



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

JOSÉ MARQUES NETO

Análise de Modelos Epidemiológicos e Evolução

Recife

2022

JOSÉ MARQUES NETO

Análise de Modelos Epidemiológicos e Evolução

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-graduação em Matemática do Departamento de Matemática da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Matemática em 25 de fevereiro de 2022.

Área de Concentração: Análise

Orientador: César Augusto Rodrigues Castilho

Recife

2022

Catálogo na fonte
Bibliotecária Monick Raquel Silvestre da S. Portes, CRB4-1217

M357a Marques Neto, José
Análise de modelos epidemiológicos e evolução / José Marques Neto. –
2022.
44 f.: il., fig., tab.

Orientador: César Augusto Rodrigues Castilho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN,
Matemática, Recife, 2022.

Inclui referências.

1. Análise. 2. Biomatemática. 3. Epidemiologia I. Castilho, César Augusto
Rodrigues (orientador). II. Título.

515 CDD (23. ed.) UFPE - CCEN 2022-131

JOSÉ MARQUES NETO

ANÁLISE DE MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS E EVOLUÇÃO

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

Aprovada em: 25/02/2022

BANCA EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. João Antonio Miranda Gondim (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram de alguma para esse trabalho, pois não o fiz sozinho. Sua execução só foi possível devido aos professores César Castilho e João Gondim, que se dispuseram a me acompanhar com diversas reuniões, mesmo que não tivéssemos as melhores condições de fazer, devido à pandemia. César aceitou me orientar e providenciou textos para serem estudados, assim como também me instruiu na matemática. João estava sempre presente, me acompanhando semanalmente - ou até diariamente - como um coorientador (seu nome poderia ter ficado aqui como um executor dessa função). Larissa e Rúben estavam na mesma função que eu e sua participação também foi fundamental para a concretização do trabalho.

Meus agradecimentos também vão a outras pessoas do Dmat da UFPE, colegas de curso - destacando Hugo - e diversos professores envolvidos na minha formação: Henrique Vítório, Miguel Loayza e Felipe Wergete; esse último participando inclusive da banca de avaliação deste trabalho.

Durante o período no mestrado fui bolsista ora CAPES, ora CNPq; meus agradecimentos a essas instituições que tornaram possível minha dedicação ao estudo.

A outras pessoas que não foram mencionadas acima.

RESUMO

A Biomatemática tem a biologia como objeto de estudo através de modelagem e técnicas matemáticas. Conquanto a matemática como ciência humana já tenha surgido de forma aplicada, a humanidade só começou a usá-la para estudar as ciências da vida na idade moderna, com Fibonacci. Desde então, tivemos um aumento significativo do conhecimento dessa área, de modo que hoje podemos estudar evolução, epidemias, demografia e ecologia usando a ciência dos números. O estudo da evolução biológica pode ser feito, por exemplo, através de modelos que usam genética das populações ou através da análise da invasão de um gene mutante a uma população em equilíbrio genético. Epidemias podem ser estudadas fazendo-se uso dos modelos compartimentados que usam as letras S, E, I ou R, só apresentados à humanidade no século XX. Esses modelos ganharam muito destaque com a descoberta do Vírus da Imunodeficiência humana (HIV, na sigla em inglês) e na pandemia de COVID-19 iniciada em 2020, sendo fundamentais para a elaboração de políticas públicas para o controle dessas doenças. Atualmente podemos não só estudar doenças infectocontagiosas com os modelos compartimentados, mas também a incidência de infarto, diabetes e outras doenças crônicas. Este texto tem como objetivo apresentar alguns modelos populacionais, demográficos, epidemiológicos e evolucionários em biomatemática. Os modelos populacionais exponencial e logístico são apresentados e, em seguida, aplicados à genética de populações. Dinâmicas evolucionárias são previstas nessa monografia através de modelos de análise da invasão. Por fim, a genética de populações é aplicada a um modelo epidemiológico compartimentado com o fim de prever tendências na evolução parasitária.

Palavras-chaves: biomatemática; epidemiologia; evolução; demografia.

ABSTRACT

Biomathematics has biology as an object of study through modeling and mathematical techniques. Although mathematics as a human science has already emerged in an applied form, humanity only began to use it to study the life sciences in the modern age, with Fibonacci. Since then, we have had a significant increase in knowledge in this area, so that today we can study evolution, epidemics, demography and ecology using the science of numbers. The study of biological evolution can be done, for example, through models that use population genetics or through the analysis of the invasion of a mutant gene to a population in genetic equilibrium. Epidemics can be studied using compartmentalized models that use the letters S, E, I or R, only presented to humanity in the twentieth century. These models gained much prominence with the discovery of the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and the COVID-19 pandemic that began in 2020, being fundamental for the elaboration of public policies to control these diseases. Currently, we can not only study infectious diseases with compartmentalized models, but also the incidence of heart attack, diabetes and other chronic diseases. This text aims to present some population, demographic, epidemiological and evolutionary models in biomathematics. The Exponential and Logistic regression population models are presented and then applied to population genetics. Evolutionary dynamics are planned in this monograph through equilibrium invasion models. Finally, population genetics is applied to a compartmentalized epidemiological model in order to predict parasitic evolution.

Keywords: biomathematics; epidemiology; evolution; demography.

LISTA DE FIGURAS

<p>Figura 1 – Gráficos dos Modelos Exponenciais para $b = 2$ e $d = 0,6$ e $n(0) = 10$. Observe como o crescimento quando considerado o modelo exponencial é bem mais rápido no caso contínuo que no discreto.</p>	14
<p>Figura 2 – Gráficos dos Modelos Logísticos para $r_d = 1,7$, $K = 10^3$ e $n(0) = 10$. . . .</p>	16
<p>Figura 3 – Genética das populações aplicada ao Modelo Exponencial. No instante inicial a proporção do Alelo A era de $0,7$; já a do Alelo a, $0,3$. Em ambos os gráficos, $\begin{bmatrix} b_A & b_a \\ d_A & d_a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 & 2 \\ 0,7 & 0,5 \end{bmatrix}$.</p>	21
<p>Figura 4 – Simulação do Modelo SIS descrito pelas equações (2.19). As constantes consideradas são $\theta = 2 \times 10^4$, $\beta = 10^{-3}$, $\mu = \frac{1}{50}$, $\nu = 18,25$ e $\gamma = 73$. A população de 10^6 indivíduos estava livre da doença até o instante $t = 1$, quando um indivíduo infectado chegou e rapidamente contagiou a população.</p>	24
<p>Figura 5 – Representação dos locais de desenvolvimento. Os pontos amarelos representam os descendentes do pelo indivíduo representado pelo ponto vermelho (o mutante original) que morreram durante a migração; os azuis, os que não morreram durante a dispersão. Agora, esses últimos competirão em busca da sobrevivência e fixação nos locais. Consideramos $n = 41$, $d_m = \frac{35}{41}$, $c = \frac{12}{35}$.</p>	26
<p>Figura 6 – Gráficos representam os fatores reprodutivos (menos 1) de mutações em função do valor de sua taxa de dispersão. O gráfico azul considera $d = 1/2$; o vermelho $d = 2/3$; e verde, $d = 3/4$. Em todos, $c = 1/2$.</p>	30
<p>Figura 7 – Simulações das Dinâmicas Epidemiológica e Evolucionária. Cepas 2 e 3 (em vermelho e amarelo, respectivamente) invadem uma situação de equilíbrio da Cepa 1 (em azul). Os parâmetros são dados pela Tabela 1.</p>	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Parâmetros	38
---------------------------------	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	MODELOS EM ECOLOGIA E BIOLOGIA EVOLUCIONÁRIA	12
2.1	MODELO EXPONENCIAL	12
2.2	MODELO LOGÍSTICO	15
2.3	MODELO DE GENÉTICA DAS POPULAÇÕES	17
2.4	MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS <i>SIS</i> , <i>SIR</i> E <i>SEIR</i>	22
3	ANÁLISE DE INVASÃO	25
3.1	A EVOLUÇÃO DA DISPERSÃO DE ESPÉCIES	25
3.2	ESFORÇO REPRODUTIVO	31
3.3	VIRULÊNCIA EM UM MODELO EPIDEMIOLÓGICO	33
4	MODELO SIS COM GENÉTICA DAS POPULAÇÕES	36
	REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

Desde que a matemática passou a ser estudada e utilizada pela humanidade, tem-se lançado mão de suas técnicas nos problemas concretos do cotidiano, de modo que podemos dizer que a matemática surgiu de forma aplicada entre os humanos. Apesar disso, até o décimo terceiro século da era comum, a biologia foi estudada sem o auxílio da matemática, de modo que o primeiro registro de cooperação entre as duas ciências só ocorre quando Fibonacci quantificou uma população de coelhos através de sua famosa sequência numérica. Em 1798, Thomas Malthus apresentou o modelo exponencial de crescimento de populações como uma ferramenta para justificar a causa da fome no seu trabalho republicado em (MALTHUS; GILBERT, 1999).

Neste texto, exploramos duas áreas da Biomatemática - estudo de problemas da biologia (mais especificamente, ecologia) através das ferramentas da matemática: evolução biológica e epidemiologia - o estudo dos padrões de espalhamento de uma doença em certa população. Hipócrates é considerado o pai da Epidemiologia desde que discorreu sobre a relação entre doenças e meio-ambiente (HIPPOCRATES, 1886). Conquanto temos documentadas diversas epidemias ao longo da história - inclusive na antiguidade -, John Graunt é reconhecido como o primeiro a usar matemática na ciência que investiga esses fenômenos por seu trabalho de 1663 (GRAUNT, 1977). Em 1776, Daniel Bernoulli publicou o primeiro modelo epidemiológico conhecido (BERNOULLI; BLOWER, 2004), discorrendo sobre maneiras de reduzir a mortalidade da varíola. O primeiro modelo determinístico (isto é, não probabilístico) de equações diferenciais que dividia a população em suscetíveis e infectados foi publicado por Kermack e McKendrick em 1927 (KERMACK; MCKENDRICK, 1927); neste texto, modelos dessa natureza estão presentes em cada um dos capítulos. Mais recentemente, os modelos epidemiológicos foram mais usados e reconhecidos em importância com suas aplicações para prever a dinâmica da infecção pelos vírus da AIDS - sigla em inglês para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida -, da dengue e, pós 2020, da COVID-19 durante a pandemia. Esses modelos também chegam a ser aplicados, na atualidade, a doenças crônicas (BAUSSANO I.; PLUMMER, 2014) - isto é, não transmissíveis.

Ao leitor interessado em saber mais sobre modelos epidemiológicos é feito o convite a consultar (MARTCHEVA, 2015). Um texto introdutório em português é (LÓPEZ et al., 2021). Além disso, (GONDIM, 2021) é uma boa referência para o leitor visualizar como a matemática pode ajudar a controlar uma epidemia.

No Século XX, cientistas começaram a usar ferramentas matemáticas para simular e até

prever as direções da evolução biológica, muito aprimorada desde que Charles Darwin apresentou sua versão moderna. Modelos estocásticos (baseados em probabilidades) e determinísticos foram desenvolvidos. (GANDON; DAY, 2007) e (GANDON; DAY, 2009) explora como podemos tirar conclusões de alguns desses modelos. Neste trabalho, apresentaremos alguns dos modelos em Biomatemática com consequências evolucionárias.

No segundo capítulo, são apresentados os modelos populacionais Exponencial e Logístico, aplicando genética das populações a esses, o que é uma abordagem com aplicação evolucionária. Além disso, introduzimos os modelos compartimentados - SIS, SIR e SEIR.

O capítulo seguinte explora como a Análise de Invasão pode ser usada para prever se mutações genéticas se fixam no ambiente e, conseqüentemente, permite prever se a direção natural da evolução acentuará ou reduzirá certa característica de uma espécie.

Por fim, o quarto capítulo é baseado em (DAY; GANDON, 2007) e apresenta a genética de populações aplicada a um modelo SIS, com o desenvolvimento de equações e simulações que permitem tirar conclusões sobre a evolução parasitária da doença estudada.

2 MODELOS EM ECOLOGIA E BIOLOGIA EVOLUCIONÁRIA

Este capítulo apresenta ao leitor alguns modelos matemáticos em ecologia, objeto de estudo da biomatemática.

Os dois modelos populacionais mais simples em ecologia são os modelos populacionais exponencial e logístico, visto que ambos não consideram interações com outras espécies e nem mudanças no meio ambiente, como disponibilidade de água, comida e abrigo. Apesar disso, os dois modelos são bastante úteis e descrevem bem algumas situações de particular estudo - como no caso de espécies invasoras. Nas duas primeiras seções deste capítulo, esses modelos serão apresentados. Em seguida, mostraremos como funcionam as abordagens de genética das populações. Faremos isso na terceira seção, onde aplicaremos esse tipo de abordagem ao modelo exponencial. Na quarta seção, trataremos sobre os modelos epidemiológicos, que serão fundamentais para os demais capítulos deste texto.

2.1 MODELO EXPONENCIAL

Seja $n(t)$ o número de indivíduos de uma população.

O modelo exponencial discreto consiste em supor que entre uma e outra etapa de tempo - representadas por números naturais - ocorrem nascimentos e, após todos os nascimentos, mortes. Considera-se que a fração de nascidos em relação ao número total de indivíduos antes dos nascimentos é constante igual a b . Similarmente, considera-se que a razão de mortos pelo número total de indivíduos após os nascimentos (ou seja, antes das mortes) é constante igual a d .

Assim,

$$n(t + 1) = (1 + b)(1 - d) \cdot n(t). \quad (2.1)$$

O número $R = (1 + b)(1 - d)$ é chamado Fator Reprodutivo. Um modelo de crescimento exponencial é um modelo onde $R > 1$ é constante.

Obs.: Também poderíamos ter $R < 1$, tendo como consequência um modelo populacional com decréscimo da população.

Por indução vê-se que no modelo discreto

$$n(t) = R^t \cdot n_0, \quad (2.2)$$

onde $n_0 = n(0)$.

No modelo exponencial contínuo, os nascimentos e mortes estão acontecendo a todo tempo. O modelo caracteriza-se por considerar que num período de tempo bastante pequeno Δt , a fração do número de nascimentos pelo número de indivíduos antes desse período é $\Delta t \cdot b$ e a razão entre o número de mortes pelo número de indivíduos pós-nascimentos é $\Delta t \cdot d$.

Assim,

$$\begin{aligned} \frac{dn(t)}{dt} &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{n(t + \Delta t) - n(t)}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{[(1 + \Delta t \cdot b)(1 - \Delta t \cdot d)n(t) - n(t)]}{\Delta t} \\ &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} (b - d - \Delta t \cdot b \cdot d) \cdot n(t) = (b - d) \cdot n(t). \end{aligned}$$

Ou seja,

$$\frac{dn(t)}{dt} = (b - d) \cdot n(t), \quad (2.3)$$

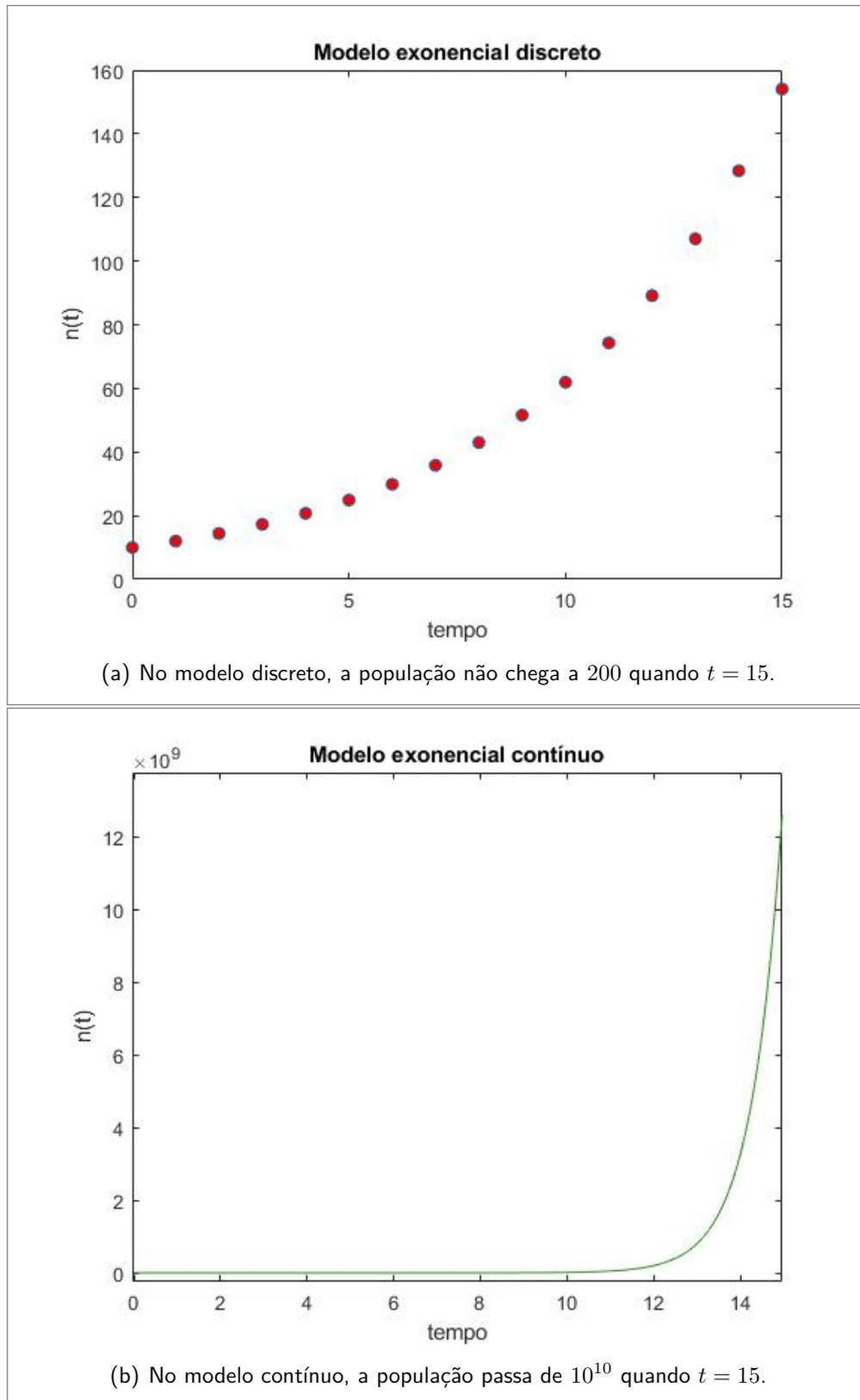
uma equação diferencial ordinária linear de fácil resolução. De fato,

$$n(t) = n_0 \cdot e^{(b-d)t}, \quad (2.4)$$

onde $n_0 = n(0)$.

Veja os gráficos dos modelos exponenciais na Figura 1.

Figura 1 – Gráficos dos Modelos Exponenciais para $b = 2$ e $d = 0,6$ e $n(0) = 10$. Observe como o crescimento quando considerado o modelo exponencial é bem mais rápido no caso contínuo que no discreto.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

2.2 MODELO LOGÍSTICO

O Modelo Logístico considera que o crescimento da população aumenta a competição intra-específica por recursos, donde o ambiente tem recursos suficientes para abrigar uma população máxima K , constante chamada 'Capacidade de Carga' - tradução do inglês para 'Carrying Capacity'.

Dessa forma, diferentemente do Exponencial, o Modelo Logístico considera que o Fator Reprodutivo $R(t)$ não é constante e é igual a 1 quando $n(t) = K$.

O modelo considera que $R(t)$ é calculado linearmente em relação a $n(t)$ e vale $(1 + r_d)$ quando não há competição por recursos - isto é, enquanto o número de indivíduos da população $n(t)$ for próximo a 0.

Obs.: r_d é chamado a 'taxa intrínseca' de crescimento da espécie no ambiente.

Daí,

$$R(t) = 1 + r_d - \frac{r_d}{K} \cdot n(t). \quad (2.5)$$

Num modelo discreto, portanto,

$$n(t+1) = n(t) \cdot R(t) = n(t) + r_d \cdot n(t) - \frac{r_d}{K} \cdot [n(t)]^2$$

e, portanto,

$$\Delta n(t) = n(t+1) - n(t) = r_d \cdot n(t) - \frac{r_d}{K} \cdot [n(t)]^2.$$

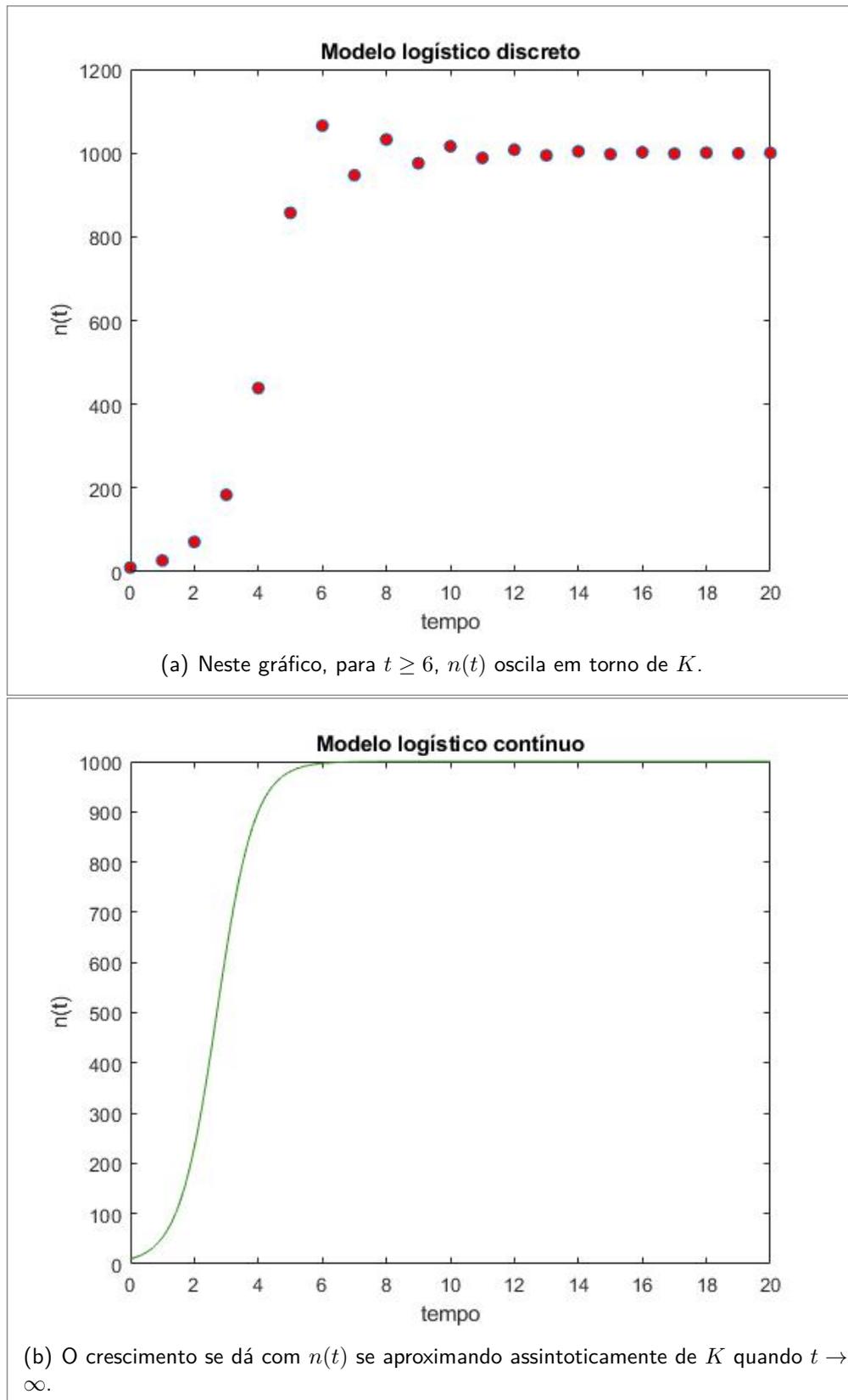
Já em um modelo contínuo, podemos escrever

$$\frac{dn(t)}{dt} = r_d \cdot n(t) - \frac{r_d}{K} \cdot [n(t)]^2. \quad (2.6)$$

Essa equação pode ser resolvida de forma explícita através do método de frações parciais; donde obtêm-se

$$n(t) = \frac{K}{C \cdot e^{-r_d t} + 1}, \quad (2.7)$$

onde $C = \frac{K}{n(0)} - 1$. Veja a Figura 2.

Figura 2 – Gráficos dos Modelos Logísticos para $r_d = 1,7$, $K = 10^3$ e $n(0) = 10$.

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

2.3 MODELO DE GENÉTICA DAS POPULAÇÕES

Os modelos apresentados na seção anterior consideram uma população heterogênea, isto é, não fazem menção a variações genéticas entre indivíduos. Os modelos de genética das populações consideram que a variação genética pode resultar, por exemplo, em um fator reprodutivo, taxa de natalidade ou taxa de mortalidade diferentes.

Modelos de genética das populações consideram as frequências alélicas dos genes, isto é, a frequência com que variantes de um gene estão presentes numa população. Modelos haploides tratam das espécies que carregam somente um alelo (variante de um gene) no código genético, enquanto modelos diploides tratam das espécies que possuem dois alelos - podendo ser distintos ou iguais - de cada gene.

“Modelos de genética das populações descrevem como variantes de um gene (alelos) mudam em frequência ao longo do tempo.” (OTTO; DAY, 2011, p. 102, tradução nossa)

Consideremos um sistema haploide no qual dois alelos competem entre si, com a população que porta cada alelo sendo descrita por um modelo exponencial, no qual a genética diferencia somente taxas de natalidade e mortalidade. A reprodução dá-se de forma assexuada com um portador de um alelo tendo descendentes com o mesmo alelo.

Assim, sejam 'A' e 'a' dois alelos no *locus* - local do código genético no qual certo gene está presente - que possuem taxas de natalidade b_A e b_a e taxas de mortalidade d_A e d_a , respectivamente.

Dessa forma, sendo $n_A(t)$ e $n_a(t)$ o número de indivíduos da população portadora dos alelos 'A' e 'a', respectivamente, por (2.1) obtemos

$$\begin{cases} n_A(t+1) = R_A \cdot n_A(t) \\ n_a(t+1) = R_a \cdot n_a(t) \end{cases}, \quad (2.8)$$

onde $R_A = (1 + b_A)(1 - d_A)$ e $R_a = (1 + b_a)(1 - d_a)$ são, respectivamente, os fatores reprodutivos dos portadores dos alelos 'A' e 'a'.

Essas equações podem ser adaptadas ao interesse da genética de populações, que não é a população absoluta, mas a frequência dos alelos. Portanto estamos interessados em calcular $p(t)$ e $q(t)$, dados por:

$$\begin{cases} p(t) = \frac{n_A(t)}{n_A(t) + n_a(t)} \\ q(t) = \frac{n_a(t)}{n_A(t) + n_a(t)} \end{cases} \quad (2.9)$$

Substituindo as equações (2.8) nas equações (2.9) calculadas no instante $t + 1$, tem-se

$$\begin{cases} p(t+1) = \frac{n_A(t+1)}{n_A(t+1) + n_a(t+1)} = \frac{R_A \cdot n_A(t)}{R_A \cdot n_A(t) + R_a \cdot n_a(t)} \\ q(t+1) = \frac{n_a(t+1)}{n_A(t+1) + n_a(t+1)} = \frac{R_a \cdot n_a(t)}{R_A \cdot n_A(t) + R_a \cdot n_a(t)} \end{cases} ; \quad (2.10)$$

de dividir por $n_A(t) + n_a(t)$ o numerador e o denominador da expressão da direita de cada uma dessas equações, resulta

$$\begin{cases} p(t+1) = \frac{R_A \cdot p(t)}{R_A \cdot p(t) + R_a \cdot q(t)} \\ q(t+1) = \frac{R_a \cdot q(t)}{R_A \cdot p(t) + R_a \cdot q(t)} \end{cases} \quad (2.11)$$

Cada uma das equações acima dependem de duas constantes: R_A e R_a . Poderíamos, entretanto dividir o lado direito da primeira equação por R_a e usar que $p(t) + q(t) \equiv 1$, donde obteríamos

$$p(t+1) = \frac{V_A \cdot p(t)}{V_A \cdot p(t) + [1 - p(t)]}, \quad (2.12)$$

onde $V_A = R_A/R_a$.

A simetria do sistema (2.11) nos permite escrever também

$$q(t+1) = \frac{V_a \cdot q(t)}{V_a \cdot q(t) + [1 - q(t)]} \quad (2.13)$$

com $V_a = R_a/R_A = V_A^{-1}$.

As equações (2.12) e (2.13) nos permitem escrever o sistema (2.11) dependendo apenas de uma constante. Uma dessas equações é suficiente para o estudo do modelo exponencial

discreto em genética das populações, já essa abordagem se interessa somente na população relativa e não nos números absolutos e a soma de p e q é identicamente igual a 1.

Desenvolvamos agora a equação correspondente à equação (2.12) para o caso contínuo. Apesar da mudança de tratamento, o sistema (2.9) permanece válido. Derivemos sua primeira equação na variável t :

$$\frac{dp(t)}{dt} = \frac{\frac{dn_A(t)}{dt} \cdot [n_A(t) + n_a(t)] - n_A(t) \cdot \left[\frac{dn_A(t)}{dt} + \frac{dn_a(t)}{dt} \right]}{[n_A(t) + n_a(t)]^2}. \quad (2.14)$$

Da equação (2.3) - referente ao modelo exponencial contínuo -, obtemos

$$\begin{aligned} \frac{dp(t)}{dt} &= \frac{(b_A - d_A) \cdot n_A(t) \cdot [n_A(t) + n_a(t)] - n_A(t) \cdot [(b_A - d_A)n_A(t) + (b_a - d_a)n_a(t)]}{[n_A(t) + n_a(t)]^2} \\ &= \frac{(b_A - d_A) \cdot n_A(t) \cdot [n_a(t)] - n_A(t) \cdot [(b_a - d_a)n_a(t)]}{[n_A(t) + n_a(t)]^2} \\ &= \frac{[(b_A - d_A) - (b_a - d_a)] \cdot n_A(t) \cdot n_a(t)}{[n_A(t) + n_a(t)]^2} \\ &= \frac{[r_A - r_a] \cdot n_A(t) \cdot n_a(t)}{[n_A(t) + n_a(t)]^2} \end{aligned}$$

com $r_A = b_A - d_A$ e $r_a = b_a - d_a$.

Usando que

$$\frac{n_A(t) \cdot n_a(t)}{[n_A(t) + n_a(t)]^2} = \frac{n_A(t)}{n_A(t) + n_a(t)} \cdot \frac{n_a(t)}{n_A(t) + n_a(t)} = p(t) \cdot q(t) = p(t) \cdot (1 - p(t)),$$

tem-se, portanto

$$\frac{dp(t)}{dt} = (r_A - r_a) \cdot p(t) \cdot (1 - p(t)). \quad (2.15)$$

E, de forma análoga,

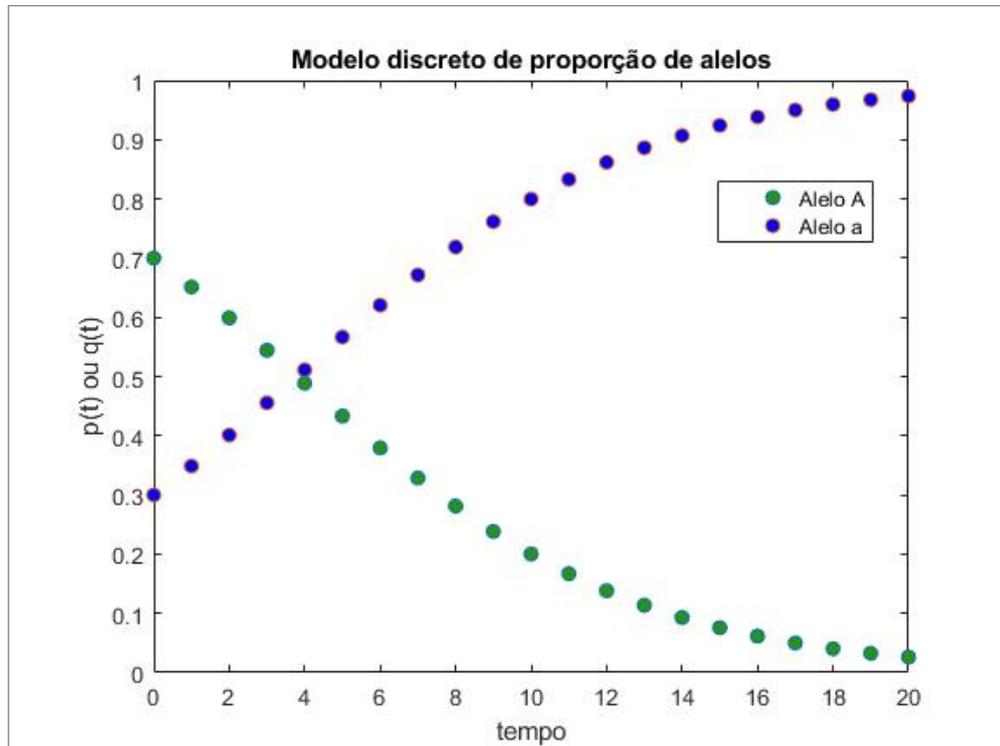
$$\frac{dq(t)}{dt} = (r_a - r_A) \cdot q(t) \cdot (1 - q(t)). \quad (2.16)$$

Resolvendo a equação (2.15) pelo método de frações parciais, obtêm-se

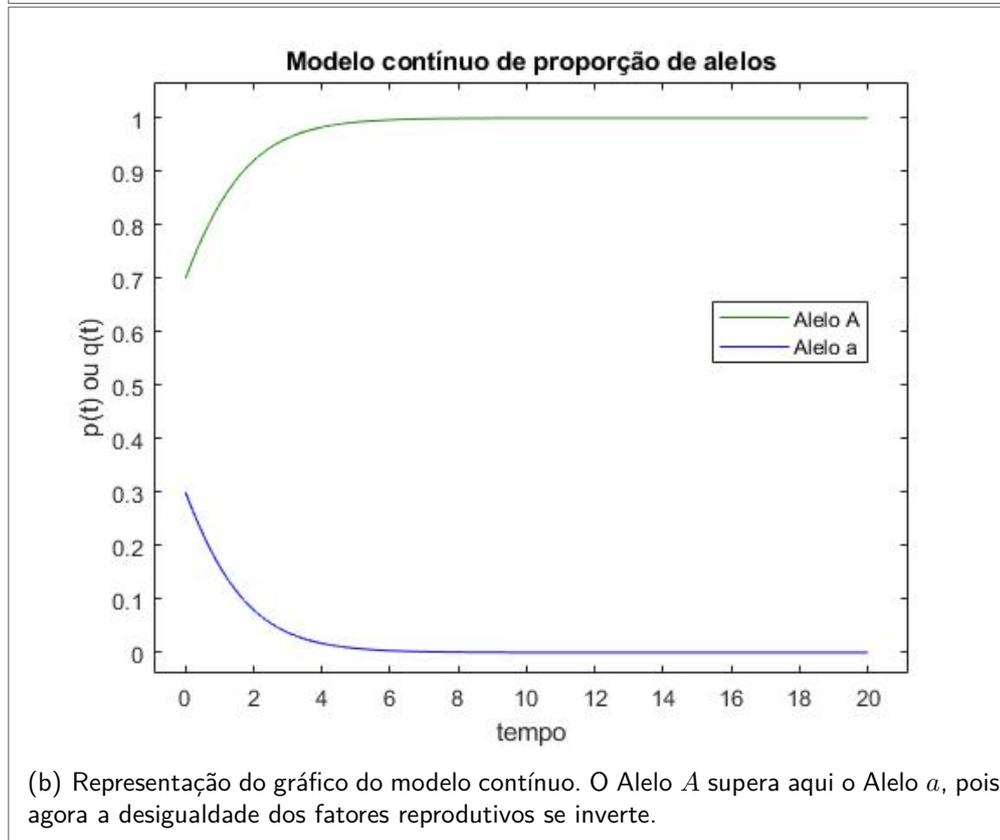
$$p(t) = \frac{1}{C \cdot e^{-(r_A - r_a) \cdot t} + 1}, \quad (2.17)$$

onde $C = \frac{1}{p(0)} - 1$.

Figura 3 – Genética das populações aplicada ao Modelo Exponencial. No instante inicial a proporção do Alelo A era de 0,7; já a do Alelo a , 0,3. Em ambos os gráficos, $\begin{bmatrix} b_A & b_a \\ d_A & d_a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 & 2 \\ 0,7 & 0,5 \end{bmatrix}$.



(a) Representação do gráfico do modelo discreto. Observe que o Alelo a acaba superando o Alelo A . Isso acontece porque o fator reprodutivo de a acaba sendo maior que o de A .



(b) Representação do gráfico do modelo contínuo. O Alelo A supera aqui o Alelo a , pois agora a desigualdade dos fatores reprodutivos se inverte.

2.4 MODELOS EPIDEMIOLÓGICOS *SIS*, *SIR* E *SEIR*

Os modelos Epidemiológicos *SIS*, *SIR* e *SEIR* tratam do espalhamento de uma certa doença em alguma população através de equações diferenciais ordinárias. Eles descrevem as taxas de variações do número de indivíduos suscetíveis (não doentes, representados pela letra *S*), expostos (os que contraíram a doença, mas ainda estão em período de incubação, ou seja, não manifestam sintomas nem transmitem a doença; são representados por *E*), infectados (que manifestam sintomas e podem transmitir a doença, denotador por *I*) e Recuperados (curados da doença e que são imunes, não podendo contraí-la; representados por *R*). Nem todas as classes *S*, *E*, *I* e *R* estão presentes em todos os modelos. As letras escritas no nome do modelo dizem quais delas estão presentes. *S*, *E*, *I* e *R* são variáveis dependentes do tempo *t*, porém a variável independente foi ocultada nas equações dos modelos abaixo.

O modelo *SIS* sem nascimentos e mortes é dado por

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \gamma \cdot I - \beta \cdot S \cdot I \\ \frac{dI}{dt} = \beta \cdot S \cdot I - \gamma \cdot I \end{cases}, \quad (2.18)$$

onde β e γ são constantes de proporcionalidades positivas, as chamadas taxas de 'transmissão' e 'recuperação', respectivamente. Quando β aumenta, a taxa dos indivíduos que eram suscetíveis e são agora contaminados também aumenta. Da mesma forma, ao γ aumentar também aumenta a quantidade de indivíduos que eram infectados e se curam, tornando-se suscetíveis. O leitor interessado em mais detalhes sobre os modelos epidemiológicos pode consultar (LÓPEZ et al., 2021), onde são expostos alguns dos significados práticos das taxas envolvidas.

Um modelo *SIS* mais fiel à realidade considera outras interações no sistema, como mortes e nascimentos. Por exemplo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta + \gamma I - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu + \nu) I \end{cases} \quad (2.19)$$

é um modelo que considera a taxa de recrutamento θ (taxa de nascimento acrescida do saldo da migração de suscetíveis), μ (a taxa de mortalidade natural, ou seja, não relacionada à doença) e ν (a virulência, ou seja, a taxa relativa à mortalidade pela infecção). Uma simulação

desse modelo pode ser vista na Figura 4.

O modelo *SIR*

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu + \nu)I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (2.20)$$

leva em conta, além de tudo tratado no modelo anterior, a imunidade adquirida pelos que se recuperaram da doença. Perceba que, nele, a taxa γ é de transferência entre I e R e não mais de I para S . Nesse modelo a imunidade adquirida pela infecção é perene. Para contornar esse problema quando estuda-se doenças com imunidade temporária, pode-se usar o modelo *SIR* com perda de imunidade - também chamado modelo *SIRS*, que lança mão de ρ , a taxa com que indivíduos deixam de ser imunes e passam a ser suscetíveis:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta + \rho R - \beta SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\gamma + \mu + \nu)I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - (\mu + \rho)R \end{cases} \quad (2.21)$$

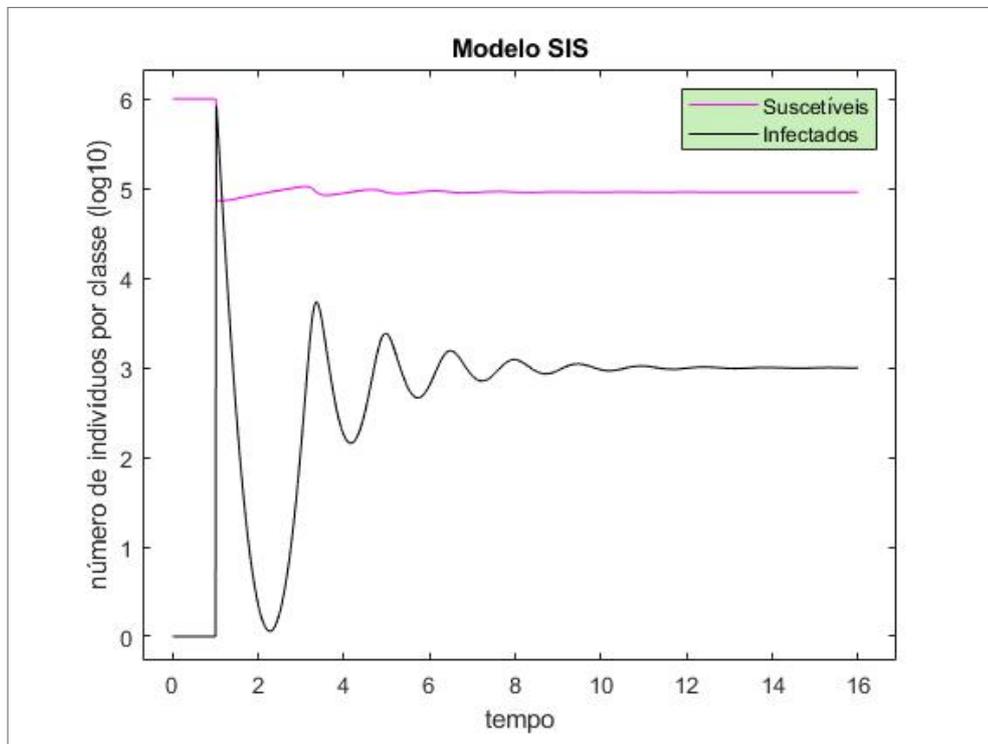
Por fim, temos o modelo *SEIR*, que difere do anterior somente porque antes de se tornar infectado, os suscetíveis passam por um período de incubação, onde são representados pela classe E . Quanto maior ψ , mais rápido os expostos se tornam infectados e menor é o período de incubação. Veja as equações do modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta + \rho R - \beta SI - \mu S \\ \frac{dE}{dt} = \beta SI - (\psi + \mu)E \\ \frac{dI}{dt} = \psi E - (\gamma + \mu + \nu)I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - (\mu + \rho)R \end{cases} \quad (2.22)$$

Podemos contabilizar o número de mortes até o instante $t = t_0$ em todos os modelos acima - com exceção do modelo (2.18) - através da expressão

$$M(t_0) = \int_0^{t_0} \nu \cdot I(t) dt. \quad (2.23)$$

Figura 4 – Simulação do Modelo *SIS* descrito pelas equações (2.19). As constantes consideradas são $\theta = 2 \times 10^4$, $\beta = 10^{-3}$, $\mu = \frac{1}{50}$, $\nu = 18,25$ e $\gamma = 73$. A população de 10^6 indivíduos estava livre da doença até o instante $t = 1$, quando um indivíduo infectado chegou e rapidamente contagiou a população.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

3 ANÁLISE DE INVASÃO

Algumas características dos seres vivos podem ser quantificadas, como reprodução, mortalidade e migração. Neste capítulo, vamos analisar se mutações que geram pequenas variações nessas quantidades se fixam ou não no ambiente.

A importância desse estudo reside no fato de que a análise de invasões é uma boa ferramenta para encontrar possíveis Estratégias Evolucionariamente Estáveis - ESS, na sigla em inglês - ou seja, os valores para os parâmetros do problema que maximizam o gradiente fitness dos residentes e minimizam essa quantidade para os mutantes, tornando aquela característica ótima e levando quaisquer outras mutações de fenótipo a desaparecerem. As ESS ainda fornecem a direção natural da evolução, pois as mutações sobreviventes serão justamente as que se aproximam da estratégia ótima.

3.1 A EVOLUÇÃO DA DISPERSÃO DE ESPÉCIES

Sendo o habitat de uma ou mais gerações anteriores, o local onde um indivíduo viveu é, geralmente, também adequado para a sobrevivência de seus descendentes. Sendo assim, por que muitas espécies tem como característica a dispersão, ou seja, que seus indivíduos migrem para locais diferentes de seus genitores mesmo com essa mudança representando um risco à vida?

Vamos responder a essa pergunta através da análise de invasão por indivíduos com diferentes taxas de dispersão.

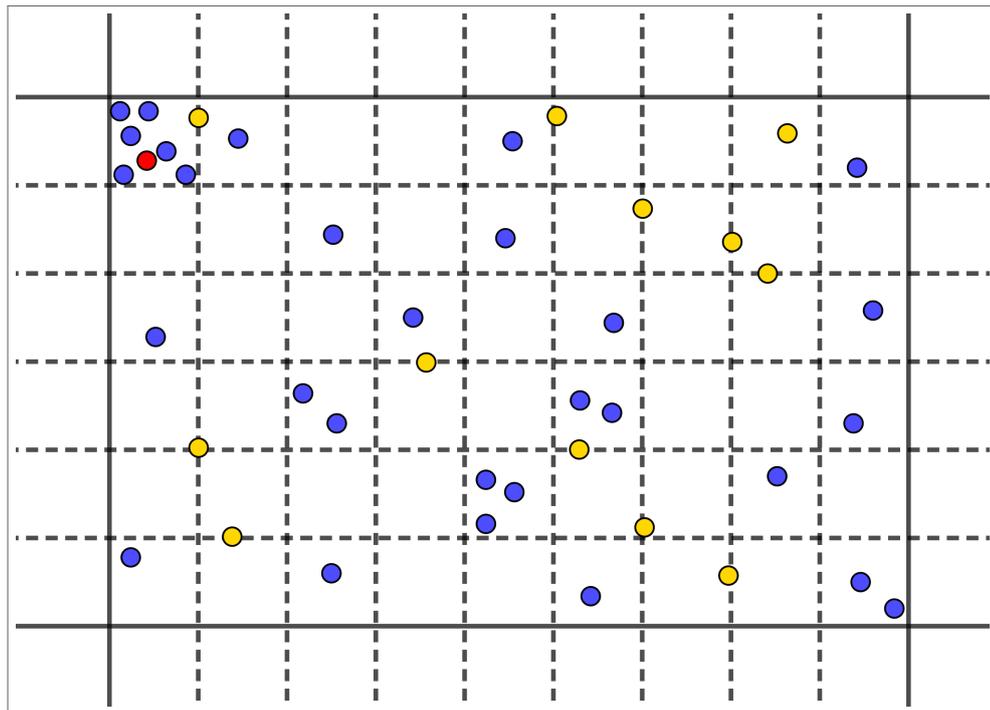
A variável do nosso interesse nesse estudo será d , a probabilidade com que a descendência de uma espécie se disperse. Usaremos essa variável para tratar dos residentes e a variável d_m - acrescida do subíndice m - para tratar dessa quantidade com respeito aos mutantes. Outra variável que levaremos em consideração será o custo de dispersão c , a probabilidade de morte durante a mudança de ambiente. Consideraremos que c é o mesmo para mutantes e residentes.

Suponhamos que a população de residentes no ambiente atingiu o equilíbrio e deduzamos, então, a equação que descreve a dinâmica da invasão do alelo mutante. Para fazer isso, consideremos que a espécie estudada seja haploide¹ e sua reprodução seja assexuada - assim, na reprodução, mutante dá origem a mutante e residente dá a origem a residente. Consideremos também que o ambiente seja dividido em S locais de desenvolvimento, com S muito grande.

¹ quando só há um alelo por gene no código genético da espécie

Cada um dos locais abriga um, e somente um, indivíduo. A cada geração, o indivíduo que está no local de desenvolvimento se reproduz, dando origem a um número n - independente de ser mutante ou residente - muito grande de descendentes. Alguns ficam e outros migram de local, de acordo com a taxa d ou d_m , respectivamente. A escolha do local de destino é aleatória. Dentre os migrantes, alguns morrem no percurso e outros sobrevivem, de acordo com o custo de dispersão c . Poderá haver mais de um indivíduo, agora, em cada local de desenvolvimento, porém somente um sobreviverá para que o ciclo recomece. Todos - sejam residentes ou mutantes - possuem a mesma probabilidade de sobrevivência na disputa pelo local. (ver Figura 5)

Figura 5 – Representação dos locais de desenvolvimento. Os pontos amarelos representam os descendentes do pelo indivíduo representado pelo ponto vermelho (o mutante original) que morreram durante a migração; os azuis, os que não morreram durante a dispersão. Agora, esses últimos competirão em busca da sobrevivência e fixação nos locais. Consideramos $n = 41$, $d_m = \frac{35}{41}$, $c = \frac{12}{35}$.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Seja $N_m(t)$ o número de indivíduos mutantes na t -ésima geração e $\lambda(d_m, d, c)$ o fator reprodutivo do mutante alelo enquanto raro. Então:

$$N_m(t + 1) = \lambda(d_m, d, c) \cdot N_m(t). \quad (3.1)$$

Dessarte, a mutação irá desaparecer quando $\lambda(d_m, d, c) < 1$ e se fixar no ambiente quando $\lambda(d_m, d, c) > 1$. Nosso objetivo, agora, é calcular esse fator reprodutivo.

Como o fator reprodutivo representa o número de descendentes bem-sucedidos (isto é, que venceram a disputa por fixação no local de desenvolvimento e, portanto, estão vivos e podem gerar novos descendentes) de um indivíduo na próxima geração, temos

$$\begin{aligned} \lambda(d_m, d, c) = & \text{(número de descendentes do mutante bem-sucedidos que não se dispersaram)} \\ & + \text{(número de descendentes do mutante bem-sucedidos que se dispersaram)}. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Calculemos essas duas quantidades desconhecidas acima:

- Número de descendentes do mutante que não se dispersam e vencem a competição pelo local: o mutante terá n descendentes. Desses, $n \cdot (1 - d_m)$ não se dispersam. Como todos os indivíduos têm a mesma probabilidade de vencerem a disputa por fixação no local, o valor esperado de descendentes não-dispersantes bem-sucedidos é $\frac{n(1 - d_m)}{N_{nd}}$, onde N_{nd} é o número de indivíduos que irão competir - juntamente com os descendentes não-dispersantes - para se fixarem no local de desenvolvimento que estava o mutante original.

N_{nd} é a soma de algumas quantidades:

- i*) 1, representando o mutante original;
- ii*) Número de descendentes do mutante que não se dispersaram: $n \cdot (1 - d_m)$, como calculado no parágrafo acima;
- iii*) Número de indivíduos que se dispersaram de outros locais, sobreviveram à dispersão e chegaram no local do mutante original. Consideraremos todos como residentes, já que no início do problema a mutação era muito rara e só havia um mutante. Assim, o número desses indivíduos será $\frac{(S - 1) \cdot n \cdot d \cdot (1 - c)}{S - 1} = n \cdot d \cdot (1 - c)$, pois há $S - 1$ locais de reprodução (sem contar o do mutante original), que gerarão $(S - 1) \cdot n$ indivíduos; desses, $(S - 1) \cdot n \cdot d$ migrarão para outros locais; $(S - 1) \cdot n \cdot d \cdot (1 - c)$ sobreviverão, tendo probabilidade $\frac{1}{S - 1}$ de chegarem no local do primeiro mutante.

Assim, $N_{nd} = 1 + n \cdot (1 - d_m) + n \cdot d \cdot (1 - c)$.

Por conseguinte,

$$\begin{aligned} & \text{(número de descendentes do mutante bem-sucedidos que não se dispersaram)} \\ &= \frac{n \cdot (1 - d_m)}{1 + n \cdot (1 - d_m) + n \cdot d \cdot (1 - c)}; \end{aligned} \quad (3.3)$$

- Número de descendentes do mutante que se dispersam e vencem a competição pelos locais: dos n descendentes, $n \cdot d_m$ se dispersam, dos quais $n \cdot d_m \cdot (1 - c)$ sobrevivem à migração e vão competir dentre N_d indivíduos para se fixarem num novo local. Assim, o valor esperado de descendentes dispersantes bem-sucedidos é $\frac{n \cdot d_m \cdot (1 - c)}{N_d}$. Calculemos N_d , que é uma soma de:

- i*) 1, relativo ao mutante descendente que chegou ao local;
- ii*) Residentes e seus descendentes que não se dispersaram, totalizando $1 + n \cdot (1 - d)$;
- iii*) Residentes que chegaram de outros locais. Como calculado anteriormente, $n \cdot d \cdot (1 - c)$;
- iv*) Outros mutantes descendentes do primeiro podem ser desconsiderados, já que esses seriam $\frac{(n \cdot d_m - 1) \cdot (1 - c)}{S - 1} \approx 0$, pois $1 \ll n \ll S$.

Logo, $N_d = 2 + n \cdot (1 - d) + n \cdot d \cdot (1 - c)$ e, portanto,

$$\begin{aligned} & \text{(número de descendentes do mutante bem-sucedidos que se dispersaram)} \\ &= \frac{n \cdot d_m \cdot (1 - c)}{2 + n \cdot (1 - d) + n \cdot d \cdot (1 - c)}. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Substituindo as equações (3.3) e (3.4) na equação (3.2), podemos voltar ao cálculo do fator reprodutivo:

$$\begin{aligned} \lambda(d_m, d, c) &= \frac{n \cdot (1 - d_m)}{1 + n \cdot (1 - d_m) + n \cdot d \cdot (1 - c)} + \frac{n \cdot d_m \cdot (1 - c)}{2 + n \cdot (1 - d) + n \cdot d \cdot (1 - c)} \\ &= \frac{1 - d_m}{\frac{1}{n} + 1 - d_m + d \cdot (1 - c)} + \frac{d_m \cdot (1 - c)}{\frac{2}{n} + 1 - d + d \cdot (1 - c)}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Por n ser muito grande (muito maior que 1), podemos escrever

$$\lambda(d_m, d, c) = \frac{1 - d_m}{(1 - d_m) + d \cdot (1 - c)} + \frac{d_m \cdot (1 - c)}{1 - d \cdot c}. \quad (3.6)$$

A análise da invasão se dá da seguinte forma: se $\lambda(d_m, d, c) > 1$, a invasão é bem-sucedida e o alelo mutante se perpetuará no ambiente; se $\lambda(d_m, d, c) < 1$ o alelo mutante será extinto.

Ora,

$$\begin{aligned}
 \lambda(d_m, d, c) - 1 &= \frac{(1 - d_m) \cdot (1 - dc) + d_m(1 - c)[(1 - d_m) + d(1 - c)]}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)} \\
 &= \frac{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)} \\
 &= \frac{(1 - c)\{d_m[(1 - d_m) + d(1 - c)] - d(1 - dc)\}}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)} \\
 &= \frac{(1 - c)(d_m - d_m^2 + dd_m - dcd_m - d + d^2c)}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)} \\
 &= \frac{(1 - c)[(d_m - d) - d_m(d_m - d) - dc(d_m - d)]}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)} \\
 &= \frac{(1 - c)(d_m - d)(1 - d_m - dc)}{[(1 - d_m) + d(1 - c)](1 - dc)}.
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

O denominador da última expressão das igualdades acima é positivo (multiplicação de termos positivos, pois $0 < d, d_m, c < 1$); além disso, o termo $1 - c$ do numerador também é positivo. Logo,

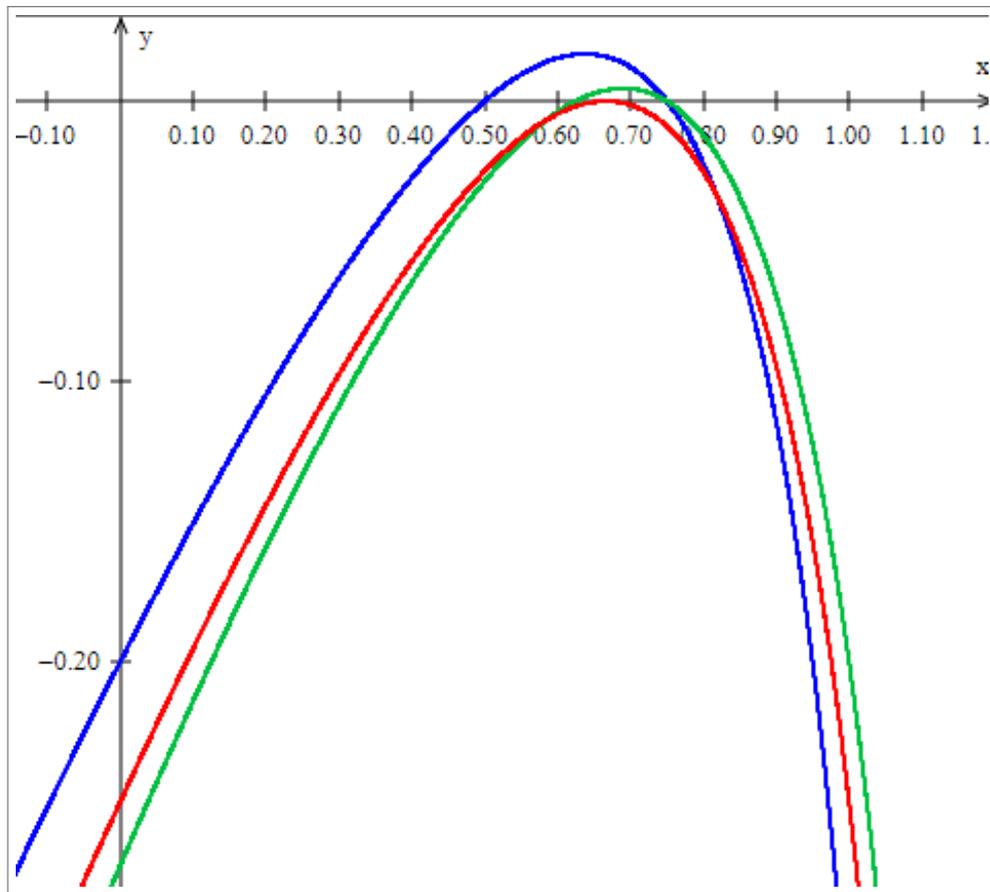
- Se $(d_m - d)(1 - d_m - dc) > 0$, a invasão é bem-sucedida;
- Se $(d_m - d)(1 - d_m - dc) < 0$, o alelo mutante será extinto.

Isto é, a invasão será bem-sucedida se $d_m - d$ e $1 - d_m - dc$ tiverem o mesmo sinal e não terá sucesso caso esses termos tiverem sinais contrários.

Ora, ter sinais iguais significa que $d_m - d, 1 - d_m - dc < 0$ ou $d_m - d, 1 - d_m - dc > 0$; em outras palavras, $1 - dc < d_m < d$ ou $d < d_m < 1 - dc$.

Nos gráficos da Figura 6, quando o traço está acima do eixo das abscissas, a mutação se perpetua no ambiente; quando está abaixo, o alelo mutante é extinto. Observe que no gráfico em vermelho, a primeira dessas opções não acontece.

Figura 6 – Gráficos representam os fatores reprodutivos (menos 1) de mutações em função do valor de sua taxa de dispersão. O gráfico azul considera $d = 1/2$; o vermelho $d = 2/3$; e verde, $d = 3/4$. Em todos, $c = 1/2$.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Isso é devido ao fato de que, nesse gráfico, $d = 1 - dc = 2/3$, o que impossibilita d_m de estar entre d e d_m .

Ainda sobre o gráfico em vermelho, observe que, quando $d_m = d = 2/3$, a mutação é neutra, não sendo, pois, útil ao nosso estudo. Para os demais valores de d_m , podemos ver abaixo:

$$\lambda(d_m, d = 2/3, c = 1/2) - 1 = -\frac{3(d_m - 2/3)^2}{4(4/3 - d_m)} \leq 0, \quad (3.8)$$

menor estrito quando $d_m \neq d = 2/3$.

Isso acontece sempre que $d = 1 - dc$ ou, melhor escrevendo, $d = \frac{1}{1+c}$, pois, nesse caso,

$$\lambda(d_m, d, c) - 1 \Big|_{d=\frac{1}{1+c}} = -\frac{(1-c)(d_m - d)^2}{d\left(\frac{2}{1+c} - d_m\right)} \leq 0 \quad (3.9)$$

e estritamente negativo quando $d_m \neq d$.

Por consequência, vê-se que, quando $d = \frac{1}{1+c}$, a população é resistente a mutações que alterem a taxa de dispersão no ambiente. Dessa forma, a evolução biológica seguirá sempre

em direção a essa condição.

Esse é um caso particular de uma “Estratégia de Evolução Estável” (na sigla em inglês, ESS), uma estratégia ótima para a sobrevivência genética.

Observe que mesmo que o custo de dispersão seja muito alto (≈ 1), ainda assim a ESS leva a uma taxa de dispersão maior que $\frac{1}{2}$. Isso explica porque algumas espécies privilegiam muito a migração em suas estratégias de perpetuação genética. Alguns textos publicados fornecem explicações para esse fenômeno, como por exemplo, que a não-migração não é uma boa estratégia tendo em vista a competição intraespecífica entre irmãos. O leitor interessado pode consultar (HAMILTON; MAY, 1977).

3.2 ESFORÇO REPRODUTIVO

É comum que algumas espécies de seres vivos gerem uma grande quantidade de descendentes na reprodução (por exemplo, a maioria dos artrópodes), dos quais a maioria morre rapidamente e somente uma pequena parte deles sobrevive. São espécies que não possuem a característica de investir em cuidado parental, mas direcionam sua energia para se reproduzir em grande número. Essas espécies são as chamadas *r*-estrategistas.

Por outro lado, algumas espécies (e.g., todos os mamíferos, além da maioria de outros vertebrados) tem como característica um número baixo de descendentes, os quais terão alta taxa de sobrevivência até a vida adulta, pois receberão cuidado parental. São as chamadas espécies *K*-estrategistas.

Nesta seção, apresentaremos um modelo que quantifica uma população a partir do esforço reprodutivo (i.e., quantificação da descendência) e o investimento em sobrevivência de determinada espécie.

Construamos um modelo discreto considerando que a taxa de fixação dos descendentes é igual a b num ambiente pouco povoado e cai exponencialmente com força s relacionado com o aumento da densidade populacional. Seja p a probabilidade de sobrevivência dos integrantes da população entre duas unidades de tempo. Assim, sendo $N(t)$ a quantificação da população no instante t ,

$$N(t+1) = N(t) \cdot (b e^{-sN(t)} + p). \quad (3.10)$$

Analisemos os pontos de equilíbrio desse modelo. O equilíbrio ocorre quando $N(t+1) = N(t)$. Isto é, $N(t) = N(t) \cdot (b e^{-sN(t)} + p)$. São, pois, duas possibilidades:

i) $N \equiv 0$, possibilidade que não é de interesse do nosso estudo, pois é a ausência total de população;

ii) $b \cdot e^{-s \cdot N(t)} + p = 1$, ou equivalentemente,

$$N(t) = \frac{\ln\left(\frac{b}{1-p}\right)}{s}. \quad (3.11)$$

Esse equilíbrio é do nosso interesse. Analisemos quando uma mutação que altera os valores de b e p se fixa no ambiente.

Suponhamos então que uma mutação surja num ambiente no qual o segundo equilíbrio acima foi atingido. Essa mutação tem diferentes valores de taxa de fixação e probabilidade de sobrevivência após um período de tempo: b_m (num ambiente pouco povoado) e p_m , na devida ordem. Assim, num instante de tempo t próximo ao momento da invasão, temos

$$N_m(t+1) = N_m(t) \cdot (b_m e^{-sN(t)} + p_m), \quad (3.12)$$

onde N_m é a quantidade de indivíduos de fenótipo² mutante, que é dependente de t . No expoente da exponencial foi considerado $N(t)$ (não, $N(t) + N_m(t)$) porque, como estamos considerando um momento próximo ao surgimento da mutação, o número $N_m(t)$ pode ser desprezado quando comparado a $N(t)$.

Ora, N no momento da invasão é dado por (3.11). Assim podemos considerar $N(t) \approx \frac{\ln\left(\frac{b}{1-p}\right)}{s}$ em (3.12). Segue que

$$N_m(t+1) = N_m(t) \cdot \left[\frac{b_m}{b}(1-p) + p_m \right]. \quad (3.13)$$

Por conseguinte, o fator reprodutivo dos mutantes é dado por

$$\frac{b_m}{b}(1-p) + p_m. \quad (3.14)$$

² característica advinda do código genético que se manifesta de maneira observável

A mutação irá se espalhar pelo ambiente quando esse número for maior que 1 e desaparecerá quando esse número for menor que 1. Equivalentemente:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Se } \frac{b_m}{1-p_m} > \frac{b}{1-p}, \text{ a mutação é bem-sucedida e conquista o ambiente;} \\ \text{Se } \frac{b_m}{1-p_m} < \frac{b}{1-p}, \text{ então os mutantes serão extintos.} \end{array} \right. \quad (3.15)$$

3.3 VIRULÊNCIA EM UM MODELO EPIDEMIOLÓGICO

Algumas doenças infecciosas causam mais danos aos contaminados que outras. Nesta seção, vamos assumir que quanto maior o número de parasitas no corpo do hospedeiro, maior a mortalidade da doença (virulência ν) e mais fácil é sua transmissão (maior taxa de transmissão β). Consideraremos então que β é dependente de ν e que havia equilíbrio infeccioso de uma cepa parasitária com ν fixo numa dada população. O modelo epidemiológico usado será o Modelo SI , descrito em (2.19) com $\gamma = 0$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \theta - \beta(\nu)SI - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta(\nu)SI - (\mu + \nu)I \end{array} \right. \quad (3.16)$$

Os possíveis equilíbrios $\left(\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0 \right)$ desse modelo são

- $\hat{S} = \frac{\theta}{\mu}$ e $\hat{I} = 0$, o equilíbrio livre da doença, no qual não estamos interessados neste problema;
- $\hat{S} = \frac{\mu + \nu}{\beta}$ e $\hat{I} = \frac{\theta}{\mu + \nu} - \frac{\mu}{\beta}$, que é o equilíbrio endêmico a ser considerado.

Então, após a invasão do equilíbrio por uma cepa mutante com virulência ν_m diferente de

ν , temos as equações que representam a dinâmica infecciosa:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \theta - \beta(\nu)SI - \beta(\nu_m)SI_m - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta(\nu)SI - (\mu + \nu)I \\ \frac{dI_m}{dt} = \beta(\nu_m)SI_m - (\mu + \nu_m)I_m \end{array} \right. . \quad (3.17)$$

Para analisar se o equilíbrio $\hat{S} = \frac{\mu + \nu}{\beta}$, $\hat{I} = \frac{\theta}{\mu + \nu} - \frac{\mu}{\beta}$ e $\hat{I}_m = 0$ é estável, calculemos a matriz Jacobiana do sistema acima e verificamos se seus autovalores generalizados têm parte real negativa ou positiva (conforme descrito em (OTTO; DAY, 2011, Seção 12.3) e nos Teoremas 5.3-Liapunov-Perron e 5.4 de (DOERING; LOPES, 2005)) nesse equilíbrio:

$$\left(\begin{array}{ccc} -\beta(\nu)\hat{I} - \beta(\nu_m)\hat{I}_m - \mu & \beta(\nu)\hat{I} & \beta(\nu_m)\hat{I}_m \\ -\beta(\nu)\hat{S} & \beta(\nu)\hat{S} - \mu - \nu & 0 \\ -\beta(\nu_m)\hat{S} & 0 & \beta(\nu_m)\hat{S} - \mu - \nu_m \end{array} \right) \Bigg|_{\hat{S}=\frac{\mu+\nu}{\beta}, \hat{I}=\frac{\theta}{\mu+\nu}-\frac{\mu}{\beta}, \hat{I}_m=0} \quad (3.18)$$

Ora, $\hat{I}_m = 0$, logo a Jacobiana acima é

$$\left(\begin{array}{ccc} -\beta(\nu)\hat{I} - \mu & \beta(\nu)\hat{I} & 0 \\ -\beta(\nu)\hat{S} & \beta(\nu)\hat{S} - \mu - \nu & 0 \\ -\beta(\nu_m)\hat{S} & 0 & \beta(\nu_m)\hat{S} - \mu - \nu_m \end{array} \right) \Bigg|_{\hat{S}=\frac{\mu+\nu}{\beta}, \hat{I}=\frac{\theta}{\mu+\nu}-\frac{\mu}{\beta}} \quad (3.19)$$

uma matriz da forma $\begin{pmatrix} A_{2 \times 2} & 0_{2 \times 1} \\ B_{1 \times 2} & \beta(\nu_m)\hat{S} - \mu - \nu_m \end{pmatrix}$, onde $A = \begin{pmatrix} -\beta(\nu)\hat{I} - \mu & \beta(\nu)\hat{I} \\ -\beta(\nu)\hat{S} & \beta(\nu)\hat{S} - \mu - \nu \end{pmatrix}$;

portanto, seu determinante é igual a $\det(A) \cdot [\beta(\nu_m)\hat{S} - \mu - \nu_m]$ e, conseqüentemente, seus autovalores (generalizados) são os mesmos de A juntamente com $\beta(\nu_m)\hat{S} - \mu - \nu_m$ (o leitor interessado em saber mais, pode consultar um livro de Álgebra Linear, por exemplo, (HOFFMAN; KUNZE, 1971)).

Note que a matriz A é exatamente a matriz Jacobiana do equilíbrio endêmico do sistema (3.16), que já estava em equilíbrio estável antes da chegada da cepa mutante, portanto, já consideramos seus autovalores (generalizados) com parte real negativa. Assim, a única

condição restante para a estabilidade do equilíbrio, ou seja, que a cepa mutante não tenha sucesso na invasão é

$$\left[\beta(\nu_m) \hat{S} - \mu - \nu_m \right] \Big|_{\hat{S} = \frac{\mu + \nu}{\beta}} < 0; \quad (3.20)$$

ou seja,

$$\frac{\beta(\nu)}{\mu + \nu} > \frac{\beta(\nu_m)}{\mu + \nu_m}. \quad (3.21)$$

E se o autovalor $\beta(\nu_m) \hat{S} - \mu - \nu_m$ for positivo, o equilíbrio será instável; isto é, a condição para sucesso da invasão é que

$$\frac{\beta(\nu_m)}{\mu + \nu_m} > \frac{\beta(\nu)}{\mu + \nu}. \quad (3.22)$$

4 MODELO SIS COM GENÉTICA DAS POPULAÇÕES

Em (DAY; GANDON, 2007), algumas das várias vantagens obtidas por usar genética das populações em modelos epidemiológicos são apresentadas. Neste capítulo, vamos expor como ficam esses modelos quando trabalhados dessa forma e mostrar algumas das equações que representam a virulência e a taxa de transmissão média de uma doença contagiosa com várias cepas - uma com taxas diferentes das outras - numa dada população.

O Modelo SIS abaixo (2.19)

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - \mu S - \beta SI + \gamma I \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \nu + \gamma)I \end{cases} \quad (4.1)$$

é escrito da seguinte forma quando há diversas cepas (todas com mesma taxa de recuperação):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - \mu S - \sum_j \beta_j SI_j + \gamma I_T \\ \frac{dI_i}{dt} = \beta_i SI_i - (\mu + \nu_i + \gamma)I_i \end{cases}, \quad (4.2)$$

onde $I_T = \sum_j I_j$ e I_j representa o número de infectados pela j -ésima cepa.

Denotando por \bar{x} a esperança de uma quantidade x sobre a distribuição da frequência das cepas patogênicas (probabilidade $q_i = \frac{I_i}{I_T}$ para a cepa i), ou seja, $\bar{x} = \sum_j x_j \frac{I_j}{I_T}$, resulta

$$\frac{dS}{dt} = \theta - \mu S - \bar{\beta} SI_T + \gamma I_T, \quad (4.3)$$

e adicionando-se mutações (com probabilidade η de ocorrência e m_{ji} de a mutação ser em direção à cepa i sempre que partir da cepa j):

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \theta - \mu S - \bar{\beta} SI_T + \gamma I_T \\ \frac{dI_i}{dt} = \beta_i SI_i - (\mu + \nu_i + \gamma)I_i - \eta I_i + \eta \sum_j m_{ji} I_j \end{cases}, \quad (4.4)$$

donde obtemos

$$\begin{aligned} \frac{dI_T}{dt} &= \sum_j \frac{dI_j}{dt} = \sum_j \beta_j S I_j - \sum_j (\mu + \nu_j + \gamma) I_j - \eta \sum_j I_j + \eta \sum_{i,j} m_{ij} I_i \\ &= \sum_j \beta_j S I_j - \sum_j (\mu + \nu_j + \gamma) I_j, \end{aligned} \quad (4.5)$$

uma vez que $\sum_j m_{ij} = 1$.

Considerando as médias $\bar{\beta}$ e $\overline{\mu + \nu + \gamma} = \mu + \bar{\nu} + \gamma$ (os valores de μ e γ não mudam entre cepas), I_T pode ser escrito como

$$\frac{dI_T}{dt} = \bar{\beta} S I_T - (\mu + \bar{\nu} + \gamma) I_T. \quad (4.6)$$

Sendo $q_i = \frac{I_i}{I_T}$, temos

$$\begin{aligned} \frac{dq_i}{dt} &= \frac{\frac{dI_i}{dt} I_T - I_i \frac{dI_T}{dt}}{I_T^2} = \frac{dI_i}{dt} \frac{1}{I_T} - \frac{I_i}{I_T} \frac{dI_T}{dt} \\ &= \beta_i S \frac{I_i}{I_T} - (\mu + \nu_i + \gamma) \frac{I_i}{I_T} - \eta \frac{I_i}{I_T} + \eta \sum_j m_{ji} \frac{I_j}{I_T} - \frac{I_i}{I_T} \left[\bar{\beta} S \frac{I_T}{I_T} - (\mu + \bar{\nu} + \gamma) \frac{I_T}{I_T} \right] \\ &= \beta_i S q_i - (\mu + \nu_i + \gamma) q_i - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j - q_i \left[\bar{\beta} S - (\mu + \bar{\nu} + \gamma) \right] \\ &= q_i \left[(S \beta_i - \mu - \nu_i - \gamma) - (S \bar{\beta} - \mu - \bar{\nu} - \gamma) \right] - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j. \end{aligned} \quad (4.7)$$

O gradiente fitness da cepa i é $r_i = S \beta_i - \mu - \nu_i - \gamma$; portanto $\bar{r} = S \bar{\beta} - \mu - \bar{\nu} - \gamma$ e

$$\frac{dq_i}{dt} = q_i (r_i - \bar{r}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j. \quad (4.8)$$

Juntando as equações (4.3), (4.6) e (4.8), temos o modelo SIS com genética das populações:

$$\begin{cases} \frac{dq_i}{dt} = q_i (r_i - \bar{r}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j \\ \frac{dS}{dt} = \theta - \mu S - \bar{\beta} S I_T + \gamma I_T \\ \frac{dI_T}{dt} = \bar{\beta} S I_T - (\mu + \bar{\nu} + \gamma) I_T. \end{cases} \quad (4.9)$$

Um exemplo de como as equações (4.9) são úteis para modelar dinâmicas evolucionárias é mostrado em (DAY; GANDON, 2007), que simula a introdução de drogas em um organismo, alterando os parâmetros sob os quais cepas de uma dada doença agem. A Tabela 1 mostra os valores pós aplicação da droga:

Tabela 1 – Parâmetros

Cepa	β	ν	γ
Cepa 1	$7,25 \times 10^{-4}$	0	58
Cepa 2	$3,625 \times 10^{-4}$	0	26
Cepa 3	$7,25 \times 10^{-4}$	27	26

Fonte: Elaborada pelo autor (2021), com base em (DAY; GANDON, 2007). A mortalidade natural μ equivale a 10^{-5} .

Fazendo uma simulação numérica semelhante à de (DAY; GANDON, 2007), porém já considerando os valores da tabela acima, numa população onde a única cepa existente era a primeira - que estava em equilíbrio no ambiente - e que as outras duas cepas foram introduzidas, obtemos os gráficos apresentados na Figura 7.

Podemos analisar como variam as taxas de transmissão e virulência médias de uma população com o auxílio da equação (4.8):

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{\nu}}{dt} &= \frac{d}{dt} \left(\sum_i \nu_i q_i \right) = \sum_i \nu_i \frac{dq_i}{dt} = \sum_i \nu_i \left[q_i (r_i - \bar{r}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j \right] \\ &= \sum_i (\nu_i r_i) q_i - \left(\sum_i \nu_i q_i \right) \bar{r} - \eta \left(\sum_i \nu_i q_i \right) + \eta \left(\sum_{i,j} \nu_i m_{ji} q_j \right) \\ &= \bar{\nu} \cdot \bar{r} - \bar{\nu} \cdot \bar{r} - \eta \bar{\nu} + \eta \bar{\nu}_m \\ &= \text{cov}(\nu_i, r_i) - \eta (\bar{\nu} - \bar{\nu}_m) \end{aligned} \quad (4.10)$$

e

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{\beta}}{dt} &= \frac{d}{dt} \left(\sum_i \beta_i q_i \right) = \sum_i \beta_i \frac{dq_i}{dt} = \sum_i \beta_i \left[q_i (r_i - \bar{r}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j \right] \\
&= \sum_i (\beta_i r_i) q_i - \left(\sum_i \beta_i q_i \right) \bar{r} - \eta \left(\sum_i \beta_i q_i \right) + \eta \left(\sum_{i,j} \beta_i m_{ji} q_j \right) \\
&= \bar{\beta} \cdot \bar{r} - \bar{\beta} \cdot \bar{r} - \eta \bar{\beta} + \eta \bar{\beta}_m \\
&= \text{cov}(\beta_i, r_i) - \eta (\bar{\beta} - \bar{\beta}_m), \tag{4.11}
\end{aligned}$$

com $\bar{\nu}_m = \sum_{i,j} \nu_i m_{ji} q_j$ e $\bar{\beta}_m = \sum_{i,j} \beta_i m_{ji} q_j$ nas equações (4.10) e (4.11). Em geral, sempre representaremos a esperança de uma variável aleatória x na distribuição das cepas das novas mutações (probabilidade $\sum_j m_{ji} q_j$ para a cepa i), isto é $\bar{x}_m = \sum_{i,j} x_i m_{ji} q_j$.

Portanto,

$$\begin{cases} \frac{d\bar{\nu}}{dt} = \text{cov}(\nu_i, r_i) - \eta (\bar{\nu} - \bar{\nu}_m) \\ \frac{d\bar{\beta}}{dt} = \text{cov}(\beta_i, r_i) - \eta (\bar{\beta} - \bar{\beta}_m) \end{cases} \tag{4.12}$$

Ainda podemos encontrar outras equações para as variações dessas taxas usando (4.7):

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{\nu}}{dt} &= \frac{d}{dt} \left(\sum_i \nu_i q_i \right) = \sum_i \nu_i \frac{dq_i}{dt} = \sum_i \nu_i \left[q_i (S\beta_i - \nu_i - S\bar{\beta} + \bar{\nu}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j \right] \\
&= S \sum_i (\nu_i \beta_i) q_i - \sum_i (\nu_i \nu_i) q_i - S \left(\sum_i \nu_i q_i \right) \bar{\beta} + \bar{\nu} \sum_i \nu_i q_i - \eta \sum_i \nu_i q_i + \eta \sum_{i,j} \nu_i m_{ji} q_j \\
&= S \cdot \overline{\nu \cdot \beta} - \overline{\nu \cdot \nu} - S \cdot \bar{\nu} \cdot \bar{\beta} + \bar{\nu} \cdot \bar{\nu} - \eta \bar{\nu} + \eta \bar{\nu}_m \\
&= S (\overline{\nu \cdot \beta} - \bar{\nu} \cdot \bar{\beta}) - (\overline{\nu \cdot \nu} - \bar{\nu} \cdot \bar{\nu}) - \eta (\bar{\nu} - \bar{\nu}_m) \\
&= S \cdot \text{cov}(\nu_i, \beta_i) - \text{cov}(\nu_i, \nu_i) - \eta (\bar{\nu} - \bar{\nu}_m) \tag{4.13}
\end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{\beta}}{dt} &= \frac{d}{dt} \left(\sum_i \beta_i q_i \right) = \sum_i \beta_i \frac{dq_i}{dt} = \sum_i \beta_i \left[q_i (S\beta_i - \nu_i - S\bar{\beta} + \bar{\nu}) - \eta q_i + \eta \sum_j m_{ji} q_j \right] \\
&= S \sum_i (\beta_i \beta_i) q_i - \sum_i (\beta_i \nu_i) q_i - S \left(\sum_i \beta_i q_i \right) \bar{\beta} + \bar{\nu} \sum_i \beta_i q_i - \eta \sum_i \beta_i q_i + \eta \sum_{i,j} \beta_i m_{ji} q_j \\
&= S \cdot \bar{\beta} \cdot \bar{\beta} - \bar{\beta} \cdot \bar{\nu} - S \cdot \bar{\beta} \cdot \bar{\beta} + \bar{\beta} \cdot \bar{\nu} - \eta \bar{\beta} + \eta \bar{\beta}_m \\
&= S (\bar{\beta} \cdot \bar{\beta} - \bar{\beta} \cdot \bar{\beta}) - (\bar{\beta} \cdot \bar{\nu} - \bar{\beta} \cdot \bar{\nu}) - \eta (\bar{\beta} - \bar{\beta}_m) \\
&= S \cdot \text{cov}(\beta_i, \beta_i) - \text{cov}(\beta_i, \nu_i) - \eta (\bar{\beta} - \bar{\beta}_m). \tag{4.14}
\end{aligned}$$

$\text{cov}(a, b)$ representa a covariância entre a e b na distribuição da frequência das cepas, de forma que $\text{cov}(a, a)$ é a variância de a nessa distribuição.

Portanto,

$$\begin{cases} \frac{d\bar{\nu}}{dt} = S \cdot \text{cov}(\nu_i, \beta_i) - \text{cov}(\nu_i, \nu_i) - \eta (\bar{\nu} - \bar{\nu}_m) \\ \frac{d\bar{\beta}}{dt} = S \cdot \text{cov}(\beta_i, \beta_i) - \text{cov}(\beta_i, \nu_i) - \eta (\bar{\beta} - \bar{\beta}_m) \end{cases}, \tag{4.15}$$

sistema que pode ser escrito no formato matricial:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\bar{\nu}}{dt} \\ \frac{d\bar{\beta}}{dt} \end{pmatrix} = G \cdot \begin{pmatrix} -1 \\ S \end{pmatrix} - \eta \begin{pmatrix} \bar{\nu} - \bar{\nu}_m \\ \bar{\beta} - \bar{\beta}_m \end{pmatrix}, \tag{4.16}$$

onde $G = \begin{pmatrix} \text{cov}(\nu_i, \nu_i) & \text{cov}(\nu_i, \beta_i) \\ \text{cov}(\beta_i, \nu_i) & \text{cov}(\beta_i, \beta_i) \end{pmatrix}$ é a matriz de covariância genética das variáveis aleatórias ν e β .

Uma análise com foco em uma cepa fixa - chamada variante focal - pode ser feita na equação (4.8). De fato, sendo q^* a cepa focal, tem-se, retirando a parte relativa a mutações ($\eta = 0$),

$$\begin{aligned} \frac{dq^*}{dt} &= q^* (r^* - \bar{r}) = q^* \left(r^* - r^* q^* - \sum_{j \neq *} r_j q_j \right) = q^* \left[r^* (1 - q^*) - \sum_{j \neq *} r_j q_j \right] \\ &= q^* (1 - q^*) \left(r^* - \frac{\sum_{j \neq *} r_j q_j}{1 - q^*} \right). \end{aligned} \quad (4.17)$$

Ora, seja \tilde{r} a esperança de r na distribuição das cepas excluindo-se a cepa focal (probabilidade $\frac{q_i}{\sum_{j \neq *} q_j} = \frac{q_i}{\sum_j q_j - q^*} = \frac{q_i}{1 - q^*}$ para a cepa $i \neq *$); isto é, $\tilde{r} = \frac{\sum_{j \neq *} r_j q_j}{1 - q^*}$. Assim, podemos escrever

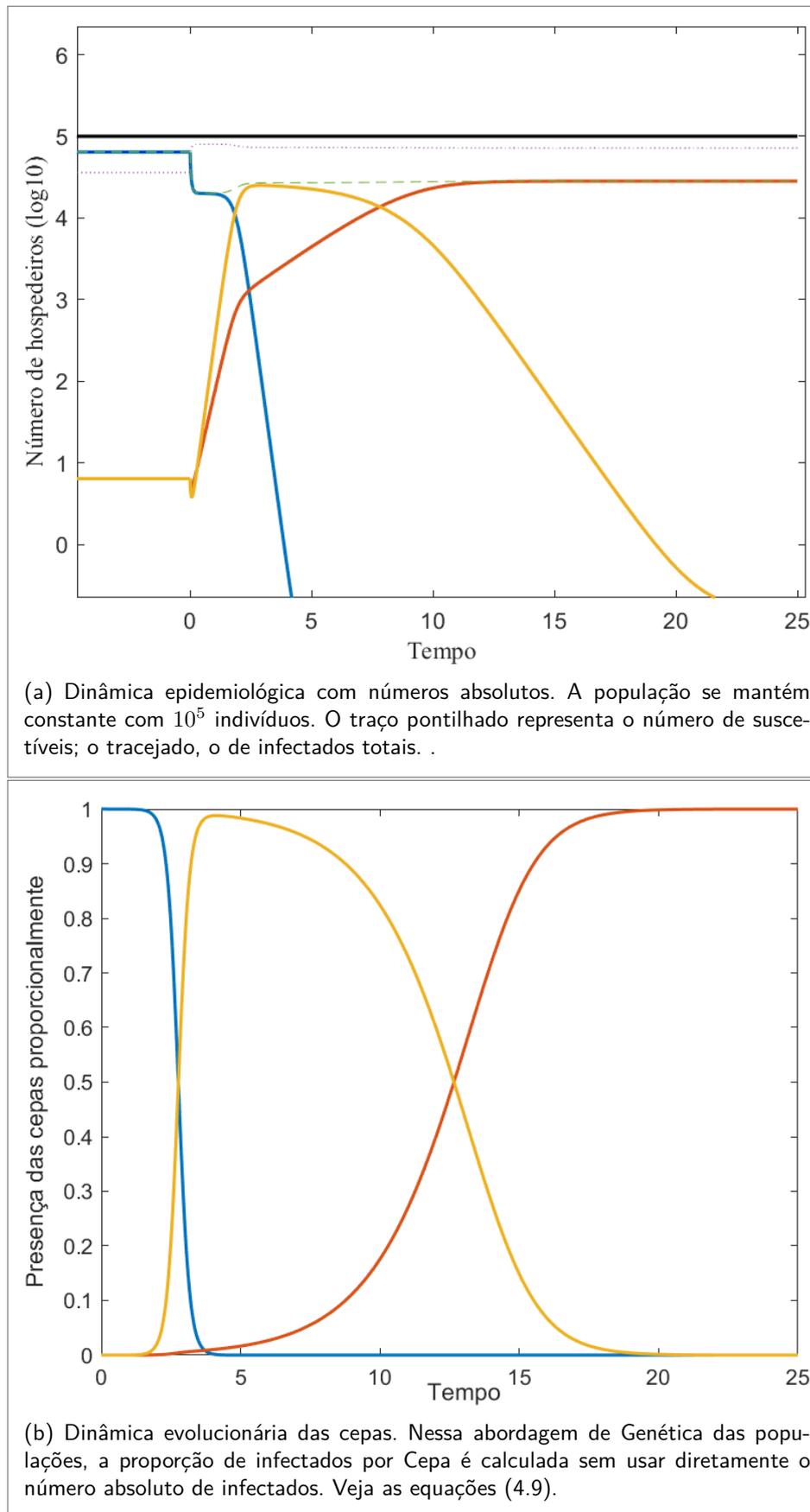
$$\frac{dq^*}{dt} = q^* (1 - q^*) (r^* - \tilde{r}) \quad (4.18)$$

ou, de outra forma,

$$\frac{dq^*}{dt} = \sigma^* s^*, \quad (4.19)$$

onde $\sigma^* = q^* (1 - q^*)$ é a variância genética com respeito à cepa focal e $s^* = (r^* - \tilde{r})$ é o coeficiente de seleção dessa variante.

Figura 7 – Simulações das Dinâmicas Epidemiológica e Evolucionária. Cepas 2 e 3 (em vermelho e amarelo, respectivamente) invadem uma situação de equilíbrio da Cepa 1 (em azul). Os parâmetros são dados pela Tabela 1.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

REFERÊNCIAS

- BAUSSANO I., F. S.; PLUMMER, M. Infection transmission and chronic disease models in the study of infection-associated cancers. *British Journal of Cancer*, v. 110, p. 7–11, 2014.
- BERNOULLI, D.; BLOWER, S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology*, v. 14, n. 5, p. 275–288, 2004. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rmv.443>>.
- DAY, T.; GANDON, S. Applying population-genetic models in theoretical evolutionary epidemiology. *Ecology Letters*, Wiley Online Library, v. 10, n. 10, p. 876–888, 2007.
- DOERING, C.; LOPES, A. *Equações diferenciais ordinárias*. IMPA, 2005. (Coleção matemática universitária). ISBN 9788524402388. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=y4bUAAAACAAJ>>.
- GANDON, S.; DAY, T. The evolutionary epidemiology of vaccination. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society London, v. 4, n. 16, p. 803–817, 2007.
- GANDON, S.; DAY, T. Evolutionary epidemiology and the dynamics of adaptation. *Evolution*, v. 63, n. 4, p. 826–838, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1558-5646.2009.00609.x>>.
- GONDIM, J. M. *Contribuições à modelagem matemática de epidemias no combate à COVID-19*. Universidade Federal de Pernambuco, 2021. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/3998400>>.
- GRAUNT, J. Natural and political observations mentioned in a following index, and made upon the bills of mortality. In: _____. *Mathematical Demography: Selected Papers*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1977. p. 11–20. ISBN 978-3-642-81046-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-81046-6_2>.
- HAMILTON, W. D.; MAY, R. M. Dispersal in stable habitats. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 269, n. 5629, p. 578–581, 1977.
- HIPPOCRATES. *The Genuine works of Hippocrates v. 1*. William Wood, 1886. (The Genuine works of Hippocrates v. 1, v. 1). Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=HYIIAAAIAAJ>>.
- HOFFMAN, K.; KUNZE, R. *Linear Algebra*. Prentice-Hall, 1971. (Featured Titles for Linear Algebra (Advanced) Series). ISBN 9780135367971. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=Jk7MtwEACAAJ>>.
- KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, The Royal Society London, v. 115, n. 772, p. 700–721, 1927.
- LÓPEZ, M.; MARCHESIN, D.; MATOS, V.; SCHECTER, S. Equações diferenciais e modelos epidemiológicos. In: . Rio de Janeiro, Brasil: Instituto de Matemática Pura e Aplicada, 2021. ISBN 978-65-89124-42-9.

MALTHUS, T.; GILBERT, G. *An Essay on the Principle of Population*. Oxford University Press, 1999. (Oxford world's classics). ISBN 9780192837479. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=Yxoe-sEHNgc>>.

MARTCHEVA, M. *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer US, 2015. (Texts in Applied Mathematics). ISBN 9781489976123. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=tt7HCgAAQBAJ>>.

OTTO, S.; DAY, T. *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton University Press, 2011. ISBN 9781400840915. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=vnNhCE9UwYcC>>.