaliação da efetividade do programa de erradicação do aedes aegypti. brasil, 1996 a 2002.**
- [19] DIEKMANN, O., HEESTERBEEK, J. A. P., AND METZ, J. A. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $r_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology* 28, 4 (1990), 365–382.
- [20] DIETZ, K. Transmission and control of arbovirus diseases. *Epidemiology* (1975), 104–121.
- [21] DIETZ, K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical methods in medical research* 2, 1 (1993), 23–41.
- [22] ESTEVA, L., AND VARGAS, C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical biosciences* 150, 2 (1998), 131–151.
- [23] FRASER, C., DONNELLY, C. A., CAUCHEMEZ, S., HANAGE, W. P., VAN KERKHOVE, M. D., HOLLINGSWORTH, T. D., GRIFFIN, J., BAGGALEY, R. F., JENKINS, H. E., LYONS, E. J., ET AL. **Pandemic potential of a strain of influenza a (h1n1): early findings.** *science* 324, 5934 (2009), 1557–1561.
- [24] GAO, L. Q., AND HETHCOTE, H. W. Disease transmission models with density-dependent demographics. *Journal of mathematical biology* 30, 7 (1992), 717–731.

- [25] GAUSE, G. The struggle for existence, williams and wilkins, baltimore, 1934. *Online:* <http://www.ggause.com/Contgau.htm> (1971).
- [26] GROOPMAN, J. The new generation of resistant infections is almost impossible to treat. *Medical Dispatch, Superbugs* (2008).
- [27] GUY, B., BARRERE, B., MALINOWSKI, C., SAVILLE, M., TEYSSOU, R., AND LANG, J. From research to phase iii: preclinical, industrial and clinical development of the sanofi pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine* 29, 42 (2011), 7229–7241.
- [28] HARDY, A., AND MAGNELLO, M. E. Statistical methods in epidemiology: Karl pearson, ronald ross, major greenwood and austin bradford hill, 1900–1945. *Sozial-und Präventivmedizin* 47, 2 (2002), 80–89.
- [29] HAYES, C., AND MONATH, T. **The arboviruses: epidemiology and ecology.** (1989).
- [30] HEESTERBEEK, J., AND DIETZ, K. The concept of  $R_0$  in epidemic theory. *Statistica Neerlandica* 50, 1 (1996), 89–110.
- [31] HETHCOTE, H. W. Qualitative analyses of communicable disease models. *Mathematical Biosciences* 28, 3-4 (1976), 335–356.
- [32] HIRSCH, M. W. Systems of differential equations which are competitive or cooperative: I. limit sets. *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 13, 2 (1982), 167–179.
- [33] IANNELLI, M., MARTCHEVA, M., AND MILNER, F. A. *Gender-structured population modeling: mathematical methods, numerics, and simulations.* SIAM, 2005.
- [34] IBRAHIM, F., TAIB, M. N., SULAIMAN, S., AND ABAS, W. W. **Dengue fever (df) and dengue haemorrhagic fever (dhf) symptoms analysis from an expert system perspective.** In *Multi Topic Conference, 2001. IEEE INMIC 2001. Technology for the 21st Century. Proceedings. IEEE International* (2001), IEEE, pp. 212–215.
- [35] JONES, W. **Translation of hippocrates’ air, waters and places,** 1923.
- [36] JOUSSET, F.-X. Geographic aedes aegypti strains and dengue-2 virus: susceptibility, ability to transmit to vertebrate and transovarial transmission. In *Annales de l’Institut Pasteur/Virologie* (1981), vol. 132, Elsevier, pp. 357–370.

- [37] KOROBENIKOV, A., AND WAKE, G. C. Lyapunov functions and global stability for sir, sirs, and sis epidemiological models. *Applied Mathematics Letters* 15, 8 (2002), 955–960.
- [38] LA SALLE, J., AND LEFSCHETZ, S. *Stability by Liapunov's Direct Method with Applications by Joseph L Salle and Solomon Lefschetz*, vol. 4. Elsevier, 2012.
- [39] LAST, J. M., ABRAMSON, J. H., AND FREIDMAN, G. D. *A dictionary of epidemiology*, vol. 4. Oxford university press New York, 2001.
- [40] LI, M. Y., AND MULDOWNNEY, J. S. Global stability for the seir model in epidemiology. *Mathematical biosciences* 125, 2 (1995), 155–164.
- [41] MACKINNON, M. J., AND READ, A. F. Virulence in malaria: an evolutionary viewpoint. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 359, 1446 (2004), 965–986.
- [42] MAHY, B. W., AND VAN REGENMORTEL, M. H. *Desk encyclopedia of human and medical virology*. Academic Press, 2010.
- [43] MALTHUS, T. R. *An essay on the principle of population: or, A view of its past and present effects on human happiness*. Reeves & Turner, 1888.
- [44] MARTCHEVA, M. *Introduction to Mathematical Epidemiology*, vol. 61. Springer, 2015.
- [45] MEERSON, B., AND SASOROV, P. V. Wkb theory of epidemic fade-out in stochastic populations. *Phys. Rev. E* 80 (Oct 2009), 041130.
- [46] MIDEO, N., ALIZON, S., AND DAY, T. Linking within-and between-host dynamics in the evolutionary epidemiology of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution* 23, 9 (2008), 511–517.
- [47] MOLLISON, D., ET AL. The rate of spatial propagation of simple epidemics. In *Proceedings of the Sixth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 3: Probability Theory* (1972), The Regents of the University of California.
- [48] MONATH, T. P. **Treatment of yellow fever**. *Antiviral research* 78, 1 (2008), 116–124.
- [49] NUTTER, F. W. Understanding the interrelationships between botanical, human, and veterinary epidemiology: the ys and rs of it all. *Ecosystem Health* 5, 3 (1999), 131–140.
- [50] NUTTON, V. **The reception of fracastoro's theory of contagion: the seed that fell among thorns?** *Osiris* 6 (1990), 196–234.

- [51] PAUL, R., LAFOND, T., MÜLLER-GRAF, C., NITHIUTHAI, S., BREY, P., AND KOELLA, J. Experimental evaluation of the relationship between lethal or non-lethal virulence and transmission success in malaria parasite infections. *BMC Evolutionary Biology* 4, 1 (2004), 30.
- [52] POZOS, R. Á., RANGEL, D. Z., ET AL. Revisión histórica sobre la epidemiología matemática. *PADI Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI* 5, 8 (2017).
- [53] RANJIT, S., AND KISSOON, N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine* 12, 1 (2011), 90–100.
- [54] ROSS, R. Notes on the parasites of mosquitoes found in india between 1895 and 1899. *Epidemiology & Infection* 6, 2 (1906), 101–108.
- [55] ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S., LASH, T. L., ET AL. **Modern epidemiology.**
- [56] RYAN, K. J., AND RAY, C. G. **Medical microbiology.** *McGraw Hill* 4 (2004), 370.
- [57] SAUNDERS, I. Epidemics in competition. *Journal of mathematical biology* 11, 3 (1981), 311–318.
- [58] SMITH, H. L. Systems of ordinary differential equations which generate an order preserving flow. a survey of results. *SIAM review* 30, 1 (1988), 87–113.
- [59] STEPHENS, P. A., SUTHERLAND, W. J., AND FRECKLETON, R. P. **What is the allee effect?** *Oikos* (1999), 185–190.
- [60] TEWA, J. J., DIMI, J. L., AND BOWONG, S. **Lyapunov functions for a dengue disease transmission model.** *Chaos, Solitons & Fractals* 39, 2 (2009), 936–941.